

多剤服用高齢者における、薬物療法の適正化による服用薬剤数の減少効果に関する系統的文献レビュー

前田 健次

A Systematic Review of the Effects of Improvement of Prescription to Reduce the Number of Medications in the Elderly with Polypharmacy

Kenji MAEDA

Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, 1-3-2 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-0025, Japan

(Received October 24, 2008; Accepted January 19, 2009)

Polypharmacy, the use of multiple medications, is commonly prescribed in the elderly but leads to reduced compliance with drug treatment regimens and increased risk of adverse drug reactions. This study was performed to systematically review the results of previous studies to assess the effects of interventions to improve prescription quality on reduction of the number of medications in elderly patients with polypharmacy, and to determine the most effective types of intervention in such cases. Relevant articles in the English language literature were retrieved by keyword searches on MEDLINE, the Cochrane Library, and cited references. The criteria for inclusion in this review were as follows: 1) studies in elderly subjects taking multiple medications or frail elderly subjects assumed to be taking multiple medications; 2) study interventions were intended to improve quality of drug use; 3) changes in the number of medications prescribed during the intervention period were reported; 4) the study designs were controlled clinical studies. Twenty-seven articles, including 28 controlled studies, matched all the inclusion criteria. The interventions in the studies included in the review were categorized into two groups: a medication review by medical professionals (26 studies); and a request to prescribing physicians for re-evaluation of the drug use for their patients (2 studies). Medication reviews by medical professionals, mainly pharmacists, resulted in a significant reduction of prescribed drugs (median, 0.45 drugs; 95% CI, 0.11–0.76). The differences in effects among intervention methods could not be investigated because of a lack of diversity in the methods used.

Key words—polypharmacy; medication review; pharmacist

背 景

高齢者は複数の疾患をかかえていたり、複数の診療科や医療機関を受診したりするため、複数の薬剤を服用している割合が高く、10種類以上を服薬している場合もある。¹⁾しかし服用薬剤の種類が増えるに従って、服薬コンプライアンスは低下し、薬剤の相互作用や有害事象、さらには医療事故が発生し易くなり、コストが増加する。²⁾したがって、医師は患者に対する投薬について、定期的に処方を見直し、漫然とした処方では避けなければならない。しかしながらそういった定期的な処方の見直しはかならずしも十分に行われていない。³⁾

欧米では、1980年代後半から多剤服用している高齢者に対して、薬剤師が処方をレビューし、不適切な投薬の中止など、薬物療法の適正化を図ろうとする介入の効果に関する報告がなされている。近年それら報告の系統的レビュー⁴⁾がなされ、薬剤師による処方レビューは高齢者の服用薬剤数をわずかではあるが減少させていた。一方で、医師による処方レビューや、処方を行う医師への介入など、薬剤師による処方レビュー以外の効果を検証した報告も散見されるが、どのような介入であれば効果があるのか、知られてはいない。また薬剤師による介入と、他の介入との効果の比較は行われていない。

そこで、多剤服用している高齢者の、処方を改善しようとする介入の効果を検証した研究を系統的にレビューし、どのような介入を用いた研究が行われ

ているか、またそれらの介入により処方薬剤数はどの程度減少し、どの介入がより効果が大きいかを明らかにすることを試みた。

方 法

1. 文献検索 検索には、MEDLINE (出版日 Dec. 2006 まで) と Cochrane Library (2006, Issue4) を用いた。検索用語として polypharmacy, aged, elderly, drug utilization, medication review を用い、Humans, Clinical Trial, English で限定した。適格と判断された論文や、総説のリファレンス検索も行った。

2. 文献選択 適格規準 inclusion criteria とし、以下の規準を用いた。

- 研究対象が高齢者であること、もしくは研究対象に高齢者が含まれており、高齢者に対する結果が報告されていること
- 多剤服用患者であること (各原著論文の定義による)、もしくは多剤服用が想定される虚弱高齢者 frail elderly であること
- 多剤服用している状態に対して、処方を改善しようとする介入、もしくはその介入を包含する介入を行っていること
- 介入による、対象者の服用薬剤数の変化を報告していること
- 研究デザインが前向きの比較研究であること

除外規準 exclusion criteria とし、以下の規準を用いた。

- 特定の疾患や、特定の系統の薬剤に限定した研究
- 高齢者が含まれていない研究、もしくは高齢者における結果を報告していない研究

3. データ抽出 適格と判断された論文から、以下のデータを抽出した。

- 筆頭著者名、出版年
- 研究デザイン
- 研究対象者の地域・セッティング (外来, 入院, 入所など)
- 対象患者数と平均年齢
- 介入の方法
- 介入群と対照群における介入期間前及び介入期間後の服用薬剤数の平均値
- 両群間における服用薬剤変化数の差、その有意

差検定

4. 分析 本研究のアウトカムとして、「(介入期間前後での介入群の服用薬剤数の減少数) - (介入期間前後での対照群の服用薬剤数の減少数)」を求め、「介入の効果」と定義した。文献検索の結果、介入の効果を定量的に統合するメタアナリシスを行うのに必要な情報 (平均変化値の標準偏差など) が記載されていない研究が多いと判断したため、メタアナリシスは行わず、記述統計のみを行った。

また、研究における属性 (後述) により介入の効果に差がないか、検定を行った。介入の効果は正規分布に従っていないため、Kruskal-Wallis 検定 (正確有意確率) を用いた。介入の効果との関連要因の ad hoc な探索分析として、介入前の処方薬剤数との相関を検討した。

統計ソフトは、SPSS 12.0J (SPSS Inc. Chicago, USA) を用いた。

結 果

1. 文献検索の流れ データベース検索により、3,727 件 (MEDLINE 1,341 件, CCTR ユニーク 2,386 件: MEDLINE との重複除く) が見い出された (Fig. 1)。タイトルとアブストラクトより、3,641 件を除外した。次に全文入手をして適格であるか否かの判断をリファレンス検索の結果を含め 152 件行い、以下のような論文を除外した。

- 研究デザインが、横断研究、前後比較研究、時系列研究の論文
- 処方薬剤の減少数の平均値を報告していない (算出することができない) 論文
- 重複論文やサブグループ分析を報告している論文

適格規準を満すと判断された論文は 27 編⁵⁻³¹⁾ であり、その中に介入群と対照群との 28 の比較研究があった。

2. 比較研究の特徴 研究が行われた年代は、1970 年代が 1 研究、1980 年代が 4 研究、1990 年代が 10 研究、2000 年代が 13 研究であった。研究が行われた地域は、米国 19 研究、英国・北アイルランド 4 研究、カナダ 3 研究、フィンランド 1 研究、欧州諸国 1 研究であった。外来患者もしくは地域の薬局利用者に対する介入研究が多い (16 研究) が、入院患者 (4 研究) や老人福祉施設入所者 (6 研究)、

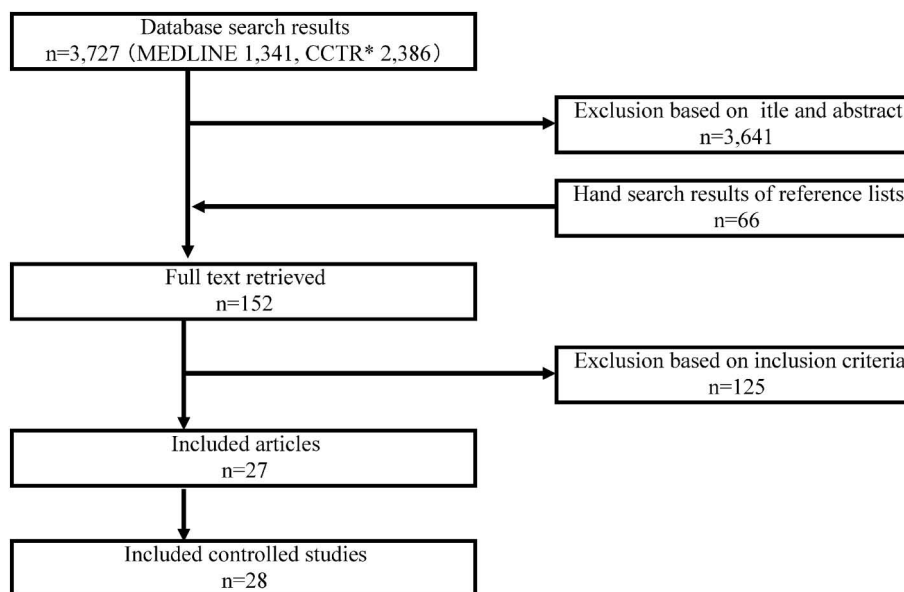


Fig. 1. Flow of the Systematic Review

CCTR: Cochrane Controlled Trials Register, *Excluded duplication with MEDLINE search results.

在宅ケア利用者（2研究）に対する介入研究も行われており、幅広いセッティングで効果検証が試みられていた。研究対象の平均年齢の範囲は61-85歳であった。研究対象数の範囲は48名-2,454名で、100名程度の比較的規模の小さい研究が多かった（Table 1）。

研究デザインはRandomized controlled trial (RCT)が19研究、Controlled clinical trial (CCT)が9研究であった。しかしRCTのランダム化は、block-randomization (cluster RCT)や、ランダム化の方法に関する記述のないものがあつた。アウトカムである服用薬剤数の測定に関して、マスキング（盲検化）を担保した研究はなかつた。介入前の平均服用薬剤数は4.1-11.5種類であつた。平均追跡期間 follow-up periodは4週-2.5年で、数ヵ月程度の比較的短い研究が多かつた（Table 1）。

処方改善を目的とした介入は、大部分の研究（26研究）で個々の症例（患者、入所者など）の処方内容をレビュー（review of drug regimen）し特異的な処方の改善点を示すものであつた。それ以外では、特異的な処方の改善点を明示せず、処方を行っている主治医への処方の見直し依頼が2研究^{14,24}あり、その1つは多剤服用状態であるので服薬内容の見直しを検討するように主治医へ依頼する手紙を送る介入、もう1つは現在服薬している薬剤1週間分

すべてを服用時間毎に記した一覧表を主治医に提示して、多剤服用の問題に取り組むよう間接的に促している介入であつた（Table 1）。

個々の症例の処方内容をレビューし、特異的な処方の改善点を示した主体は、薬剤師が14研究、医師が2研究、医師及び薬剤師が4研究、医師と薬剤師を含む多職種チームによる介入6研究であり、大部分の研究で薬剤師が介入に関与していた。薬剤師による介入の方法は、薬剤師が多剤服用高齢者の薬歴やカルテをレビューしたり、患者に面接を行って副作用に関する情報を収集したりして、現在の薬物療法が適切であるかを検討し、必要があれば、その薬物治療の中止又は変更などの勧告を行うというものであつた。薬剤師同様、医師が多剤服用高齢者の現在の薬物療法が適切であるかの判断を行うものもあつた。多職種チームによる介入には、医師、薬剤師、看護師の3職種が合同で患者ケアプランを立てているものと、いわゆる高齢者総合機能評価 comprehensive geriatric assessment (CGA)³²の一部として薬物治療の評価を行っているものがあつた（Table 1）。

研究を以下の属性により、サブグループに分けた。

- 地域：北米、欧州
- セッティング：外来患者若しくは地域の薬局利用者、入院患者、在宅ケア患者、老人福祉施設

Table 1. Description of Included Studies

Author	Publication year	Study subjects			Intervention methods		
		Setting	Mean number of prescribed medications	Mean age	Study design	Experimental group	Control group
Hood	1975	NH residencies (1 NH, USA)	—	NA	CCT	The investigating pharmacist monitored drug therapy, made oral recommendations to the prescribing physician and to the nursing personnel and determined the actions taken on the recommendations.	No intervention was given.
Thompson	1984	NH residencies (1 NH, USA)	—	85.1	CCT	The clinical pharmacist prescribed drugs and monitored the therapy. Medication was reviewed and dose adjusted or discontinued if necessary.	Usual care was provided.
Rubenstein	1987	Inpatients (1 HP, USA)	—	80.1	RCT	The members of the interdisciplinary team assessed each patient's medical, functional and psychosocial status. The findings of the evaluation were discussed weekly and a treatment plan was devised. Indicated therapeutic and rehabilitative care was then provided.	The patients was continued to have their care and discharge planning coordinated in the usual fashion by the acute-care services.
Tamai	1987	Outpatients (4 clinics, USA)	—	63.6	CCT	Computer-generated drug profiles were reviewed by the pharmacist to determine the number of prescriptions and their appropriateness. Physicians were given one-on-one education by the pharmacist on the structure of the profile and how to use it.	Education by a pharmacist was not given.
Williams	1987	Home care users (1 area, USA)	—	72.5	CCT	The consult pharmacist carried out a drug regimen review to identify irregularities and communicated these to a primary care nurse <i>via</i> a review form. The nurse then reported them to the physician. In-service education programs were carried out with the nursing staff. Informal education for patients and staff was carried out to modify non-compliant behaviors.	No intervention was given.
Kroenke	1990	Outpatients (1 clinic, USA)	Five or more	71.8	RCT	After a pharmacist had determined a patient's precise drug regimen, the investigating physicians discussed and agreed upon recommendations that might reduce polypharmacy.	No intervention was given.

Table 1. Description of Included Studies (continue)

Author	Publication year	Study subjects			Study design	Intervention methods	
		Setting	Mean number of prescribed medications	Mean age		Experimental group	Control group
Owens	1990	Inpatients (1 HP, USA)	—	83.3	RCT	Experimental group	Control group
						A pharmacist made an interview with the patient, a review of the patient's chart, a presentation of medication concerns and recommendations for optimal medication use during the interdisciplinary team conference which included social worker, dietician, physical therapist, geriatric physician, primary nurse, and follow-up of these recommendations. An updated care plan was generated at discharge and follow-up telephone calls were made up to 3 months post-discharge.	No intervention was given.
Britton	1991	Outpatients (1 HP, USA)	Five or more	NA	CCT	Experimental group	Control group
						The clinical pharmacist reviewed medication profile of each patient on the day before the patient's clinic visit and attached a written profile review to the medical record for study by the physician during the visit.	No intervention was given.
Karki	1991	NH residents (2 NHs, USA)	—	74	CCT	Experimental group	Control group
						Patients and their medication profiles were reviewed. The attending physician, the nurse practitioner and the clinical pharmacist met weekly to review patients' drug regimens. Appropriate changes were made based on pre-established guidelines.	No intervention was given.
Meyer	1991	Outpatients (1 HP, USA)	Ten or more	61.6	RCT	Experimental group	Control group
						Each provider received a personal letter giving specific recommendations for altering each patient's drug regimen along with an estimate of a patient's compliance with the drug regimen.	No intervention was given.
Meyer	1991	Same above	Same above	Same above	RCT	Experimental group	Control group
						Receive a letter identifying their patients with 10 or more active prescriptions, stating the potential dangers of over-medication, and requesting that the providers attempt to reduce the number of medications.	No intervention was given.
Burns	1995	Inpatients (1 HP, USA)	Six or more	71.2	RCT	Experimental group	Control group
						A comprehensive assessment for medical problems including polypharmacy by physicians, nurse practitioners, social workers, psychologists and clinical pharmacists following a long term management in the geriatric clinic was performed.	Usual postdischarge care was provided.

Table 1. Description of Included Studies (continue)

Author	Publication year	Study subjects			Study design	Intervention methods	
		Setting	Mean number of prescribed medications	Mean age		Experimental group	Control group
Jameson	1995	Outpatients (1 clinic, USA)	Five or more	61	RCT	Experimental group	Control group
						Each patient was given a 45 to 60 minute pharmacotherapy consultation. The consultation was provided by a clinical pharmacist. The goals of the consultation were to simplify the regimen, improve the effectiveness of the regimen, and decrease adverse effects.	Usual care was provided.
Hanlon	1996	Outpatients (1 clinic, USA)	Five or more	69.8	RCT		
						The clinical pharmacist reviewed all available information from the previous 2 years, prepared a list of acute and chronic medical problems and assessed the appropriateness of the medications. The pharmacist then formulated oral and written recommendations to the physician and to the nursing personnel and determined the actions taken on the recommendations.	Usual outpatient care was provided.
Claesson	1998	NH residents (33 NHs, USA)	—	83	Cluster RCT (NH)		
						In group discussions, a physician, a pharmacist, nursing home nurses reviewed the drug use of all residents on a monthly basis over a period of 1 year. The therapy changes that were discussed were thus based on the physician's medical knowledge, the pharmacist's pharmaceutical knowledge, and the nurses' and other staff's knowledge about the patients' social and functional status.	No intervention was given.
Blakey	2000	Outpatients (1 clinic, USA)	Five or more	NA	CCT		
						The investigating pharmacist reviewed a patients' computerized drug list and electronic records, created and electronic progress note and reviewed it with the primary care provider.	Usual care was provided.
Furniss	2000	NH residents (14 NHs, UK)	—	81.1	Cluster RCT (NH)		
						A medication review by the study pharmacist for all consenting residents in nursing homes. The pharmacist collected details of current medication for each resident from Medicines Administration Record chart in the home, together with a brief medical history and any current problems identified by the home staff.	No intervention was given.

Table 1. Description of Included Studies (continue)

Author	Publication year	Setting	Study subjects		Study design	Intervention methods	
			Mean number of prescribed medications	Mean age		Experimental group	Control group
Allard	2001	Community residents (1 area, Canada)	Three or more	80.5	RCT	Experimental group	Control group
						<p>A case conference held by a team comprising 2 physicians, a pharmacist and a nurse reviewed a list of drugs and the diagnoses of subjects. The list of diagnoses was recorded by the nurse during a telephone conversation with these patients' physicians, or was mailed back by the physician. The team analyzed the drug profile on the basis of the following criteria: indication, effectiveness, dosage, instructions and their applicability, drug interactions, drug-pathology interactions, therapeutic overlapping, duration of treatment and cost. After identifying possible problems, if any, in the drug profile, suggestions were formulated and mailed to each patients' physician together with relevant and mailed to each patient's physician together with relevant scientific documentation justifying the recommendations.</p>	
Bernsten	2001	Outpatients (7 Euro. Countries)	Four or more	Median 74	Cluster RCT (pharmacy)	Experimental group	Control group
						<p>Pharmacists asked to actively assess patients individually and to identify actual and potential drug-related problems using a structured approach. Pharmacists utilized a number of data sources (the patient, the patient's GP, pharmacy-held records) in this assessment procedure. Rationalizing and simplifying drug regimens in collaboration with the patient's GP.</p>	
Grymonpre	2001	Outpatients (1 clinic, Canada)	Two or more	77.0	RCT	Experimental group	Control group
						<p>A medication review was performed by the pharmacist consultant to identify and document potential and actual drug-related issues. Intervention with the physician was provided in the form of a letter summarizing the information gathered and the pharmacist consultant's recommendations and comments.</p>	
Muir	2001	Inpatients (1 HP, USA)	Five or more	65.0	CCT	Experimental group	Control group
						<p>One of the investigating physicians obtained admission medication lists by reviewing a resident's computerized admission note during evening round. The physicians created a medication grid and delivered it to the admitting resident.</p>	

Table 1. Description of Included Studies (continue)

Author	Publication year	Setting	Study subjects		Study design	Intervention methods	
			Mean number of prescribed medications	Mean age		Experimental group	Control group
Pitkala	2001	Home care users (2 rural areas, Finland)	—	77	RCT	A day hospital physician evaluated a patient's medication, discontinued unnecessary or inappropriate therapies and reduced doses when indicated. The physician was aware of the numbers and types of medications found during the in-home assessment by the home nurse. The reductions or changes in medication could be justified in face-to-face interactions, and medications restored when needed.	The patients were managed as before in home care.
Volume	2001	Community pharmacy users (16 pharmacies, Canada)	Three or more	73.5	Cluster RCT (pharmacy)	The pharmacists provided pharmaceutical care using an instrument named Pharmacist's Management of Drug-Related Problems to summarize the information collected during the patient interview and the subjective, objective, assessment, and plan record to document actions and follow-up.	Usual pharmaceutical care was provided.
Zermansky	2001	Outpatients (4 clinics, UK)	One or more	73.5	RCT	One of the investigating pharmacist invited patients to the clinic when their next review was due. Immobile patients were visited at home. During consultation with the patient, the pharmacist discussed each condition being treated and asked about relevant symptoms. The pharmacist directed the patient to the practice nurse or doctor. Treatment recommendations were based on national, local, and practice guidelines.	Usual care was provided.
Sturgess	2003	Community pharmacy users (10 pharmacies, North Ireland)	Four or more	73.6	Cluster RCT (pharmacy)	Intervention pharmacists assessed patients individually to identify actual and potential drug-related problems. A number of information sources were utilized by intervention pharmacists during this assessment procedure including: the patients, the patient's GP, study questionnaires, and computerized medication records. During the assessment, pharmacists were asked to document any identified drug-related problems and formulate an intervention and monitoring plan for each individual patient <i>e.g.</i> education, implementation of compliance-improving strategies. Pharmacists visited patients at home to assess storage of medicines where problems were identified.	No intervention was given.

Table 1. Description of Included Studies (continue)

Author	Publication year	Study subjects			Study design	Intervention methods	
		Setting	Mean number of prescribed medications	Mean age		Experimental group	Control group
Taylor	2003	Outpatients (3 clinics, USA)	Five or more	65.6	RCT	Experimental group	Control group
						A patient typically met with a pharmacist for 20 minutes before seeing a physician. The intervention was based on the principles of pharmaceutical care, a uniform process for preventing or identifying and resolving problems related to drug therapy. The pharmacists reviewed the medical record for medication-related problems, conducted a chart review to ensure that information on drug therapy. Therapeutic recommendations were communicated to physicians through discussions or progress notes.	Standard medical care was provided.
Williams	2004	Outpatients (1 clinic, USA)	Five or more	73.7	RCT	Experimental group	Control group
						The primary intervention was a comprehensive review and recommended modification of a patient's medication regimen. Changes were endorsed by each patient's primary physician and discussed with each patient.	No intervention was given.
Zermansky	2006	NH residents (65 NHs, UK)	One or more	85.1	RCT	Experimental group	Control group
						A review of a GP clinical record and a consultation with the patient and carer were carried out. The formulated recommendations with the patient and carer and passed them on a written proforma to the GP for acceptance and implementation.	Usual GP care was provided.

NH: nursing home, HP: hospital, NA: not available, RCT: randomized controlled trial, CCT: controlled clinical trial, GP: general practitioner.

入所者

- 処方レビューの有無：あり，なし
- 処方のレビューワー：薬剤師，医師，薬剤師と医師，薬剤師と医師を含む多職種チーム
- 処方のレビューワーによる処方変更：あり，なし

3. 介入の効果 介入期間前後で介入群の服用薬剤数は，大部分の研究（20 研究）で減少し（中央値 -0.50 種類，信頼区間 -0.76--0.11），3 種類以上減少した研究が 2 研究^{14,19)}あった。対照群でも服用薬剤数が減少した研究が多かった（10 研究）（Table 2）。

介入群と対照群の両群間における服用薬剤数の減少数の差，すなわち介入の効果は介入群の方が減少が大きい（又は増加が小さい）研究がほとんど（24 研究）であった（中央値 0.45 種類，信頼区間 0.11-0.76）。両群間の差に対する検定結果が記載されていない研究が多かった。また両群間の差の検定を報告している 14 研究のうち，8 研究で有意な差であった（Table 2）。

介入群及び対照群それぞれの，介入期間前後における服用薬剤の減少数は，介入前の服用薬剤数と有意な（ $p < 0.001$ ）正の相関（介入群 $r = 0.75$ ，対照群 $r = 0.71$ ）を示した。また，介入の効果は，介入期間前の服用薬剤数と正の相関（ $r = 0.32$ ）を示し，

統計学的に有意な傾向（ $p = 0.11$ ）であった（Fig. 2）。

地域，セッティング，研究デザイン，処方レビューの有無，処方レビューワー，処方レビューワーによる処方変更の有無によるサブグループ間で，介入効果の違いが有意であったのは，地域と研究デザインで，北米の研究が欧州のそれよりも，CCT が RCT よりも大きな減少を示した（Table 3）。

考 察

今回の系統的レビューにより多剤服用している高齢者にターゲットを絞って介入を行うことにより，服用薬剤数が約 0.5 種類減少するという結果が示された。前向きと比較研究という質の高い研究デザインで行われた多数の研究で結果の方向は揃っており，この結果は信頼性が高いと思われる。

今回見い出された，多剤服用高齢者の薬物療法の適正化を意図した介入の効果を検証した研究の大部分は，薬剤師が処方をより集約的にレビューするという介入の効果検証であった。処方内容の質を高めるには，薬剤師が持つ薬物治療に関する専門的な知識を活かすことの意義が再確認され，多剤服用高齢者が適切な薬物治療を受けるために，薬剤師の果たす役割は非常に重要である。

多くの国同様，日本でも医師が処方せんを発行

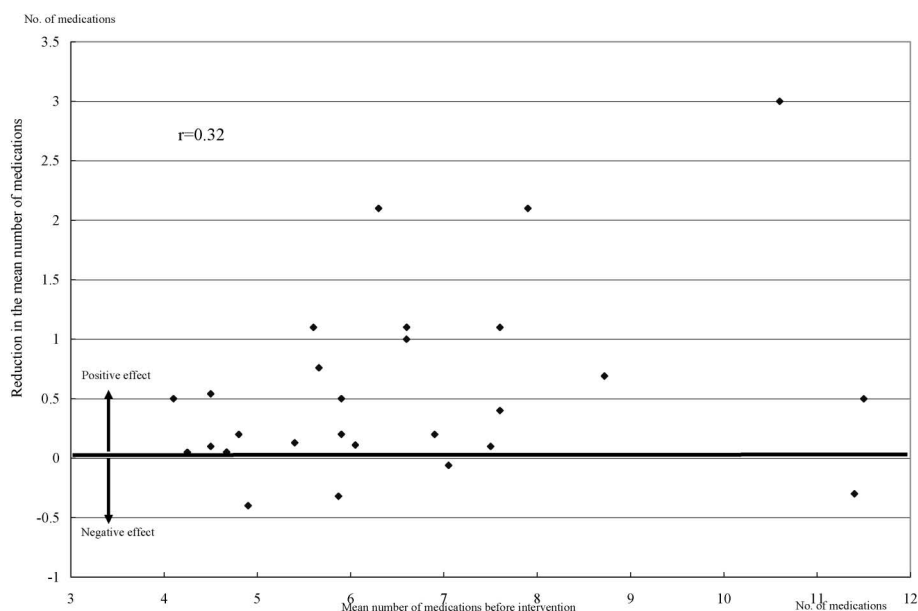


Fig. 2. Correlation between the Reduction in the Mean Number of Medications and the Mean Number of Medications before Intervention

Table 2. Study Demographics and Changes in Number of Medications

Author	Medication review	Drug regimen reviewer	Specific recommendation based on medication reviews	Mean follow up period	Experimental group			Control group			Diff. between groups (A) - (B)	P value for diff. between groups		
					Number of subjects	Pre	Post	Diff. (A)	Number of subjects	Pre			Post	Diff. (B)
Hood	Yes	P	No	2 m	27	7.6	6.7	-0.9	25	5.9	6.1	0.2	-1.1	NA
Thompson	Yes	D+P	Yes	1 y	60	7.9	5.7	-2.2	75	7.2	7.1	-0.1	-2.1	NA
Rubenstein	Yes	MP	Yes	2.5 y	63	4.25	3.51	-0.73	60	4.33	3.65	-0.68	-0.05	NS
Tamai	Yes	P	No	4 w	106	4.5	4.2	-0.3	152	5.2	5.5	0.2	-0.5	NA
Williams	Yes	P	No	1 y	47	5.66	5.77	0.11	45	5.66	6.53	0.87	-0.76	NA
Kroenke	Yes	D+P	No	6 m	38	5.9	5.4	-0.5	41	5.8	5.8	0	-0.5	NA
Owens	Yes	MP	Yes	3 m	221	4.5	6.0	1.5	215	4.4	6.0	1.6	-0.1	NS
Britton	Yes	P	No	3 m	315	8.72	7.51	-0.21	257	8.52	9.00	0.48	-0.69	Sig.
Karki	Yes	MP	Yes	6 m	55	4.1	3.3	-0.8	58	6.2	5.9	-0.3	-0.5	NA
Meyer	Yes	D	No	4	104	11.5	8.1	-3.4	88	11.7	8.8	-2.9	-0.5	NA
Meyer	No	-	-	1 y	102	11.4	8.8	-2.6	88	11.7	8.8	-2.9	0.3	NA
Burns	Yes	MP	Yes	1 y	60	6.6	5.8	-0.8	68	6.9	7.2	0.3	-1.1	p<0.01
Jameson	Yes	P	No	6 m	27	5.6	5.0	-0.6	29	5.7	6.2	0.5	-1.1	p<0.01
Hanlon	Yes	P	No	1 y	86	7.6	6.9	-0.7	83	8.2	7.9	-0.3	-0.4	p=0.83
Claesson	Yes	MP	Yes	1 y	NA (15 NHs)	7.5	7.8	0.3	NA (18 NHs)	7.8	8.2	0.4	-0.1	NA
Blakey	Yes	P	No	8 m	NA	10.6	7.2	-3.4	NA	7.4	7.0	-0.4	-3.0	p<0.01
Furniss	Yes	P	No	8 m	158 (7 NHs)	4.9	4.4	-0.5	172 (7 NHs)	5.1	4.2	-0.9	0.4	NA
Allard	Yes	MP	No	NA	136	6.05	5.81	-0.24	130	6.50	6.37	-0.13	-0.11	NA
Bernsten	Yes	D+P	No	18 m	1,290 (104 areas)	7.05	7.14	0.09	1,164 (86 areas)	6.97	7.00	0.03	0.06	NA
Grymonpre	Yes	P	No	6 m	69	5.9	5.9	0.0	63	6.5	6.70	0.2	-0.2	p=0.76
Muir	No	-	-	NA	24	median 9	NA	-0.92	24	median 8	NA	1.65	-2.57	p<0.01
Pitkala	Yes	D	Yes	2 m	88	5.4	5.1	-0.33	86	4.8	4.6	-0.20	-0.13	NS
Volume	Yes	P	No	12-13 m	159 (5 pharmacies)	4.67	5.05	0.38	204 (7 pharmacies)	3.90	4.33	0.43	-0.05	NA
Zermansky (2001)	Yes	D+P	No	1 y	596	4.8	5.0	0.2	577	4.6	5.0	0.4	-0.2	p=0.01
Sturges	Yes	P	No	18 m	110 (5 pharmacies)	5.87	6.20	0.33	81 (5 pharmacies)	6.66	6.67	0.01	0.32	NA
Taylor	Yes	P	No	1 y	33	6.3	4.7	-1.6	36	5.7	6.20	0.5	-2.1	Sig.
Williams	Yes	P	No	6 w	63	6.6	5.6	-1.0	77	7.7	7.7	0.0	-1.0	p<0.01
Zermansky (2006)	Yes	P	No	6 m	331	6.9	6.70	-0.2	330	6.9	6.9	0.0	-0.2	p=0.50

P: pharmacist, D: doctor, MP: multi-professionals, NA: not available, NHs: nursing homes, NS: not significant, Sig.: significant.

Table 3. Subgroup Analysis for Intervention Effects

Subgroup	Number of studies	Intervention effects Median (95% CI)	p-value*
Region			
North America	22	0.50 (0.11, 1.1)	p=0.007
Europe	6	0.035 (-0.40, 0.20)	
Setting			
Outpatients or community pharmacy users	16	0.45 (0.050, 1.0)	p=0.99
Inpatients	4	0.60 (0.050, 2.6)	
Home care users	2	0.44 (0.13, 0.76)	
Nursing home residents	6	0.35 (-0.40, 2.1)	
Study design			
Randomized controlled trial	19	0.20 (0.050, 0.50)	p=0.005
Controlled clinical trial	9	0.76 (0.50, 2.6)	
Review of drug regimens			
Yes	26	0.45 (0.11, 0.76)	p=0.93
No	2	0.11 (-0.30, 2.6)	
Drug regimen reviewer			
Pharmacists	14	0.60 (0.050, 1.1)	p=0.71
Doctors	2	0.31 (0.13, 0.50)	
Pharmacists and Doctors	4	0.35 (-0.060, 2.1)	
Multi-professionals	6	0.10 (0.050, 1.1)	
Specific recommendations based on medication reviews			
Yes	7	0.13 (0.050, 2.1)	p=0.75
No	21	0.50 (0.11, 1.0)	

* Kruskal-Wallis 検定, CI: confidence interval.

し、薬剤師は、処方せんの中に疑わしい点がある場合に疑義照会を行うなどして処方の改善に努める。したがって今回の系統的レビューにおける薬剤師による介入に近いが、カルテや検査データへのアクセスなどは制限されており、処方される薬剤数を減少させる効果は系統的レビューで示された効果よりは下回るであろう。したがって、薬剤師が患者への十分な問診に加えて、カルテや検査データを参照するようになれば、不適切な処方の回避によって服用薬剤数を現状よりもさらに減少させることが期待できると思われる。

薬剤師ではなく医師が処方をレビューする効果を見た研究^{14,25)}が少数あり、いずれも効果があるとする結果であった。しかし実際の医療現場において、処方のレビューワーとして医師を配置するのは難しいと思われるため、今回の系統的レビューにもあったような、まず薬剤師がレビューを行い、それを医師がスーパーバイズする方法を検討すべきであろう。また別の介入方法として CGA による研

究^{7,11,15)}もあったが、服用薬剤数の減少は CGA の目的の 1 つであって、服用薬剤数を減少させる目的のみで CGA を行うことは想定し難い。

介入前の服用薬剤数が大きい研究は、介入の効果が大きい傾向を示したが、これは妥当な結果であるため、服用薬剤数が特に多い個人若しくは集団に対して優先的に介入を行うことが望ましいと考えられる。

サブグループ分析で、CCT が RCT よりも効果が大きいとする結果であったが、これは介入の効果が大きいと予測される対象者を介入群に割り付けようとするバイアスの存在が疑われ、真の介入効果は RCT の結果により近いことが推定される。また北米での研究で示された介入の効果は欧州での研究よりも有意に大きいとする結果であったが、介入前の服用薬剤数が北米での研究の方が有意ではないが多い傾向にあり（データ示さず）、これが関係したのかもしれない。

処方のレビューワーによる介入効果の違いは、サ

ブグループ分析で有意な差がなく、また医師のみのサブグループ以外はすべて薬剤師が関与していたため、どのような介入でその効果が高いのかを明らかにすることはできなかった。

処方レビューによる処方変更の有無でも介入の効果に差は示されなかったが、これは処方権を持たない第三者によるレビューが有効に機能し得ることを示している。ただし、適切な改善点が提案され、処方を行っている主治医もその処方変更の提案に同意し易いような良質な処方レビューがなされることが条件となろう。

適格論文の1つである Meyer らの論文¹⁴⁾では、処方内容に踏み込まず、主治医の判断による処方見直しの依頼と、医師が処方をレビューして処方変更の提案という2つの介入群を対照群と比較しており、後者のみ介入の効果があつた。単に処方を見直すよう処方を行っている主治医に依頼をするだけでは効果が十分ではなく、現在の処方に対する第三者としての視点がより重要なことを示唆しているが、さらなる研究が必要であろう。

服用薬剤数減少によりヘルスアウトカムが改善することも期待されるが、これを論じることは今回の系統的レビューの目的を超える。しかし文献検索の過程で見いだされた複数の論文^{16,17,22,30,31,37,39-51)}は、多剤服用高齢者の有害事象や入院・死亡といったヘルスアウトカムを測定し、その多くで介入による効果がないとする結果であつた。今後、不適切な処方を減少させ、有害事象を減少させ、患者のヘルスアウトカムを改善させ、患者の生命予後を改善させるかを検討するため、介入の方法を洗練させ、サンプルサイズを大きくした研究が望まれる。

今回適格とされた論文における介入は、いずれも人的資源や時間がある程度要するものであり、費用対効果は別に検討する必要がある。この文献検索の過程において、主に薬剤師による介入の費用効果性を検証しようと試み、^{13,27,30,33-36,38,39,41-43,45,46)} 薬剤費を含む医療費が削減されたとする報告^{13,27,30,33,35,38,41)}もあつた。

適格研究の中には研究者自身が介入を行っている研究^{5,10,14,20)}があつたが、それらでは過剰な介入が行われ、効果を過大評価する方向にバイアスが生じ得る。また患者と、処方を行う薬剤師や医師はその割り付けがマスクされておらず、研究の意図にそつ

た行動を取るようなバイアスが働く可能性がある。逆に、薬剤師と医師を含む多職種チームによるいわゆる CGA を行った研究では、多剤服用高齢者の服用薬剤数が、主要アウトカムでなく、副次的アウトカムであつた研究もあり、服用薬剤数の減少効果は介入に対して過少評価の可能性があつた。

結 論

多剤服用している高齢者に対して、処方内容が医学的に適切であるか判断する処方レビューといった介入などに関する研究が行われていた。それらの介入を行うことにより、服用薬剤数を約 0.5 種類減少させ、特に服用薬剤数が多い高齢者ではその減少数が大きい傾向にあつた。しかし、どのような介入方法が薬剤数をより減少させるのかは十分明らかでなかつた。

謝辞 研究助成して頂きました、太陽生命ひまわり厚生財団（平成 18 年度研究・調査助成）に深謝いたします。

REFERENCES

- 1) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare, Report of survey of medical care activities in public health insurance 2004, Health and Welfare Statistics Association, Tokyo 2006.
- 2) Fulton M. M., Allen E. R., *J. Am. Acad. Nurse Pract.*, **17**, 123-132 (2005).
- 3) Royal College of Physicians, "Medication for Older People 2nd ed.," RCP, London, 1997.
- 4) Rollason V., Vogt N., *Drugs Aging*, **20**, 817-832 (2003).
- 5) Hood J. C., Lemberger M., Stewart R. B., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **15**, 32-33, 37 (1975).
- 6) Thompson J. F., Mcghan W. F., Ruffalo R. L., Cohen D. A., Adamcik B., Segal J. L., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **32**, 154-159 (1984).
- 7) Rubenstein L. Z., Josephson K., Wieland G. D., Pietruszka F., Tretton C., Strome S., Cole K. D., Campbell L. J., *Clin. Geriatr. Med.*, **3**, 131-143 (1987).
- 8) Tamai I. Y., Rubenstein L. Z., Josephson K. R., Yamauchi J. A., *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **21**, 890-895 (1987).

- 9) Williams R. G., McCoy R., Frederick K. R., *Consult. Pharm.*, **2**, 479–482 (1987).
- 10) Kroenke K., Pinholt E. M., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **38**, 31–36 (1990).
- 11) Owens N. J., Sherburne N. J., Silliman R. A., Fretwell M. D., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **38**, 1082–1087 (1990).
- 12) Britton M. L., Lurvey P. L., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **48**, 265–270 (1991).
- 13) Karki S. D., Mott P., Rosato L., *Consult. Pharm.*, **6**, 133–137 (1991).
- 14) Meyer T. J., Van Kooten D., Marsh S., Prochazka A. V., *J. Gen. Intern. Med.*, **6**, 133–136 (1991).
- 15) Burns R., Nichols L. O., Graney M. J., Cloar F. T., *Arch. Intern. Med.*, **155**, 1313–1318 (1995).
- 16) Jameson J., Vannoord G., Vanderwoud K., *J. Fam. Pract.*, **41**, 469–472 (1995).
- 17) Hanlon J. T., Weinberger M., Samsa G. P., Schmader K. E., Uttech K. M., Lewis I. K., Cowper P. A., Landsman P. B., Cohen H. J., Feussner J. R., *Am. J. Med.*, **100**, 428–437 (1996).
- 18) Claesson C. B., Schmidt I., *Clin. Drug Invest.*, **16**, 441–452 (1998).
- 19) Blakey S. A., Hixson-Wallace J. A., *Pharmacotherapy*, **20**, 1198–1203 (2000).
- 20) Furniss L., Burns A., Craig S. K., Scobie S., Cooke J., Faragher B., *Br. J. Psychiatry*, **176**, 563–567 (2000).
- 21) Allard J., Hebert R., Rioux M., Asselin J., Voyer L., *CMAJ*, **164**, 1291–1296 (2001).
- 22) Bernsten C., Bjorkman I., Caramona M., Crealey G., Frokjaer B., Grundberger E., Gustafsson T., Henman M., Herborg H., Hughes C., Mcelnay J., Magner M., Van Mil F., Schaeffer M., Silva S., Sondergaard B., Sturgess I., Tromp D., Vivero L., Winterstein A., *Drugs Aging*, **18**, 63–77 (2001).
- 23) Grymonpre R. E., Williamson D. A., Montgomery P. R., *Int. J. Pharm. Pract.*, **9**, 235–241 (2001).
- 24) Muir A. J., Sanders L. L., Wilkinson W. E., Schmader K., *J. Gen. Intern. Med.*, **16**, 77–82 (2001).
- 25) Pitkala K. H., Strandberg T. E., Tilvis R. S., *Drugs Aging*, **18**, 143–149 (2001).
- 26) Volume C. I., Farris K. B., Kassam R., Cox C. E., Cave A., *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash)*, **41**, 411–420 (2001).
- 27) Zermansky A. G., Petty D. R., Raynor D. K., *BMJ*, **323**, 1340–1343 (2001).
- 28) Sturgess I. K., Mcelnay J. C., Hughes C. M., Crealey G., *Pharm. World Sci.*, **25**, 218–226 (2003).
- 29) Taylor C. T., Byrd D. C., Krueger K., *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **60**, 1123–1129 (2003).
- 30) Williams M. E., Pulliam C. C., Hunter R., Johnson T. M., Owens J. E., Kincaid J., Porter C., Koch G., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **52**, 93–98 (2004).
- 31) Zermansky A. G., Alldred D. P., Petty D. R., Raynor D. K., Freemantle N., Eastaugh J., Bowie P., *Age Ageing*, **35**, 586–591 (2006).
- 32) Stuck A. E., Siu A. L., Wieland G. D., Adams J., Rubenstein L. Z., *Lancet*, **342**, 1032–1036 (1993).
- 33) Hershey C. O., Cohen D. I., Goldberg H. I., McLaren C. E., Dawson N. V., Siciliano C., Porter D. K., Breslau D., *Med. Care*, **25**, 72–77 (1987).
- 34) Steele M. A., Bess D. T., Franse V. L., Graber S. E., *DICP*, **23**, 497–500 (1989).
- 35) Mason J. D., Colley C. A., *Ann. Pharmacother.*, **27**, 555–559 (1993).
- 36) Lipton H. L., Bird J. A., *Gerontologist*, **34**, 307–315 (1994).
- 37) Toseland R. W., O'donnell J. C., Engelhardt J. B., Hendler S. A., Richie J. T., Jue D., *Med. Care*, **34**, 624–640 (1996).
- 38) Ruggiero R. J., Cohen K. R., Lauletta J., Chelenes J. J., Kintzoglou A., Satriano E. S., *P & T*, **22**, 555–577 (1997).
- 39) Coleman E. A., Grothaus L. C., Sandhu N., Wagner E. H., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **47**, 775–783 (1999).
- 40) Bond C., Matheson C., Williams S., Williams P., Donnan P., *Br. J. Gen. Pract.*, **50**, 271–275 (2000).
- 41) Malone D. C., Carter B. L., Billups S. J., Valuck R. J., Barnette D. J., Sintek C. D., Okano G. J., Ellis S., Covey D., Mason B., Jue S., Carmichael J., Guthrie K., Sloboda L., Dombrowski R., Geraets D. R., Amato M. G., *Pharmacotherapy*, **20**, 1149–1158 (2000).
- 42) Jameson J. P., VanNoord G. R., *Ann. Pharmacother.*, **35**, 835–840 (2001).

- 43) Krska J., Cromarty J. A., Arris F., Jamieson D., Hansford D., Duffus P. R., Downie G., Seymour D. G., *Age Ageing*, **30**, 205–211 (2001).
- 44) Al-Rashed S. A., Wright D. J., Roebuck N., Sunter W., Chrystyn H., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **54**, 657–664 (2002).
- 45) Sellors J., Kaczorowski J., Sellors C., Dolovich L., Woodward C., Willan A., Goeree R., Cosby R., Trim K., Sebaldt R., Howard M., Hardcastle L., Poston J., *CMAJ*, **169**, 17–22 (2003).
- 46) Lim W. S., Low H. N., Chan S. P., Chen H. N., Ding Y. Y., Tan T. L., *Ann. Acad. Med. Singapore*, **33**, 220–227 (2004).
- 47) Schmader K. E., Hanlon J. T., Pieper C. F., Sloane R., Ruby C. M., Twersky J., Francis S. D., Branch L. G., Lindblad C. I., Artz M., Weinberger M., Feussner J. R., Cohen H. J., *Am. J. Med.*, **116**, 394–401 (2004).
- 48) Holland R., Lenaghan E., Harvey I., Smith R., Shepstone L., Lipp A., Christou M., Evans D., Hand C., *BMJ*, **330**, 293–295 (2005).
- 49) Figueiras A., Herdeiro M. T., Polonia J., Gestal Otero J. J., *JAMA*, **296**, 1086–1093 (2006).
- 50) Schnipper J. L., Kirwin J. L., Cotugno M. C., Wahlstrom S. A., Brown B. A., Tarvin E., Kachalia A., Horng M., Roy C. L., Mckean S. C., Bates D. W., *Arch. Intern. Med.*, **166**, 565–571 (2006).
- 51) Wu J. Y., Leung W. Y., Chang S., Lee B., Zee B., Tong P. C., Chan J. C., *BMJ*, **333**, 522–527 (2006).