

d. 外部査読

こうして作成したサマリー・本文について専門家に外部査読を依頼し、コメントに従いサマリー・本文・リストに修正を加え、最終版を作成した（表1）。

表1. サマリ－の最終版

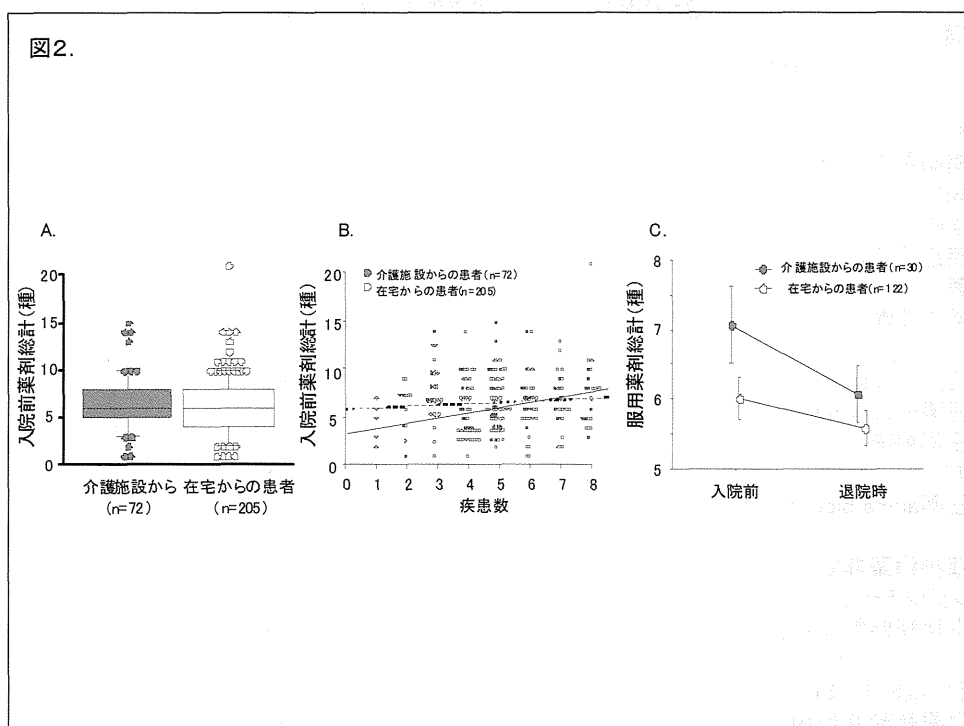
1. 多剤投与が不適切薬剤投与 (potentially inappropriate medication use: PIM) に関連し、薬物有害事象 (Adverse Drug Events: ADE) につながる。介護施設における PIM には精神科薬 (抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系抗不安薬/睡眠薬、三環系抗うつ薬) が多く、不穏・徘徊・尿失禁・転倒・便秘リスクを増大させる。
  - a. RQ: 介護施設において不適切薬剤投与の頻度が高い薬剤はどれか?  
定型的抗精神病薬は鎮静効果が強く、抗ドパミン作用により転倒・誤嚥のリスクが高くなるため可能な限り使用を控える (QoE:強 RS:強)。
  - b. RQ: 介護施設において不適切薬剤投与の頻度が高い薬剤はどれか?  
ベンゾジアゼピン系抗不安薬/睡眠薬には耐性や筋弛緩作用などがあるため可能な限り使用を避け、使用する場合も最低必要量をできるだけ短期間使用に限る。非ベンゾジアゼピン系薬剤やラメルテオンを代替薬として用いる (QoE:高 RS:強)。
  - c. RQ: 介護施設において不適切薬剤投与の頻度が高い薬剤はどれか?  
3環系抗うつ薬は可能な限り使用を控え、新たな処方を行わない (QoE:高 RS:強)
2. RQ: 介護施設において薬物有害事象の頻度が高い薬剤はどれか?  
介護施設において ADEs を起こす頻度の高い薬剤は、利尿薬、抗精神病薬、NSAIDs である。いずれも汎用性の高い薬剤であるが、利尿薬は低用量の使用にとどめ、適宜電解質・腎機能のモニタリングを行う (抗精神病薬は前述。NSAIDs は後述) (QoE:中 RS:強)。
3. 施設入所者の ADEs 関連の入院および関連死に関与するのは、NSAIDs, ジゴキシン、血糖降下薬、抗精神病薬である。
  - a. RQ: 介護施設において重篤な薬物有害事象を来す薬剤はどれか?  
NSAIDs は常用すべきではなく、短期間また低用量を使用にとどめる。選択的 Cox 阻害薬を使用し、PPI を併用する (QoE:高 RS:強)。
  - b. RQ: 介護施設において重篤な薬物有害事象を来す薬剤はどれか?  
ジゴキシンは therapeutic window の狭い薬剤であり、血中濃度や心電図によるモニターが難しい場合には中止を考慮する (QoE:中 RS:強)。
  - c. RQ: 介護施設において重篤な薬物有害事象を来す薬剤はどれか?  
アベマイド、ジメリンなど第一世代 SU 薬及びオイグルコン、ダオニールは低血糖のリスクが高く介護施設ではモニタリングが不十分になる可能性があり使用すべきではない (QoE:中 RS:高)。

4. RQ：病院から介護施設への入所の際の薬物有害事象に関与する薬剤はどれか？  
病院から施設入所の際に ADEs が起こる。抗精神病薬、インスリン、心血管系薬剤の中止・変更に伴う ADEs が報告されている。医療施設間の正確な患者薬剤情報伝達を徹底すること、また患者にとって転院は環境の変化を伴うため、転院直後の薬剤変更は行わない (QoE:弱 RS:強)。
5. 介護施設における適切な薬剤使用における介入が有用である。
  - a. RQ：薬剤有害事象を減らす介入試験は存在するか？  
多職種（かかりつけ医・老年専門医・薬剤師・施設スタッフ）によるケースカンファレンスは PIM を減らすので積極的に行う (QoE:中 RS:高)。
  - b. RQ：薬剤有害事象を減らす介入試験は存在するか？  
精神科薬使用と精神症状に対する非薬物的対処についてのスタッフ教育は PIM 改善に効果がある。施設入所患者の BPSD に対して、漫然と薬剤を使用せず、休薬可能を試みるべきである (QoE:強 RS:高)。

研究 2 :

a. 入院患者の薬剤使用状況について

入院時、患者の内服薬 6 種類で、在宅からの入院患者との間に差異は認めなかった (図 2A)。しかし、疾患数と内服薬に関して在宅患者では正の相関がある一方、介護施設患者では疾患数と薬剤種類との間に関連は認められなかった (図 2B)。



入院前、対象者は平均 7.1 種類を服用しており、消化器系薬剤の服用者が多く (26 名、87%)、降圧薬、抗血小板薬/抗凝固薬が続いた。また入院前には消化器系薬剤、降圧薬、精神科薬、利尿薬で 3 剤以上の処方が認められた。これらの介護施設からの患者はビタミン薬・脂質異常症薬・抗尿酸薬が入院中に薬剤削減対象となり、また 3 剤以上の同一臓器に対する治療薬の処方が削減対象となっていた。その結果、退院時には全体で 1 剤の減薬となった (図 2C)。一方、在宅から入院し在宅あるいは施設に退院した患者 122 名では薬剤種類は入院前後で平均 6 種類から 5.6 種類にとどまっていた。

さらに処方が多かった系統の薬剤に対し検討を行った (表 2)。消化器科薬では、プロトンポンプ阻害薬、セロトニン作動薬の処方増加が特徴で、一方 H<sub>2</sub> ブロッカー、整腸剤は減薬対象となっていた。また、特筆すべきは精神科薬であり、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬・睡眠薬の使用が削減対象となっていた。

表2.

## 介護施設からの入院患者30名の入院前後の内服薬内訳

薬剤種類	入院前処方人数	退院時処方人数	増減
消化器系薬剤			
便秘薬/大腸刺激性下剤	13	15	+3
便秘薬/塩類下剤	12	7	-5
胃薬PPI	9	18	+9
胃薬防御因子増強	8	5	-3
整腸剤	7	3	-4
胃薬H2blocker	5	1	-4
肝疾患治療薬	3	2	-1
胃薬セロトニン作動薬	1	4	+3
胃薬その他	1	0	-1
降圧薬			
降圧薬Ca blocker	12	17	+5
降圧薬beta blocker	6	7	+1
降圧薬ARB	5	3	-2
ACEI	5	10	+5
降圧薬alpha blocker	1	1	0
精神科薬			
抗精神病薬非定型	4	3	-1
ベンゾジアゼピン抗不安薬	3	1	-2
睡眠薬短時間作用型	3	0	-3
非ベンゾジアゼピン睡眠薬	3	4	+1
抗うつ薬SSRI/SNRI	2	0	-2
睡眠薬長時間作用型	2	1	-1
抗うつ薬3環4環系その他	1	0	-1
チアプリド	0	1	+1
抗精神病薬定型	0	1	+1
利尿薬			
利尿薬ループ	7	11	+4
カリウム保持性	4	4	0
サイアザイド系	3	2	-1

#### D. 考察と結論

研究1：介護施設の薬物療法のリストを以上のように決定した。

■ストップ：中止を考慮すべき薬剤もしくは使用法のリスト

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的 な 商品名	対象と なる 患者群	主な副作用・ 理由	推奨される 使用法	エビデンスの質と推奨 度
ジゴキシン	ジゴシン、ジゴキシン	>0.125mg/ 日で使用 の高齢者	ジギタリス 中毒	1. 0.125mg/日以下に減 量する。 2. 高齢者では0.125mg/ 日以下でもジギタリス 中毒のリスクがある ため、血中濃度や心 電図によるモニター が難しい場合には中 止を考慮する。	エビデンスの質;中 推奨度;強
三環系 抗うつ 薬	トリプタノール®、 アナフラニール®、 トフラニール® など	すべての 高齢者	認知機能低 下 便秘、口渇、 誤嚥性肺炎	可能な限り使用を控え る  代替薬：SSRI、SNRI、 ミルタザピン	エビデンスの質;高 推奨度;強
定型抗 精神病 薬	セレネース、 コントミン、 ヒルナミン、など	認知症	錐体外路症 状 過鎮静 認知機能低 下 口渇、便秘 誤嚥性肺炎	可能な限り使用を控え る。 代替薬：抑肝散、非定型 抗精神病薬	エビデンスの質;高 推奨度;強
ベンゾ ジアゼ ピン系 睡眠 薬・抗 不安薬	ダルメート、 ソメリン、 セルシン、 ハルシオン、 デパス、など	すべての 高齢者	過鎮静、認知 機能低下、せん 妄、転倒・ 骨折、運動機 能低下	1. 長時間作用型は使用 すべきでない。 2. トリアゾラムは健忘 のリスクがあり使用 すべきでない。 3. ほかのベンゾジアゼ ピン系もできるだけ 使用しない。 4. 使用する場合最低必 要量をできるだけ短 期間使用に限る。 5. 長時間作用型は持ち 越し効果、短時間作用 型では健忘、依存のリ スク。  代替薬：非ベンゾジアゼ ピン系、ラメルテオン	エビデンスの質;高 推奨度;強
スルホ ニルウ レ ア (SU) 薬	アベマイド、ジメリン など第一世代 SU 薬及 びオイグルコン、ダオ ニール	すべての 高齢者	低血糖とそ れが遷延す るリスク	1. 可能な限り使用を控 える。 2. 代替薬として他の SU 薬（グリミクロン、 アマリール）少量や DPP-4 阻害薬を考慮。	エビデンスの質;中 推奨度;強

NSAIDs	すべての NSAIDs	すべての 高齢者	腎機能低下、 上部消化管 出血のリス ク	1. 使用をなるべく短期 間にとどめる 2. 代替薬として選択的 Cox2 阻害薬（セレコク クスなど） a. その場合も短期間の 使用にとどめ低用量を 使用。 b. 消化管の有害事象の 予防に PPI の併用を考 慮。 c. 局所の疼痛に関して は外用薬を使用	エビデンスの質;高 推奨度;強
ループ 利尿薬	ラシックスなど	すべての 高齢者	腎機能低下 起立性低血 圧、転倒 電解質異常	低用量の使用にとどめ、 循環血漿量の減少が疑 われる場合、中止または 減量を考慮する。 適宜電解質・腎機能のモ ニタリングを行う。	エビデンスの質;中 推奨度;強
スピロ ノラク トン	アルダクトン A	すべての 高齢者	高カリウム 血症	25mg 以下での使用にと どめる。  適宜電解質・腎機能のモ ニタリングを行う。	エビデンスの質;中 推奨度;強

## 研究 2 :

先行研究や当科での薬剤調査から以下のような薬剤選択が考えられる。

### 1) 病態が変化し中止/追加が必要な薬剤がある。

ビタミン薬・脂質異常症薬・抗尿酸薬が減薬対象になっていた。これらは患者の栄養状態を含む全身状態の変化によって薬物療法見直された結果である。一方で、入院により PPI の処方が増大している。これらは抗血症板薬や抗凝固薬が治療上必要な患者で他の消化器病薬から切り替えられた可能性がある。

### 2) 1臓器あたり 3種類以上の薬剤は削減対象になる。

当科の調査では 1臓器あたり 3種類以上の薬剤は削減対象になっていた。特に、消化器科薬・降圧薬・精神科薬は多剤投与がされており、一疾患一剤を基本に処方内容の見直しを進める。

### 3) 抗精神科薬は処方内容を検討し、他剤への変更や減薬を進める。

最新の睡眠ガイドラインでは、高齢者にベンゾジアゼピン系睡眠薬を推奨していない。ベンゾジアゼピン系薬剤や半減期の長い薬剤は、転倒につながる。抗精神科薬に関しては①適応疾患に則った使用、②漫然と使用せず症状が安定したら休薬、③症状出現時などに限った使用、④非薬物療法、を検討する。



## D. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 松井敏史, 竹下実希, 井上慎一郎, 里村元, 神崎恒一: 介護施設における薬物療法の優先順位をどのように考えたらよいでしょうか. *Geriatric Medicine* 2014; 52:947-953.
- 2) 松井敏史, 神崎恒一, 松下幸生, 樋口進: 高齢者における飲酒コントロールと認知症予防. *認知神経科学* 2014; 16:9-17.
- 3) 松井敏史: アルコールと認知症. *クリニシアン* 2014; 61:495-501.
- 4) 永井久美子, 小柴ひとみ, 小林義雄, 山田如子, 須藤紀子, 長谷川浩, 松井敏史, 神崎恒一: 老年症候群の適切な把握のためのもの忘れセンター予診票の作成に関する検討 予診票の妥当性と信頼性および回答者による回答率の差異についての検証. *日本老年医学会雑誌* 2014; 51:161-169.
- 5) 松井敏史, 横山顕, 松下幸生, 神崎恒一, 樋口進: 生活習慣病と認知機能 予防と治療 アルコール. *日本臨床* 2014; 72:749-756.
- 6) 松井敏史, 井上慎一郎, 竹下実希, 柴田茂貴, 小林義雄, 長谷川浩, 神崎恒一: 高齢者における誤嚥性肺炎の特徴 医療・介護関連肺炎(NHCAP)診療ガイドラインの概説も含めて. *日本歯科評論* 2014; 74:111-124.
- 7) 横山顕, 松井敏史, 水上健, 松下幸生, 樋口進, 丸山勝也, 横山徹爾: アルコール脱水素酵素 1B の遺伝子多型はアルコール依存症男性の体重と飲酒量との関連の強力な規定因子である. *アルコールと医学生物学* 2014; 32:80-83.
- 8) 横山顕, 水上健, 松井敏史, 木村充, 松下幸生, 樋口進, 丸山勝也, 横山徹爾: アルコール依存症男性のアルコール脱水素酵素 1B とアルデヒド脱水素酵素 2 と肝硬変、膵石灰化、糖尿病、高血圧の合併との関連. *アルコールと医学生物学* 2014; 32:102-107.
- 9) 長島文夫, 北村浩, 古瀬純司, 須藤紀子, 松井敏史, 神崎恒一, 東尚弘, 中村文明: 高齢者のがんに対する総合的機能評価. *腫瘍内科* 2014; 13:182-185.
- 10) Yokoyama A, Yokoyama T, Mizukami T, Matsui T, Shiraishi K, Kimura M, Matsushita S, Higuchi S, Maruyama K: Alcoholic Ketosis: Prevalence, Determinants, and Ketohepatitis in Japanese Alcoholic Men. *Alcohol Alcohol* 2014.

### 2. 学会発表

- 1) 町田綾子, 山田如子, 小林義雄, 長谷川浩, 松井敏史, 神崎恒一. 認知症の心理・行動症状の認知症疾患別検討 第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.
- 2) 小原聡将, 田中政道, 佐藤道子, 小林義雄, 小柴ひとみ, 永井久美子, 山田如子, 長谷川浩, 松井敏史, 神崎恒一. 脳血管性病変を有する認知機能低下患者の総合機能評価における特徴 第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.
- 3) 小柴ひとみ, 永井久美子, 田中政道, 松井敏史, 神崎恒一. もの忘れ外来通院高齢者

- における転倒歴と血中カルニチン値との関連 第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.
- 4) 田中政道、永井久美子、田中政道、松井敏史、神崎恒一. 高齢者における転倒歴と身体機能の低下との関連について 第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.
  - 5) 永井久美子、宮澤太機、柴田茂貴、小林義雄、小柴ひとみ、松井敏史、神崎恒一 経頭蓋超音波ドップラ法による脳血流動態評価と大脳白質病変との関連第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.
  - 6) 宮澤太機、柴田茂貴、永井久美子、小林義雄、小柴ひとみ、松井敏史、神崎恒一 経頭蓋超音波ドップラ法とSPECTを用いた脳血流量測定と比較
  - 7) 宮城島慶、輪千督高、杉山小百合、小林義雄、須藤紀子、長谷川浩、松井敏史、神崎恒一. 医療・介護関連肺炎入院患者の予後規定因子について第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.
  - 8) 杉山小百合、山田如子、小柴ひとみ、小林義雄、長谷川浩、松井敏史、鳥羽研二、神崎恒一. もの忘れ外来診療におけるCGA7の妥当性の検討第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.
  - 9) 山田如子、松井敏史、竹下実希、佐藤道子、守屋佑貴子、輪千安希子、小柴ひとみ、小林義雄、長谷川浩、神崎恒一. もの忘れ外来患者の外来通院継続(健存率)に関わる因子の研究-historical cohort study. 第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.
  - 10) 名古屋恵美子、松井敏史、竹下実希、井上慎一郎、長谷川浩、神崎恒一. 高齢医学病棟入院患者におけるソーシャルワークの実際第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.
  - 11) 里村元、山田如子、小林義雄、長谷川浩、松井敏史、神崎恒一. 物忘れ外来患者の周辺症状と入院後の認知機能低下の関与第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.
  - 12) 井上慎一郎、長谷川浩、船曳茜、小原聡将、松井敏史、神崎恒一. 高齢者偽痛風の臨床的特徴の検討 第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.
  - 13) 輪千督高、長谷川浩、輪千安希子、宮城島慶、松井敏史、神崎恒一. 当科における尿路感染症の背景についての検討 第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.
  - 14) 宮澤太機、柴田茂貴、永井久美子、小林義雄、小柴ひとみ、松井敏史、神崎恒一. 高齢者における認知機能低下と脳血流自己調節機能の関連性 第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.
  - 15) 永井久美子、小柴ひとみ、小林義雄、山田如子、須藤紀子、長谷川浩、松井敏史、神崎恒一. 老年症候群の適切な把握のためのもの忘れセンター予診票の作成と妥当性・信頼性の検証 第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡.



F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「高齢者における GERD および便秘の薬物療法に関する研究」

分担研究者 須藤紀子 杏林大学医学部高齢医学 非常勤講師

研究要旨：GERD や便秘治療薬の効果と安全性について、昨年度行った構造化抄録とハンドリサーチによって得た文献をもとに系統化レビューを行い、それぞれのリサーチクエスチョンに対するエビデンスレベルの評価・推奨度の判定を行った。それぞれの分野で重なる薬物についてクロスチェックを行ったうえで、サマリー・本文・薬物リストを作成した。最終的に外部査読を経て高齢者の安全な薬物療法ガイドラインを作成した。

高齢者に併存する疾患治療薬で便秘の原因となる薬剤は多数あり、ガイドラインで取り上げられた薬剤については可能な限り使用を控える。代替薬があれば代替薬に変更して使用する。日本で頻用される酸化マグネシウムについては高 Mg 血症や併用注意薬が多いため、用法用量を厳守し、血清 Mg 値をモニターして使用する。刺激性下剤は耐性・習慣性が生じるため頓用で使用すべきである。

PPI は高齢者においても GERD 治療の第一選択薬であり、その長期維持療法についても安全性が高い。しかし H<sub>2</sub>RA は認知機能低下やせん妄を引き起こすリスクが高く可能な限り使用を控える。また H<sub>2</sub>RA、PPI は他剤との併用時の相互作用に注意して使用する。

以上を今回の GERD・便秘の薬物療法の結論とした。

#### A. 研究目的

本研究は、GERDや便秘治療の効果と安全性をアウトカムとした高齢者関連指標の意義を明らかにするために、文献データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行うことを目的とする。今年度は構造化抄録をもとに高齢者の安全な薬物療法ガイドラインの作成を行う。

#### B. 研究方法

1. エビデンスレベルの評価・推奨度の判定
2. サマリー・本文・薬物リストの見直し
3. クロスチェックと本文執筆・リスト作成
4. 外部査読
5. サマリー・本文・薬剤リストの作成

(倫理面への配慮)

文献に基づく系統的レビューであり、倫理的な問題は発生しない。

## C. 研究結果

### 1. エビデンスレベルの評価・推奨度の判定

本ガイドライン作成方針・エビデンスレベルの評価および推奨度決定のためのマニュアルを作成した。昨年度の構造化抄録と今年度ハンドリサーチによって付け加えた15文献を詳読し、それに基づいてGERD/便秘治療薬に関するリサーチクエスション(RQ)および薬物リストにあげられた薬剤について、エビデンスの質(QoE)を高・中・低・不十分の4段階で、推奨度(RS)を強・弱の2段階で判定した。なおガイドラインの作成に当たり、RQを下記に絞った。

<便秘>

- 1) 便秘の原因となる薬物は中止すべきか？
- 2) 浸透圧下剤は安全か？
- 3) 刺激性下剤は安全か？

<GERD>

- 1) PPIは高齢者のGERDの第一選択薬か？
- 2) H<sub>2</sub>受容体拮抗薬は安全か？
- 3) 高齢者においてGERDの長期維持療法は安全か？
- 4) 高齢者の併存疾患に対する治療薬と酸分泌抑制薬の併用は安全か？

### 2. サマリー・本文・薬剤リストの見直し

班会議での討議でRQや薬物リストのQoE, RSが再検討され、それを反映する形でサマリー・本文・薬物リストの修正を行った。

### 3. クロスチェックと本文執筆・リスト作成

2. で修正されたサマリー・本文について研究班内でクロスチェックを行い、サマリー・本文を修正した。また薬物リストはGERD・便秘に関与する薬物や治療薬に関連する他分野(抗精神病薬、抗パーキンソン病薬、泌尿器系治療薬、呼吸器系治療薬、骨格系疾患治療薬など)で使用される薬物のストップ/スタートとの整合性をはかる形で作成を進めた。

### 4. 外部査読

3. で作成したサマリー・本文についてGERD/便秘の専門家に外部査読を依頼し、コメントに従いサマリー・本文・リストに修正を加えた。

### 5. サマリー・本文・薬剤リストの作成

上記過程を経て最終的に「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」消化器系疾患部分のガイドラインを作成した。

#### D. 考察と結論

##### <便秘>

高齢者の慢性便秘では併存疾患に対する治療薬が原因となっていることが多い。今回の文献検索および他疾患分野とのクロスチェックから、併用薬については下記の結論となった。

ムスカリン受容体拮抗薬 (QoE 高, RS 弱)、抗パーキンソン病薬 (QoE低, RS 弱)、三環系抗うつ薬 (QoE 中, RS 弱)、定型抗精神病薬 (QoE 中, RS 弱)、H1受容体拮抗薬(第1世代) (QoE 中, RS 弱)、鎮痙剤 (QoE 中, RS弱) は便秘を増悪させるため可能な限り使用を控える。しかしこれらの薬物はその他の有害事象も認められるため、すべての高齢者で可能な限り使用を控える。(ムスカリン受容体拮抗薬・三環系抗うつ薬・定型抗精神病薬: QoE 高, RS 強、抗パーキンソン病薬・H1受容体拮抗薬(第1世代)・鎮痙剤: QoE 中, RS 強)。非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は便秘を増悪させるため可能な限り使用を控える (QoE 低, RS 弱)。代替薬があれば代替薬 (リスト参照) に変更する。

浸透圧下剤は、海外ではPEGやラクツロースなど有効性と安全性が報告されているものがOTCでも手に入る状況にある。しかし日本ではこれらの薬剤は適応が限定されており、臨床の現場では酸化マグネシウムが頻用されているのが現状である。酸化マグネシウムは高齢者とりわけ腎機能低下のある症例では高マグネシウム血症を起こしやすく、また併用注意薬も多いため、使用に当たっては定期的に血清Mg値の測定や臨床症状の出現、併用薬の効果減弱などに注意を払う必要がある。

刺激性下剤に関するエビデンスの高い報告は少なく、かつ検証されている報告でもここ5年以内のものはほとんどないのが現状であり、ハンドサーチで得た小規模のstudyを参考とした。服用後数時間で効果は出るが、電解質異常や脱水、腹痛などの症状が出やすく、長期連用による耐性・習慣性が問題となる。日本では頻用・濫用される傾向にあるが、あくまで他の作用の下剤を基本として刺激性下剤の使用は必要最小限に留めるべき薬物である。

chloride-channel activatorであるルビプロストンは、ピコスルファート以来約30年ぶりに新たに発売された作用機序の異なる下剤である。質の高いRCTがなされており、重篤な副作用の報告や習慣性もないことから今後の便秘治療に期待のできる薬剤である。

##### <GERD>

GERDの治療薬に関しては質の高いRCTが数多く報告されており、高齢者においてもPPIが第一選択薬である (QoE: 高, RS: 強)。PPIはNERDやGERDの食道外症状での有効性も報告されている。また長期維持療法における安全性も確立されているといえる (QoE: 中, RS: 弱)。

しかし、H2RAは高齢者では認知機能低下やせん妄を引き起こすリスクがあるため可能な限り使用を控えることが望ましい（QoE 中、RS強）。

また、PPIやH2RAは他剤との併用において、代謝酵素の作用による相互作用に注意が必要である（QoE：中、RS：強）。相互作用が出るような薬物との併用に関しては別の種類のPPIやH2RAを使用するなどの工夫が必要である。

高齢者の便秘・GERDの薬物療法では安全性や有効性の高い薬物も報告されているが、漫然と使用するのではなく、投薬の必要性を十分検討し、必要最小限で投与するよう心がけるべきである。また、併存疾患の治療薬にも精通し、薬物併用による有害事象を忌避すべく、注意深い診察や検査を行うこと、場合によっては投与薬を中止することを躊躇してはならない。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 永井久美子, 小柴ひとみ, 小林義雄, 山田如子, 須藤紀子, 長谷川浩, 松井敏史, 神崎恒一; 老年症候群の適切な把握のためのもの忘れセンター予診票の作成に関する検討-予診票の妥当性と信頼性および回答者による回答率の差異についての検証- 日老医誌, 51(2), 161-9, 2014
- 2) 須藤紀子; 機能的消化管疾患（便秘、GERD）の薬物療法. *Geriatric Medicine* 52(8), 927-932, 2014
- 3) 宮城島慶, 須藤紀子; 高齢者の誤嚥性肺炎と栄養. *Medicina*. 51(13), 2386-2390, 2014
- 4) 須藤紀子; 高齢者の便秘. *悠々ライフ*. 58, 20-23, 2014
- 5) 長田正史, 長谷川浩, 井上慎一郎, 守屋佑貴子, 輪千督高, 須藤紀子, 神崎恒一; 急激に悪化した経過をたどり病理解剖で確定診断された肺動脈弁の孤発性感染性心内膜炎の1例. *日老医誌*. 51(5), 453-459, 2014

### 2. 学会発表

- 1) 石井伸弥, 宮尾益理子, 須藤紀子, 田中真理子, 野村和至, 水野有三, 秋下雅弘; 高齢者における内臓脂肪指標と糖尿病リスクの関連の調査. 第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡
- 2) 永井久美子, 小柴ひとみ, 小林義雄, 山田如子, 須藤紀子, 長谷川浩, 松井敏史, 神崎恒一; 老年症候群の適切な把握のためのもの忘れセンター予診票の作成と妥当性・信頼性の検証. 第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡
- 3) 宮城島慶, 輪千督高, 杉山小百合, 小林義雄, 須藤紀子, 長谷川浩, 松井敏史, 神崎恒一. 医療・介護関連肺炎入院患者の予後規定因子について. 第56回日本老年医学会学術集会・総会 2014.6, 福岡

- 4) 渡邊一宏, 須藤紀子; 当院内視鏡室における人間ドック健診の胃癌検出率の評価. 第20回日本ヘリコバクター学会学術集会 2014. 6, 横浜

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



高齢者の薬物療法での薬局（薬剤師）の役割に関する研究

分担研究者 古田 勝経 国立長寿医療兼級センター 高齢者薬物治療研究室長

研究要旨：平成 25 年度に引き続きアウトカムとした文献データベースにより薬剤師の役割について精査し、系統的レビューを行った。一次選択、二次選択により絞り込んだ文献を用いて構造化抄録を作成し、82 文献を選択した。それに基づき **Research Question** を作成し、高齢者の薬物療法における薬剤師の役割を提案した。一方、高齢社会の医療体制を維持することは喫緊の課題である。高齢化に伴い医療費の急速な増加は、医療制度の維持とともに財源確保の観点からも抑制策は避けて通れない。その中で薬剤費を減少させるために不必要な薬剤を削減することが実現可能な領域である。高齢者における多剤投与の防止は有害作用などの発現防止に加え、アドヒアランスの向上や薬剤費の減少にもつながる。昨年「高齢者に対する薬効分類表を用いた多剤投与削減手順」を作成し、予備調査を行った結果、**Beers criteria 2012** の 0.43 剤と比較し 2.08 剤( $p<0.001$ )削減できることから、多施設による研究を実施した。施設数は 4 施設で平均  $3.1\pm 2.6$  剤の削減であった。薬効分類表を用いることにより不適切な処方薬剤が確実に削減できる可能性が高いことが示唆された。この手順を広く実施するためには国際標準病名（ICD-10）、レセプト病名、適応病名を関連付ける必要があり、そのためのデータベースの構築が不可欠である。そのデータベースの作成に着手した。

## A. 研究目的

### 1. 文献検索

薬局や薬剤師の高齢者に対する薬物療法での有用性を明らかにするため、文献データベースを用いてエビデンスを収集し、系統的レビューを行い、一次選択された文献の中から絞り込み、さらに二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。薬剤師の有益な関わりとして **Research Question** を作成し、薬剤師の役割を提案した。

### 2. 高齢者に対する新規多剤投与削減リストの作成と作成に伴う調査研究

高齢化社会の医療の質の向上や米国における **Beers criteria 2012**、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」等が策定されている。しかし、これらを順守していても依然として服用薬剤数が多い状況がある。そのためより簡便かつ適切に投与薬剤を削減できる方法が必要であり、広く使用される手順が求められ、昨年の予備調査により薬剤の削減がより確実にできる「高齢者に対する薬効分類表を用いた多剤投与削減手順」の作成が必要である。国立長寿

医療研究センターのみでなく、多施設での研究を実施し、この手順の有用性が示唆された。

## B. 研究方法

### 文献検索

#### 1. 対象文献

1972年1月1日から2013年6月30日までに出版された英語および日本語文献。

#### 2. 対象疾患

高齢者の薬物療法における薬局の役割を示すものとした。

#### 3. 文献検索

##### ①Key words の選択

薬局の役割の関連 key words としては「薬剤師、多剤併用、beers criteria、服薬指導、一包化、服薬回数、STOPP、START、お薬手帳、薬物有害事象、かかりつけ薬局、持参薬、アドヒアランス」を選定した。

##### ②検索

Key words に基づいて検索式を作成し、文献検索を行った。データベースは Medline、Cochrane data base、医学中央雑誌とした。

#### 4. 文献の二次選択

上記で検索された文献のサマリー等を参考に、構造化抄録の作成に値する文献を選択した。

#### 5. 構造化抄録の作成

二次選択された文献を詳読し、構造化抄録を作成した。

#### 6. 研究結果

高齢者における多剤投与に対して薬剤師の役割を明確にし、服用薬剤数を減らして薬物治療の安全性を確保するとともに、有害事象や薬物関連問題に配慮しつつ治療効果を上げることが重要である。高齢者は複数の疾患に罹患していることが多いため多剤併用に陥りやすく、服用薬剤数の増加につながる。そのため、薬物有害事象 (Adverse drug reactions: ADRs) の発現頻度が上昇する。高齢者にみられる薬の問題は薬物有害事象だけではなく、薬剤選択および投与量誤り、相互作用なども含む薬物関連問題 (Drug-related problems DRPs) が医療費や死亡率などに影響を与えるため重要な問題となる。高齢者の薬物療法で重要なことは患者の個別性を考慮し、認知機能、薬物治療のアドヒアランス、ADL

(Activities of Daily Living: 日常生活動作)、嚥下機能、療養環境などを含めた総合的な投与計画が必要である。これらに関する薬剤師の包括的な介入を薬学的管理(薬識の確認、残薬確認、薬歴管理、相互作用の確認、処方設計など)という。

重篤な薬物有害事象は予防可能なものが多く、処方誤り、薬学的管理の不足、服薬ノンアドヒアランスであったとする報告がある。また、薬剤師による患者へのインタビュー後、薬学的管理に関する潜在的な問題を抽出し、問題に応じた治療計画をたて、医師へ情報提供することにより、問題点をより多く解決できる可能性がある。漫然と繰り返し使用されている薬による薬物有害事象の発現頻度は高いため、薬剤師が定期的に処方を「見直す」ことが薬剤数の削減、薬物有害事象や医療費の抑制につながる。

薬剤師の効果的な介入は、高齢患者の服薬状況を有意に変化させ、看護者の日常業務に影響を与えることなく、介入に要した費用以上に薬剤費用を軽減することができることを示しており、医療費削減の可能性があるとされている。薬物関連問題に関しては、薬剤師による医療チームでの議論への参加や薬物療法の管理は、入院中の薬物関連問題を減少させ、退院後も持続することが示されている。

薬物治療のアドヒアランスの向上のポイントとして処方の簡略化が重要であると言われているが、薬剤師が処方の複雑さを調査し、処方の「見直し」を医師に提言した結果、入院時には処方複雑になる傾向であるが、薬剤師の関与によって処方の複雑さを軽減できることが示されている。また多剤併用における薬剤師の包括的介入は医療費削減とともに薬物有害事象の発現を低下させる。さらに薬剤師の電話カウンセリングはアドヒアランスを改善させ、死亡率を減少させることを示している。

薬剤師が高齢者に対する訪問薬剤管理指導を積極的に行うことは不適切な用量を減少させ、アドヒアランスの向上につながる。また入院時に薬歴を聴取し、プロトコールにしたがって服用薬の内服中止期間などを評価し、必要に応じ多職種と薬剤について協議することで、患者の入院期間中の薬剤の不適切な用量による使用は有意に減少し、処方薬の適正化が行える。退院時の服薬指導では服薬指導の要点を説明しリストなど文書で渡すことが重要であり、薬識およびコンプライアンスは良好に維持され、開業医の受診や再入院も有意に減少する。

## 後ろ向き調査研究

### 1) 研究デザイン

電子カルテデータを用いた後ろ向き調査研究

### 2) 調査方法

2013年10月1日～2013年12月31日までの期間に入院した65歳以上の入院患者のうち、入院時持参薬を5剤以上持参した患者を調査対象とした。対象患者に対して多剤投与削減 Mapping approach と Beers criteria2012 の2つを使い削減可能薬剤を抽出し

比較した。

除外基準は服用薬剤数 4 剤以下の患者および現病歴、既往歴等の病名が確認できない患者とした。

### 3) 調査対象施設

独立行政法人 国立長寿医療研究センター (402 床)

国立病院機構 三重中央医療センター (500 床)

岐阜県総合医療センター (590 床)

総数 5668 例

### 4) 調査項目

年齢、性別、罹患病名、投与薬剤数、投与薬剤名、投与量等

### 5) データの解析

削減可能薬剤を両群で調査しその違いをまとめた。またリストの感度については、服用薬剤数から削減可能薬剤数を差し引いたうえで、多剤投与群、非多剤投与群に分けた。

## C. 研究結果

参加した施設 3 施設において高齢者の 5 剤以上の持参薬を持参した多剤投与に対して Mapping approach に基づき、病名に適した薬剤が処方されているかを薬効分類番号により照合し、照合できない薬剤については不適切処方として削減候補薬とした。3 施設の対象となった 5668 例の多剤投与患者のうち、Mapping approach により多剤投与が回避された患者は 2616 例、46%で、削減薬剤数は  $3.1 \pm 2.6$  剤であった。それに対して Beers Criteria2012 では回避された患者は 272 例、4.7%で、削減薬剤数は  $0.49 \pm 0.73$  であった。各施設における結果は、表 1 のとおりである。

表 1. 参加施設の削減方法に違いによる削減薬剤数の比較

	削減方法	回避患者数	削減薬剤数
国立長寿医療研究センター (多剤投与患者 2854 例)	MA	2030 例	$2.4 \pm 1.9$
	BC2012	147 例	$0.53 \pm 0.72$
岐阜県総合医療センター (多剤投与患者 2529 例)	MA	1642 例	$4.5 \pm 2.5$
	BC2012	108 例	$0.53 \pm 0.76$
NHO 三重中央医療センター (多剤投与患者 284 例)	MA	149 例	$3.1 \pm 2.8$
	BC2012	18 例	$0.38 \pm 0.59$

## D. 考察と結論

薬剤師の役割は国内ではエビデンスは乏しいが、海外では高齢者における薬物療法を適

正化するための様々な取り組みが行われている。不適切な処方による多剤投与から有害作用を発現する可能性が高まるため、薬剤師は処方医に対して服用時期や回数、1回服用量を減らすなどの提案を行い、処方の見直しをはじめ、服用アドヒアランスの向上などに向けた適切な指導を実践するなどの関わりが重要であると考えられる。一方、高齢者における多剤投与を回避するための方法として **Beers Criteria2012** や日本老年医学会の薬品リストなどがある。しかし、十分に活用されておらず、多剤投与を削減するための方法を模索する状況が続いてきた。通常、患者が疾病に罹患した場合に通常の診療で行われる診断による病名に対して必要な薬剤が処方され、薬物治療が行われる。今回、不適切処方を見直す方法として **Mapping approach** を用いて病名に符合する適切な薬剤かどうかを確認し、不適切処方薬を削減する方法による薬剤の削減数を検討し、従来の **Beers Criteria2012** による削減数よりも大幅に減薬させることができた。この方法には医師と薬剤師の連携が必要であり、通常の処方箋の流れの中で処方の見直しができることを特徴とする。医師は診察により薬剤を処方し、その処方せんに基づいて薬剤師が調剤するが、その際に薬剤師に病名が情報提供されることが重要となる。病名に対する適切な薬剤が処方されているかを確認することができれば、不適切な処方を未然に防止することができる。不適切処方がある場合は、薬剤師は処方医に病名と処方内容を確認するとともに、削減候補となる不適切な処方を削除することができる。これは薬剤師法に明記されている薬剤師が調剤業務の一環として行っている疑義照会の範疇に当たり、**Mapping approach** をシステム化することにより円滑に確認作業が遂行できると考える。これにより、薬剤師の役割を確実に果たすことのできる環境を整えることができるとともに、多剤投与における不適切処方は確実に減らすことが可能になり、医療費に占める薬剤費の割合を大きく減少させることが期待される。

そのシステム化には課題もある。病名はレセプト傷病名や国際疾病分類 (ICD-10) などがあり、病名の統一化に向けた「標準病名マスター」の作成について、厚労省をはじめ日本医学会用語管理委員会において検討されている。しかし、これらの作業は電子カルテを基点とした作業であるため、薬局内で処方の適切さを確認できる **Mapping approach** を活用したシステムの開発を行う必要があり、データインデックス社の医薬品マスターデータベース (商品名、一般名、薬効分類)、適応病名データベース、適応病名とレセプト病名をリンクさせるためのデータベースを購入し、それに基づいた病名と薬効分類番号をリンクさせるための新たなデータベースが作成の準備とした。このシステム構築を継続研究し、高齢者の多剤投与を減らすことを実現したい。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 57 回日本老年医学会学術集会

「高齢者に対する薬効分類番号を用いた多剤投与削減法の検討」

溝神 文博、古田 勝経

**2)**

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

**研究協力者**

国立長寿医療研究センター薬剤部

溝神文博