

Ⅱ 高齢者薬物療法の注意点

1 薬物有害事象の回避

高齢者における薬物有害事象の頻度と特徴

高齢者では、若年者に比べて薬物有害事象(adverse drug events：広義の副作用。薬物アレルギーなど確率的有害事象のほかに、薬効が強く出すぎることによって起こる有害事象や血中濃度の過上昇によってもたらされる臓器障害なども含む)の発生が多い。急性期病院の入院症例では、高齢者の6～15%に薬物有害事象を認めており^[1～3]、60歳未満に比べて70歳以上では1.5～2倍の出現率を示す。また、米国のナーシングホームでは、1年当たり15～20%の薬物有害事象出現率であった^[2]。外来症例では、自己申告あるいはカルテ調査といった手法に頼らざるを得ないが、それでも高齢者では、1年当たり10%以上の薬物有害事象が出現するとされる^[2]。

高齢者の薬物有害事象は、精神神経系や循環器系、血液系などの多臓器に出現し、重症例の多いことが特徴である^[1]。高齢入院患者の3～6%は薬剤起因性であり^[4]、長期入院の要因ともなる^[5]。

高齢者の疾患・病態上の特徴の多くが薬物有害事象につながるが(表1)、特に、薬物動態の加齢変化に基づく薬物感受性の増大と、服用薬剤数の増加が有害事象増加の二大要因である。

表 1 高齢者で薬物有害事象が増加する要因

多くの因子が高齢者における薬物有害作用増加に関連しており、表にまとめた。そのうち最も重要なのは、薬物動態の加齢変化に基づく薬物感受性の増大と、服用薬剤数の増加である。

疾患上の要因	複数の疾患を有する→多剤併用、併科受診 慢性疾患が多い→長期服用 症候が非定型的→誤診に基づく誤投薬、対症療法による多剤併用
機能上の要因	臓器予備能の低下(薬物動態の加齢変化)→過量投与 認知機能、視力・聴力の低下→アドヒアランス低下、誤服用、症状発現の遅れ
社会的要因	過少医療→投薬中断

薬物動態と薬力学の加齢変化

薬物の血液・組織濃度の変化、つまり薬物動態(pharmacokinetics；PK)と組織レベルでの反応性(薬力学、pharmacodynamics；PD)が薬効を左右する。薬物動態は、吸収(Absorption)、分布(Distribution)、代謝(Metabolism)、排泄(Excretion)のADMEと略称されるステップにより規定され、生理機能の加齢変化に伴って以下のように影響を受ける。

●薬物吸収

消化管機能は加齢により低下するが、鉄やビタミン剤などを除き、加齢による薬物吸収への影響は少ない。

●薬物分布

細胞内水分が減少するため、水溶性薬物の血中濃度が上昇しやすい。逆に脂肪量は増加するため、脂溶性薬物は脂肪組織に蓄積しやすい。また、血清アルブミンが低下すると、薬物のタンパク結合率が減少し、総血中濃度に比して遊離型の濃度が上昇することに注意が必要である。

●薬物代謝

代謝は主に肝臓で行われ、肝血流、肝細胞機能の低下により薬物代謝は加齢とともに低下する。特に、肝代謝率の高い薬物では血中濃度が上昇しやすい。

●薬物排泄

排泄は主に腎臓から尿中へ行われるが、薬物によっては肝臓から胆汁中へ排泄される。腎血流量は加齢により直線的に低下するため、腎排泄型の薬物では血中濃度が増加する。閉塞性黄疸では胆汁排泄型の薬物は禁忌である。

●薬力学

血中濃度は同じでも加齢に伴い反応性が変化する薬物がある。 β 遮断薬や β 刺激薬に対する感受性低下、ベンゾジアゼピンなどの中枢神経抑制薬、抗コリン系薬物に対する感受性亢進などが挙げられる。

●薬物相互作用

特に薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP)を介した相互作用が問題となることが多い。CYPには多くのタイプがあるが、CYPにより代謝される薬物と、同一のCYPの活性を阻害あるいは誘導する薬物との併用により代謝が影響を受け、効果増強や効果減弱を引き起こすことがあるため注意が必要である。

投与量の調節

先に述べたような薬物動態の加齢変化の結果、高齢者では代謝低下による最大血中濃度(C_{max})の上昇や排泄低下による半減期($t_{1/2}$)の延長から薬物血中濃度が上昇しやすい。肝代謝能をみる簡便な臨床検査はない。腎排泄能はクレアチニークリアランス(Ccr)または推算糸球体濾過量(eGFR)がよい指標になるが、多くの薬剤添付文書ではCcrが推奨されている。ただ、Cockcroft & Gault式による推定CcrおよびeGFRは、サルコペニアなど筋肉量の少ない場合には腎機能を過大評価する可能性があるため、シスタチンCを用いた推算式が有用である。なお、eGFR($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)は平均的な体格として算出されているため、高齢者のように体格が小さい場合は、個々の患者の体表面積(A)に基づいた値($\text{eGFR} \times A/1.73$)に修正する必要がある。

実際の投与に際しては、腎機能や体重などから投与量を設定するとともに、高齢者では少量(一般成人量の1/3～1/2程度)から開始して、効果と有害事象をチェックしながら増量

する心がけが重要である(表2)。ただ、肺炎などの急性病態は例外で、最初から十分量を投与しないと治療のタイミングを失うことに留意する。薬物によっては血中濃度をモニターしながら投与量を決定する。長期投与中に腎機能や肝機能の変化から薬物中毒が出現してくる場合もあり、定期観察と投与量の見直しは不可欠である。つまり、高齢者で長年同じ薬剤を使用している場合、その間に代謝・排泄能が低下していることを考慮して、減量や薬物の変更を行うことも有害事象の予防には大切である。また、薬物同士の相互作用により、薬物動態や反応性が変化することがあるので、処方変更の際には効果がこれまでより強く出る、あるいは逆に弱くなることもある。とにかくよく知らない薬物の処方に際しては、必ず添付文書で注意事項や代謝・排泄経路を確認する。

多剤併用(polypharmacy)の問題点

一疾患当たりの処方薬物数は年齢でそれほど変化しないようだが、高齢者は多病ゆえに多剤併用になりやすい。老年科外来の多施設調査^[6]では平均4.5種類、レセプト調査^[7]では70歳で平均6種類以上服用していた。では、多剤併用にどのような問題があるのだろうか？まず明らかなのは薬剤費の増大であり、自己負担分の薬剤費を支払う患者側にとっても、国民医療費のレベルからも重要である。同時に、服用する(あるいはさせる)手間という意味でのQOLの問題も無視できない。高齢者で、より問題が大きいのは、薬物相互作用および処方・調剤の誤りや飲み忘れ・飲み間違いの発生確率増加に関連した薬物有害事象の増加である。有害事象に直接つながらなくても、多剤処方に起因する処方過誤や服薬過誤は医療管理上問題である。

薬剤数とこれらの問題との関係は本来連続的であり、何剤から多剤と呼ぶかについて厳密な基準はない。また、1種類でも服用回数や1回の服用錠数が多ければ影響は大きくなる。しかし、高齢入院患者で薬剤数と薬物有害事象との関係を解析した報告^[8]によると、6種類以上で薬物有害事象のリスクは特に増加するようである(図1)。また、外来患者で薬剤数と転倒の発生を解析した研究^[9]では、5種類以上で転倒の発生率が高かった。これらの結果と高齢者に対する処方の実態から考えると、5～6種類以上を多剤併用の目安と考えるのが妥当であろう。海外では5種類以上をpolypharmacyと定義する研究が多い。

表2 薬物動態からみた対処法

薬物動態の加齢変化の結果、高齢者では半減期($t_{1/2}$)の延長や最大血中濃度(C_{max})の増大が起こりやすく、総じて薬効が強くなるのが問題となる場合が多い。投薬に際しては、このような高齢者の特性を理解して処方量を調節する必要がある。

最も重要な点は、少量投与、できれば成人常用量の1/2～1/3から開始し、徐々に増量する心がけである。

最大血中濃度の増加→投与量を減らす

半減期の延長→投与間隔を延長する

臓器機能(腎、肝)の測定

血中濃度の測定

・少量投与から開始する

・長期的には減量も考慮

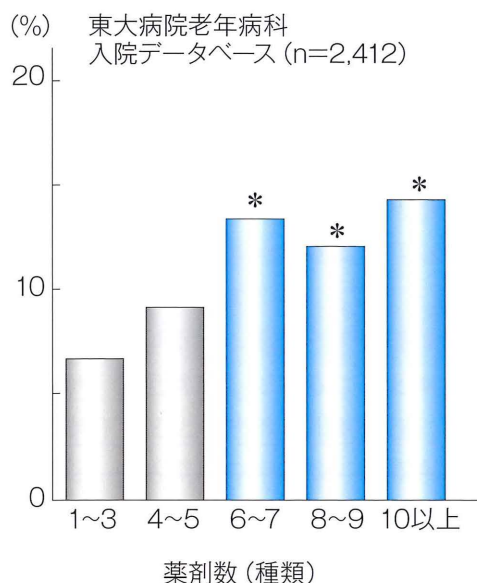
多剤併用の対策

まず、多剤併用を回避するような処方態度を心がけることが大切である。**表3**に基本的考え方を示す。若年成人や前期高齢者で示された予防医学的エビデンスを、目の前の後期高齢者や要介護高齢者に当てはめることは妥当か？ ほかに良い薬がないという理由で、症状の改善がみられないのに漫然と継続していないか？ 患者の訴えに耳を傾けるのではなく、それほど効くとも思われない薬を処方することで対処していないか？ 食事、運動や睡眠などの生活習慣に見直す点はないか？ 特に考慮すべき点は、薬剤の優先順位である。

例えば10種類の薬剤を服用している患者がいれば、理論的には1～10番まで優先順位があるはずであり、本来、主治医は優先順位を決定できなければならない。そのためには、日

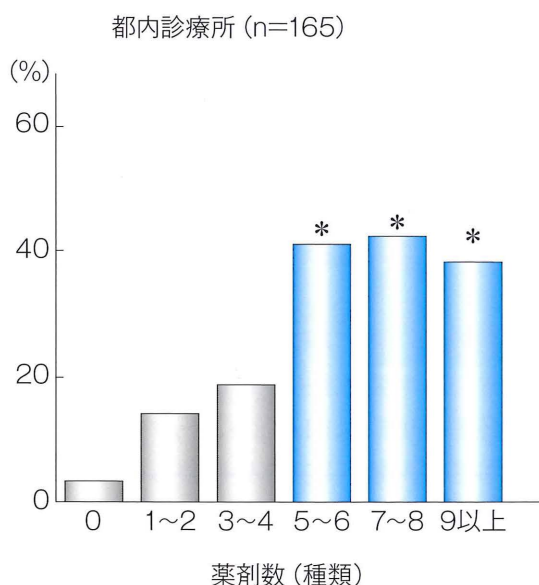
図1 多剤処方と薬物有害事象および転倒の発生リスク

1) 薬物有害事象の頻度



(Kojima T, et al: Geriatr Gerontol Int 2012; 12: 761-2. より引用)

2) 転倒の発生頻度



(Kojima T, et al: Geriatr Gerontol Int 2012; 12: 425-30. より引用)

表3 多剤併用を避けるために

多剤併用はどのようにしたら改善できるであろうか？
ただの数合わせで、処方薬を減らすことは論外である。表に示した点にしたがって、各薬剤の適応を再考してみることを勧める。
特に、処方薬剤に優先順位をつけて、必要性の低いものを中止する努力が最も求められる。

予防薬のエビデンスは妥当か？

対症療法は有効か？

薬物療法以外の手段は？

優先順位は？

頃から患者としっかり向き合い、病態だけでなく生活状況まで把握しておく必要がある。そして優先順位に基づいて、もし処方薬を6種類までに抑えたいと考えたら、7番目以下の薬剤が見直しの対象ということになる。有害事象らしいが原因薬剤の特定が困難な場合や、服薬管理能力が低下している(あるいは低下しそうな)場合など、とにかく薬剤数を減らしたいときには、まず症例に基づき、次に本ガイドラインの特に慎重な投与を要する薬物のリストなどを参考にして、優先順位を判断することが望ましい。

薬剤を中止する場合には、投与する場合と同様、少しずつ慎重に行うことがポイントである。一気に何種類も中止すると、病状が変化した場合にどの薬剤が関係していたのか判断が難しくなるし、有害事象の出現リスクも高くなる^[1]。

最後に、薬物有害事象の予防・診断・治療のための注意点を表4にまとめた。

表4 薬物有害事象の予防・診断・治療のための注意点

1. 危険因子	<input type="checkbox"/> 多剤服用(6種類以上)、他科・他院からの処方 <input type="checkbox"/> 認知症、視力低下、難聴などコミュニケーション障害 <input type="checkbox"/> 抑うつ、意欲低下、低栄養 <input type="checkbox"/> 腎障害、肝障害(慢性肝炎、肝硬変)
2. 定期モニター	<input type="checkbox"/> 薬剤服用(アドヒアランス)、薬効の確認 <input type="checkbox"/> 一般血液検査: 肝障害、腎障害、白血球減少など <input type="checkbox"/> 薬物血中濃度(必要なもの)
3. 診断	<input type="checkbox"/> 意識障害、食欲低下、低血圧など、すべての新規症状について、まず薬物有害作用を疑う <input type="checkbox"/> 新規薬剤服用に伴う皮疹、呼吸困難では薬物アレルギーを疑う
4. 治療	<input type="checkbox"/> 原因薬剤の中止・減量; 場合によってはすべての薬剤を中止して経過を観察。中止により原病が悪化することがあり注意 <input type="checkbox"/> 薬物療法: 症候が重篤な場合、対症療法として行う 薬剤性胃炎に対しては、予防的投薬も考慮

引用文献

- [1] 鳥羽研二, 秋下雅弘, 水野有三ほか: 薬剤起因性疾患. 日老医誌 1999; 36: 181-5.
- [2] Rothschild JM, Bates DW, Leape LL: Preventable medical injuries in older patients. Arch Intern Med 2000; 160: 2717-28.
- [3] 秋下雅弘, 寺本信嗣, 荒井秀典ほか: 高齢者薬物療法の問題点: 大学病院老年科における薬物有害作用の実態調査. 日老医誌 2004; 41: 303-6.
- [4] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-5.
- [5] Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, et al: Factors associated with prolonged hospital stay in a geriatric ward of a university hospital in Japan. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 1190-1.
- [6] Suzuki Y, Akishita M, Arai H, et al: Multiple consultations and polypharmacy of patients attending geriatric outpatient units of university hospitals. Geriatr Gerontol Int 2006; 6: 244-7.
- [7] 寶満誠, 松田晋哉: 福岡県の某健康保険組合における老人保健制度医療対象レセプトの解析. 外来診療における個人単位分析, 多科・重複受診に関するレセプト解析. 日本公衆衛生雑誌 2001; 48: 551-9.
- [8] Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, 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: 761-2.
- [9] 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.