
第8章 高齢者の臨床薬理

1. 高齢者の臨床薬理学

Q1 高齢者の薬物動態は非高齢者と同じか？

A1 加齢による生理機能の変化に伴い、高齢者の薬物動態は吸収、分布、代謝、排泄の各過程において非高齢者と異なる傾向が認められる。

【解説】

加齢による生理機能変化とそれに伴う薬物動態の変化を表に示す。高齢者においては①胃内pHの上昇による経口薬物の吸収率変化、②体脂肪率の増加や体内水分量の低下による分布容積の変化、③肝体積および肝血流量の減少による肝クリアランスの低下、④腎血流量の減少に伴う糸球体濾過率(glomerular filtration rate; GFR)の低下による腎クリアランスの低下、といったように吸収、分布、代謝、排泄の各過程において非高齢者と異なる傾向が認められる。

International Society of Geriatric Oncology(SIOG)は腎機能低下によってAUCが上昇する薬物を高齢者に投与する前には必ず腎機能のアセスメントを行い¹⁾、腎機能に応じた用量調節を行うことを推奨している²⁾。しかし腎機能に基づく用量調節は高齢者での薬物療法時における基本的対応であるもののSIOGの提示している減量指針は高齢者に特化したものではなく腎機能低下者での臨床試験結果に基づくものである。したがって高齢者における感受性の変化も考慮すると、腎機能低下者への減量指針の代用が高齢者への最適な対応とは言い難い。したがって薬物動態に基づく減量を行った後も副作用の重症化等が懸念されることから、注意深い観察が必須となる。

なお腎クリアランスの低下において、腎機能の指標として繁用されている血清クレアチニン値は患者の筋肉量に影響を受けることから、筋肉が少ない高齢者や女性および低体重者では血清クレアチニン値が基準値範囲内であっても腎機能が正常とは限らない。したがって高齢者の腎機能評価を血清クレアチニン値で行ってはならず、Cockcroft-Gault 式³⁾により算出されるクレアチンクリアランス値もしくは日本腎臓学会による日本人のGFR推算式⁴⁾により算出されるGFR値により評価を行う。

表. 加齢による生理機能変化とそれに伴う薬物動態変化

生理機能の変化	薬物動態の変化
胃内pH ↑	経口薬物の吸収 ↓(?)
消化管運動 ↓	
消化管血流量 ↓	
消化管表面積 ↓	
体脂肪率 ↑	脂溶性薬物の分布容積 ↑
体内水分量 ↓	水溶性薬物の分布容積 ↓
血清アルブミン ↓	酸性薬物の蛋白結合率 ↓
肝体積 ↓	肝クリアランス ↓
肝血流量 ↓	
一部の代謝酵素活性 ↓	
腎血流量 ↓	腎クリアランス ↓
尿細管分泌 ↓	

文献

- 1) Launay-Vacher V, et al. Renal insufficiency in elderly cancer patients ; International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. Ann Oncol. 2007;18:1314-1321
- 2) Lichtman SM, et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. Eur J Cancer. 2007;43:14-34
- 3) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16:31-41
- 4) Matsuo S, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis. 2009;53:982-992

2. 高齢者のがん薬物療法

Q1

高齢がん患者に対する抗がん薬の使用は、非高齢者と異なるか？：
加齢に伴う生理的な臓器機能低下と抗がん薬使用量・スケジュールに対する影響

A1

年齢のみでは、高齢者に対する薬物投与の変更の指標とはならない。

【解説】

各臓器機能が正常であり、重篤な合併症がない場合、ほとんどの抗がん薬は全用量で投与することができる。しかし、薬剤の毒性が併存疾患と重複する場合や併存症により抗がん薬の感受性が高まる場合には投与量の変更または薬剤の変更がしばしば必要とされる。

老化は通常、臓器機能の低下を伴い、この根底には加齢に伴う生理的予備能の低下がある。そのため化学療法などの高度のストレスに曝された場合、各臓器の予備能が少ない高齢者はその代償不全を起こす危険性が若年者より高い。ただし、年齢と生理学的予備能の低下は個人差が大きく、高齢者におけるがん薬物療法は、年齢よりむしろ合併症および各臓器機能に焦点を当てるべきである。

肝：肝臓の大きさと肝血流量は老化とともに減少する¹⁾が、これらの変化そのものによる用量変更の必要性に関しては十分なエビデンスは無い。がんあるいは併存症に起因する明らかな肝機能障害時には抗がん薬の用量調整を必要とする²⁾。特にタキサン系薬など肝臓によって解毒される抗がん薬では時に重篤な肝障害を生じる³⁾。

腎：腎機能も加齢とともに低下する。高齢者は筋肉量が低下するため、血清クレアチニン値は、高齢患者の腎機能を正確に反映せず、その評価にはクレアチニンクリアランスを用いるべきである。軽度の腎障害であってもメトトレキサート、シスプラチンなど腎排泄に大きく依存する薬剤では過剰な毒性を引き起こすことがある⁴⁾。

骨髄：高齢者は、骨髄予備能が減少するため抗がん薬による重度の好中球減少症が若年患者と比較して増加する^{5) 6)}。高齢者悪性リンパ腫に対する CHOP 療法では G-CSF 製剤の使用が推奨されている⁷⁾。がん患者において、がんおよび抗がん薬投与による貧血の発生は年齢とともに有意に上昇する⁸⁾。非造血器悪性腫瘍患者でのエリスロポエチン製剤の有用性は、限定的とされる⁹⁾。

心血管：加齢に伴い冠動脈疾患、弁膜症の頻度が増加し、心筋収縮拡張能は低下する¹⁾。高齢者びまん性 B 細胞非ホジキンリンパ腫の大規模疫学調査で、ドキソルビシンの投与後の心不全発症リスクは、若年者に比し 29%増加するとされ¹⁰⁾、アントラサイクリン系薬やフッ化ピリミジン系薬などの心毒性薬物を高齢者に使用する場合には注意を要する。

神経：末梢神経障害の罹患率は加齢とともに増加するが、シスプラチンやビンクリスチンによる末梢神経障害が年齢と関係するとされる報告はない¹¹⁾。急性骨髄性白血病治療で行われる高用量シタラビンでは、高齢者で中枢神経毒性が増加する¹²⁾。

骨格筋：筋肉量の低下と筋力低下を伴うサルコペニアはがんおよび高齢者ともに増加する病態で、生命予後に影響する。サルコペニアを伴うがん患者では抗がん薬による毒性が増強する¹³⁾。

文献

- 1) Sawhney et al. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. *Cancer J.* 2005;11:449-460
- 2) Superfin D, et al. Commentary: Oncologic drugs in patients with organ dysfunction: a summary. *Oncologist.* 2007;12:1070-1083
- 3) Venook AP, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of paclitaxel in patients with hepatic dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9264. *J Clin Oncol.* 1998;16:1811-1819
- 4) 岸慎治、上田孝典. 抗癌薬の至適投与. 腎と透析. 2013;74:377-382
- 5) Gomez H, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: identification of two age subgroups with differing hematologic toxicity. *J Clin Oncol.* 1998;16:2352-2358
- 6) Schild SE, et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol.* 2003;21:3201-3206
- 7) Smith TJ, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2006;24:3187-3205
- 8) Ania BJ, et al. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45:825-831
- 9) Bennett CL, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA.* 2008;299:914-924
- 10) Hershman DL, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:3159-3165

- 11) Argyriou AA, et al. Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Support Care Cancer. 2006;14:223-229
- 12) Gottlieb D, et al. The neurotoxicity of high-dose cytosine arabinoside is age-related. Cancer. 1987;60:1439-1441
- 13) Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. Ann Oncol. 2017;28:2107-2118

3. 高齢者がん医療におけるポリファーマシー

Q1 高齢者がん患者のポリファーマシーの定義と実態はどうか？

A1

ポリファーマシーとは、1日5-6剤の常用的服薬があることが目安である。高齢がん患者においては、がん以外に複数の併発疾患を抱えることが多く、ポリファーマシーの頻度は高いと考えられる。ポリファーマシーの弊害は、多剤服薬による副作用や相互作用の増加、アドヒアランスの低下がある。

【解説】

ポリファーマシーとは、単に服薬薬剤が多いことではなく、多剤服薬に伴い、薬剤による副作用や相互作用の増加、本来服薬すべき薬剤のアドヒアランスの低下など包括的な問題を示す。何剤からポリファーマシーという定義に関しては、本邦の外来患者165名における調査では、5剤以上の服薬から転倒リスクが増える¹⁾、高齢入院患者2,412名における調査では、6剤以上から有害事象が有意に増えることから、5-6剤以上と考えることが多い²⁾。

ポリファーマシーの頻度については、本邦の同一保険薬局で調剤された薬剤数に関する調査がある。そこでは、65-75歳の28%および75歳以上の41.1%が5剤以上の服薬を行っているポリファーマシー状態の可能性がある³⁾。また、海外における高齢がん患者におけるポリファーマシーのレビューを表1に示した⁴⁾。調査した国、対象患者の状況（外来か入院、化学療法や緩和ケア施行患者）などにより異なるが、高齢がん患者のポリファーマシーは、本邦以外においても頻度が高く、問題となっている。

ポリファーマシーの弊害は、次の2つの報告からも示唆される。まず、平均71.8歳の外来通院がん患者294名における調査では、患者は3つの併発疾患を有して、中央値6剤（3-20剤）を服用していた。これらポリファーマシー状態にある高齢がん患者での問題点は、薬物相互作用の可能性（36.4%）、薬剤に関連する副作用（31.7%）と服薬ノンアドヒアランス（8.9%）であった。薬剤関連副作用の発現に有意に関連する因子として5剤以上の服薬（オッズ比4.1）および3疾患以上の併発疾患（オッズ比3.4）であった⁵⁾。また、WHOラダーにおける強オピオイドを使用している平均62.3歳のがん患者2,282名における調査では、平均服用薬剤数は、7.8剤（1-20剤）であり、このうち25%が10剤以上であった。これらポリファーマシーを有する緩和ケア施行患者での問題点は、45%の患者に不必要な薬剤、7%に互いに薬理効果が拮抗する薬剤、10%以上で肝代謝酵素の誘導剤や拮抗剤が使用されていた⁶⁾。

臨床的なポリファーマシーは、服薬数が多いのみではなく、以下を総合的に判断する必要がある。

【臨床的なポリファーマシーの判断基準】

- 5-6 剤以上の服薬がある
- ガイドラインにおける不適切な処方リストの薬剤がある
- 服薬できていない薬剤がある
- 特に終末期の患者では、服薬の継続が疾病リスク軽減に寄与しないと思われる薬剤がある
- 診療録に処方根拠や診断の根拠、評価のない薬剤がある
- 薬物相互作用を疑う薬剤がある
- 疾病上、慎重な投与が必要な薬剤がある

表1. がん患者のポリファーマシーの実態¹⁾より編集

調査国(報告年)	対象患者	年齢	平均使用薬剤剤数
英国(2010)	進行がん患者(n=100)	73.5*	7*
ブラジル(2011)	進行がん患者(n=87)	61*	4*
デンマーク(2012)	全がん患者(n=24808)	68*	3*
欧州(2014)	オピオイド使用がん患者(n=2282)	62.3	7.8
米国(2014)	61%がステージⅣがん患者(n=500)	54%が72歳以上	5*
カナダ(2009)	新たに診断されたがん患者(n=112)	74.2	5*
イタリア(2013)	終末期がん患者(n=135)	76	4.7~5.3
米国(2007)	がん患者(n=100)	78	9.1
イングランド(2013)	進行肺がん患者(n=20)	記載なし	8
豪州(2014)	外来化学療法施行患者(n=385)	76.7	5.7
豪州(2007)	終末期がん患者(n=260)	71	4.9
米国(2014)	ホスピス入所者(n=4252)	77.5	15
アイルランド(2013)	ホスピス入所者(n=138)	68*	8
アイルランド(2013)	緩和ケアサービス受給者(n=52)	74.5*	4.6
欧州(2004)	緩和ケア、ホスピスケア受給者(n=1304)	65.2	3.2-4.8
豪州(2014)	緩和ケアサービス受給者(n=203)	72.9	7.2

*中央値

文献

- 1) Kojima T, et al. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12:425-430
- 2) Kojima T, et al. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12:761-762
- 3) 厚生労働省. 高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）について. 医政安発0529第1号: <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000343469.pdf> (2018年5月29日)
- 4) LeBlanc TW, et al. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. *Lancet Oncol.* 2015;16:333-341
- 5) Yeoh TT, et al. Drug-related problems in elderly patients with cancer receiving outpatient chemotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2015;6:280-287.
- 6) Kotlinska-Lemieszek A, et al. Polypharmacy in patients with advanced cancer and pain: a European cross-sectional study of 2282 patients. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48:1145-1159

Q2 高齢がん患者への多剤投与が適切ではない薬剤とは何か？

A2

高齢者への使用に慎重な注意が必要な薬剤としては、抗精神病薬、睡眠薬（ベンゾジアゼピンおよび非ベンゾジアゼピン）、抗うつ薬（三環系およびSSRI）、抗パーキンソン病薬、抗血栓薬、ジギタリス、利尿薬（ループおよびアルドステロン拮抗薬）、 α または β 遮断薬、抗ヒスタミン薬（ H_1 および H_2 受容体拮抗薬）、制吐薬（スルピリドやメトクロプラミド等）、緩下薬（腎機能低下患者の酸化マグネシウム）、糖尿病薬（スルホニル尿素系薬およびインスリン）、過活動膀胱治療薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）、アンギオテンシン拮抗薬（ACE阻害薬およびARB）、スタチンなどである。

【解説】

高齢者へのポリファーマシーが問題となる理由として、高齢者が若年者に比べ、生理機能が低下することによる薬物動態学的および薬力学的な作用増強が生じることにある。その生理的原因と例を表2に示した。実際に、高齢者が多く収容される介護施設において、投与が適切ではない薬剤（Potentially inappropriate medication; PIM）による医療機関への緊急入院や治療関連死の原因薬剤は、NSAIDsや抗精神病薬、ジゴキシンや血糖降下薬であるとされる¹⁾。これらを根拠に、がん患者に問わず高齢者へのPIMとされる薬剤は、欧州ではSTOPP/START criteria²⁾や米国ではBeers criteria³⁾で規定されている。日本では、日本老年医学会の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」⁴⁾において、「特に慎重な投与を要する薬物」あるいは「開始を考慮すべき薬物」としてリストにされている。このガイドラインにおける、高齢者とは、75歳以上または、75歳未満でもフレイル（身体機能や認知機能が低下して虚弱となった状態）または要介護状態の高齢者を示す。使用に関する推奨は、1ヶ月以上の長期使用を前提としているので、解釈に注意が必要である。このうち、特にがん患者において頻用され、高齢者においてこれら基準に該当する薬剤を表3に示した。

表2 高齢者のポリファーマシーを回避すべき薬物動態学・薬力学的理由

高齢者の生理	機序および代表的薬剤
薬物吸収の低下	鉄剤やビタミン剤
分布の偏在	<p>高齢者では、細胞内水分が減少するため、水溶性薬剤の分布容積が減少し、血中濃度が増大する(モルヒネ、テオフィリンなど)</p> <p>高齢者では、脂肪量が増加するため、脂肪に蓄積した脂溶性薬剤の半減期が長期化する(ジアゼパム、アセトアミノフェンなど)</p> <p>血清アルブミン濃度が低下するため、薬理効果を発揮する非結合型の薬剤濃度が増加する(ワルファリン、フェニトインなど)</p>
臓器機能の低下	<p>肝代謝能や肝血流の低下による血中濃度増加や体内残存時間の長期化(ジアゼパム、ワルファリンなど)</p> <p>腎機能の低下による薬物排泄遅延による血中濃度増加や体内残存時間の長期化(アミノグリコシドなど)</p>
薬物感受性の変化	高齢者は、若年者と同じ血中濃度でも作用が強くなる(抗コリン剤やベンゾジアゼピン系薬剤など)

表3. 高齢がん患者に特に慎重な投与を要する薬物¹⁰⁾より編集

薬剤	理由(起こりうるリスク)	推奨(エビデンスの質、推奨度)
三環系抗うつ薬 (アミトリプチリンなど)	認知機能低下、せん妄、便秘、尿閉、 起立性低血圧	可能な限り控える(高、強)
ベンゾジアゼピン系抗不安薬、睡眠薬	認知機能低下、せん妄、転倒	可能な限り控える(高、強)
非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	転倒、骨折	漫然と長期投与しない(中、強)
抗精神病薬(定型;ハロペリドールなど、非定型;オランザピンなど)	認知症のある患者には、錐体外路系 症状や認定機能低下、過鎮静、脳血管障害	定型は控える、非定型は最小限の使用にとどめる (中、強)
非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)	腎機能低下、上部消化管出血	短期間にとどめる、これが不可能ならミプロストールやPPIの併用、COX-2阻害薬を選択する(高、強)
利尿薬	ループ利尿剤は、腎機能低下や起立性低血圧、電解質異常	適宜腎機能や電解質を評価しながら最小限の使用にとどめる(中、強)
	アルドステロン拮抗剤は、高カリウム血症	適宜腎機能や電解質を評価しながら、高K血症や腎機能低下例では、少量の使用にとどめる(中、強)
制吐薬 (メトクロプラミド、プロクロルペラジンなど)	パーキンソン症状	可能な限り使用は控える(中、強)
抗ヒスタミン薬	H ₁ 受容体拮抗剤; 認知機能低下、せん妄、口腔乾燥、便秘	可能な限り使用は控える(中、強い)
	H ₂ 受容体拮抗剤; 認知機能低下、せん妄	可能な限り使用は控える、特に腎機能低下患者では、最小限にとどめる(中、強い)
緩下薬(酸化マグネシウム)	高Mg血症	腎機能低下患者では、高Mg血症が生じやすいので、低用量から開始し、血清Mg値を観察する。血清Mg上昇時には、使用中止し、代替薬を考慮する

文献

- 1) Cooper JW. Adverse drug reaction-related hospitalizations of nursing facility patients: a 4-year study. South Med J. 1999;92:485-490
- 2) O'Mahony D, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2015;44:213-218
- 3) American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2015;63:2227-2246
- 4) 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 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集. 東京:メジカルレビュー社;2015

ポリファーマシー改善の目標は、ガイドラインの基準に該当する薬剤だからという理由のみで一律に薬剤を減らすことではない。また、ポリファーマシーを生まないためにも、初めて処方する医療者が、処方の根拠や再評価時期と中止の目安を診療録に残すことが重要である。

【解説】

高齢がん患者にポリファーマシーが形成される必然性は、以下の例が考えられる。まず、高齢がん患者は、がん罹患する前に既に高血圧、糖尿病、高脂血症、COPD、骨粗鬆症、慢性心不全、前立腺肥大など慢性疾患に罹患していることが多い。各疾患には、治療ガイドラインがあり、がん患者が通院するクリニックの専門医は、最適な薬物療法を適用するため、必然的に疾患毎に処方が増える。さらに、疾病毎に追加される薬剤が多くなるほど、薬剤による有害事象の可能性も高まり、これを薬剤で対処してゆく「処方カスケード」がポリファーマシーを加速させる。

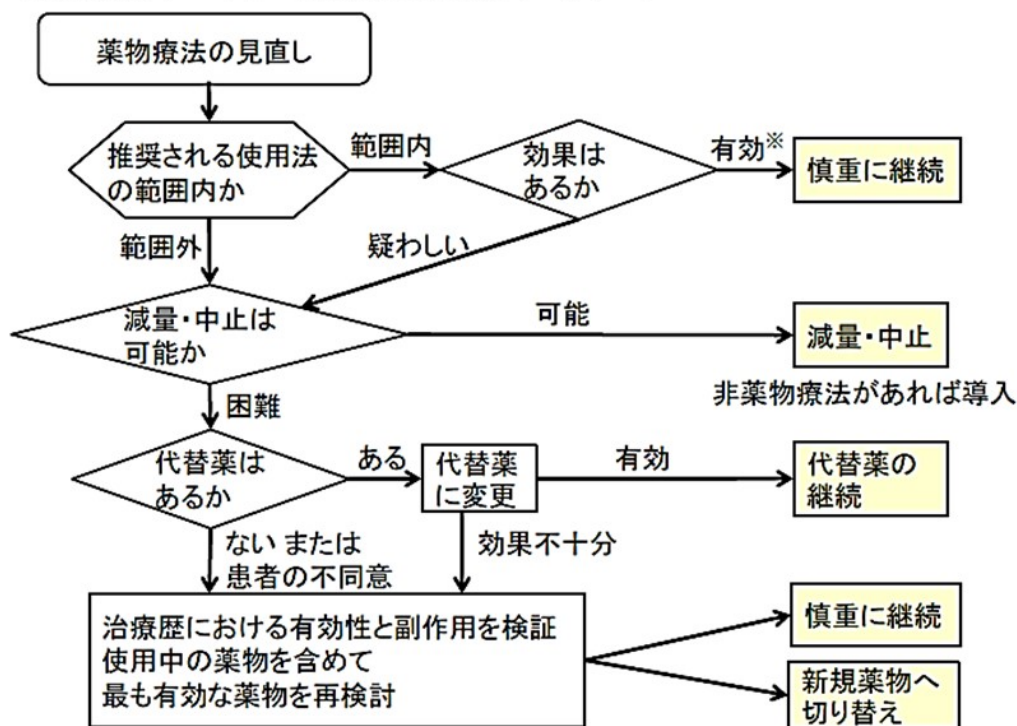
ポリファーマシーの改善は、STOPP/START criteria や Beers criteria、高齢者の安全な薬物療法ガイドラインの基準に該当する薬剤だからという理由のみで一律に薬剤を減らすことが目的ではない。減薬は、現在の処方の評価（医学的根拠、処方された経緯など）が重要である。また、中止後の疾病や有害事象の評価も重要である。減薬の進め方に関するフローチャートを図1に示した。また、単に薬剤数を減らすのみではなく、肝機能や腎機能の考慮、血中濃度測定が有用な薬剤の場合、これを測定して投与量を減らしたり、投与間隔を延長する、新たに処方する場合少量から開始することなどが高齢者に望まれる広義の減薬である。また、初めて処方時には、漫然と服薬が継続されないよう、処方の根拠や再評価時期と中止の目安を診療録に残すことが重要である。このような処方意図を新たに処方時に記録に残すことは、処方した医師のみならず、後に患者を診る他の医療者が、「効いているかもしれない」、「減らすと症状が再燃するのでは」という根拠のない考えをなくし、減薬のきっかけとなるため重要である。

ポリファーマシーを減らすための介入には、医療者への教育が重要であると思われる。レビューでは、医療者へのポリファーマシーへの教育的介入が、処方薬剤を減らせる可能性が示されている¹⁾。また、薬剤師の介入が START/STOPP criteria や Beers criteria Beers 評価による使用薬剤の適性度を改善させる報告されている²⁾。しかし、多くの研究の目的や背景の異質性から、薬剤数は減らせても副作用の頻度やそれによる入院頻度に関する有益性に関する結果は、一貫していない³⁾。

ポリファーマシーは、高齢患者において必然であり、特にがん患者は、改善が期待される患者群であろう。本邦の医療体制のなかでは、多くの医療機関を受診する通院患者の場合、

保険薬局による薬歴の一元管理、薬剤師による減薬提案などが効果的なポリファーマシー解決策として期待されている。

図1. ポリファーマシー改善に向けたフローチャート⁴⁾より



※予防目的の場合、期待される効果の強さと重要性から判断する

文献

- 1) Loganathan M, et al, Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review. Age Ageing. 2011;40:150-162
- 2) Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. Drugs Aging. 2003;20:817-832
- 3) Alldred DP, et al. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. Cochrane Database Syst Rev. 2016;12:2:CD009095