

副作用データベースを利用した高齢者における医薬品による 副作用の特徴および危険因子に関する研究

林 恭子¹, 大津史子^{*1}, 矢野玲子², 榊原仁作¹, 後藤伸之¹

名城大学薬学部医薬品情報学研究室¹, 金城学院大学薬学部²

Study on Characteristics and Risk Factors of Adverse Drug Reactions in the Elderly Using the Database of Adverse Drug Reactions

Kyoko Hayashi¹, Fumiko Ohtsu^{*1}, Reiko Yano², Jinsaku Sakakibara¹ and Nobuyuki Goto¹

Drug Informatics, Faculty of Pharmacy, Meijo University¹, College of Pharmacy, Kinjo Gakuin University²

〔 Received June 20, 2011
Accepted November 9, 2011 〕

The purpose of this study was to identify the characteristics and risk factors of adverse drug reactions (ADRs) in the elderly. In a search of the case reports of adverse drug reactions and poisoning information system (CARPIS) database, which contains over 53,000 case reports of ADRs and poisoning, we obtained 949 cases in elderly patients and 824 cases in young patients. A comparison of ADR characteristics between the two groups using logistic regression analysis revealed that pharmacological ADRs, such as hypoglycemia and syndrome of inappropriate ant-diuretic hormone secretion (SIADH), tended to be more common in the elderly, while allergic ADRs, such as anaphylaxis and hepatic damage, were less common. ADRs in the elderly are more strongly associated with poor prognosis. Renal damage, comorbidities and polypharmacy were risk factors for ADR in the elderly, and the risk of ADRs in the elderly was significantly higher with leuprorelin, valacyclovir and cibenzoline. Renally excreted drugs also had a higher risk of ADRs in the elderly, and dosages were not adjusted in most ADR cases with renally excreted drugs. This information should be helpful in detecting and preventing ADRs in elderly patients.

Key words — adverse drug reaction, elderly, risk factors, characteristics, renal excretion

緒 言

加齢に伴う生理機能の変化には薬物動態学的変化と薬力学的変化がある。薬物動態学的変化としては、体水分量の減少やタンパク質の減少に伴う体脂肪率の上昇が影響を及ぼすとされている¹⁾。特に、脂溶性薬物は分布容積が増加するため半減期が延長したり、タンパク質減少による、遊離型薬物濃度の上昇で薬効が増大すると考えられている。また、80歳の高齢者の腎機能は30歳のほぼ半分になると言われており、薬物が体内から消失されにくくなる²⁾。一方、加齢に伴う薬力学的変化では中枢神経系作動薬の感受性が亢進すること

や血管平滑筋のカテコールアミン受容体数の減少、生理学的ホメオスタシスが変化することが報告されている³⁾。こういった生理機能の変化により高齢者では副作用が発現しやすく、また重篤になりやすいと考えられている。

米国の高齢者福祉施設では1年間に入居者の15～20%に副作用が発現したと報告されている⁴⁾。また、日本でも急性期病院に入院中の高齢者で6～15%の高い割合で副作用が発現したと報告されている⁵⁾。さらにMorimotoら⁶⁾は副作用の前向きコホート研究において、65歳以上の高齢者で有意に副作用が多かったと報告している。しかし、高齢者において、どのような副作用が多いか、ま

* 愛知県名古屋市天白区八事山150

た、どのような危険因子がどの程度寄与しているかについてはほとんど明らかになっていない。

そこで今回、高齢者において発現した副作用の特徴とその危険因子として患者背景や原因薬物の特徴を明らかにすることを目的として、高齢者と若年者の日本での副作用文献症例報告を対象としたケース・非ケース研究を行った。

対 象

CARPIS (case reports of adverse drug reaction information system) は名城大学薬学部医薬情報センターで作成している副作用、中毒症例報告データベースシステムである。国内で報告された症例を収集し、参照できるだけでなく、その内容を集計できるファクトデータベースである。2010年12月現在、1987年から2010年の約24年間に国内で報告された約53,000症例の副作用、中毒症例を収録している。今回はCARPISに収録されている高齢者の症例を対象として研究を行った。また、対象とする症例報告の発行年は2004～2008年の5年間とした。

方 法

1. データベースの妥当性

副作用の症例報告は自発的な報告であるため、話題となった副作用や珍しい副作用、重篤な副作用が多く報告され、偏りを生ずる可能性がある。そこで、CARPISの副作用症例報告の網羅性と副作用の偏りを検証することでCARPISを副作用コホートとして利用することの妥当性を評価した。CARPISは、4つの既存の医学系文献データベース(JMEDPlus, 医中誌DB, iyakuSearchからの情報とハンドサーチ)によって症例報告を収集している⁷⁾。そこで、今回対象とした年代(2004～2008年)のデータベースの副作用の症例報告数をカウントし、CARPISと比較することで網羅性の指標とした。データベースの偏りについては、CARPISに収録されている全ての副作用症例報告の副作用臓器別障害分類を調査し、その分布(以下、副作用臓器別障害分類分布と略す)と今回対

象とする年代(2004～2008年)の副作用臓器別障害分類分布との間に差があるかを χ^2 の独立性の検定を行い確認した。

JMEDPlusは、独立行政法人科学技術振興機構が作成した文献情報検索システムJDream IIの医学系データベースである。1981年以降に日本国内で発表された医学・薬学・歯科学・看護学・生物科学・獣医学等の文献情報約500万件の論文情報が収録されている(JDream II, 科学技術振興機構, <http://pr.jst.go.jp/jdream2/about.html>)。医中誌DBは、特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会が作成する国内医学論文データベースである。国内発行の医学、歯学、薬学および看護学などの関連分野の定期刊行物約5,000誌から収録した約660万件の論文情報を検索することができる(医中誌Web, 医学中央雑誌刊行会, <http://www.jamas.or.jp/service/ichu/about.html>)。iyakuSearchは財団法人日本医薬情報センターが提供する国内外の医薬品情報に関するデータベースである。医薬文献情報、学会演題情報、医薬品添付文書情報、臨床試験情報、日本の新薬、学会開催情報、効能効果の対応標準病名を検索することができる(iyakuSearch, 日本医薬情報センター, <http://database.japic.or.jp/nw/index>)。

2. 対象症例の抽出

今回対象とした症例の抽出方法を図1に示す。

今回、医薬品添付文書の記載に準じて65歳以上を高齢者とし、15歳以上65歳未満を若年者と定義して扱うこととした。

(1) 高齢者群の抽出

CARPISに収録されている有効症例のうち、2004～2008年に報告された65歳以上の高齢者である症例は3,570症例であった。この中から副作用の原因が医薬品以外であるもの(食品、工業用品、農薬など)の症例と自殺による医薬品使用の症例を除外した。次に量的および質的に一定の水準以上の副作用症例を対象とするために、大津ら⁸⁾の考案した副作用症例報告記載事項の評価基準・副作用因果関係の評価基準を用いて症例評価を行った。副作用症例報告記載事項の評価基準は原因薬剤や患者背景、経過等の情報量を評価する基

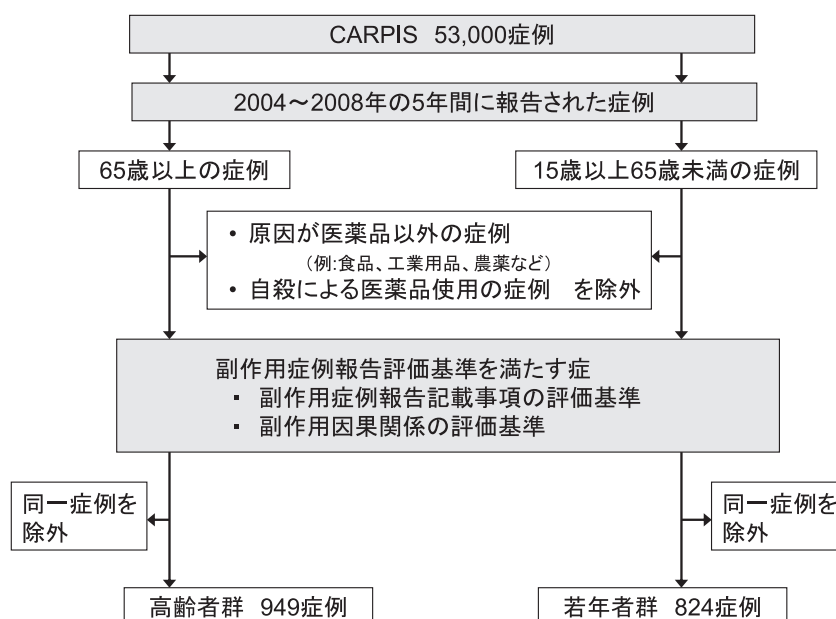


図1 対象症例の抽出方法

準であり、項目ごとに定められた基準点を満たすものが副作用症例として抽出される。副作用因果関係の評価基準は時間的因果関係の有無や原疾患による症状の除外、客観的証拠の有無について、基準点を満たすものが副作用症例として抽出される。これらの評価基準を用いて症例評価を行ったところ高齢者群は999症例となり、ここから同一症例の重なりを除外して949症例となった。

(2) 若年者群の抽出

CARPISに収録されている有効症例のうち、2004～2008年に報告された15歳以上65歳未満の症例を抽出した。ここから原因が医薬品以外であるもの、自殺による医薬品使用の症例を除外した。さらに副作用症例報告記載事項の評価基準、副作用因果関係の評価基準を用いて症例評価し、同一症例の重なりを除外したところ、若年者群は824症例となった。

3. 調査項目

高齢者群（949症例）と若年者群（824症例）の報告症例から、以下の項目について検討した。

(1) 副作用

個々の症例の「副作用診断名」と「副作用臓器別障害分類」、「転帰」について調査した。副作用の「転帰」は、副作用の軽快が認められず後遺症

が残ったり、副作用により生命の危機などの重篤な状態に陥った場合、および副作用により死亡した場合を合わせて「予後不良」と定義し、このうちの副作用により死亡した場合のみを「死亡」と定義した。

(2) 危険因子

患者背景、原疾患、原因薬物についての検討を行った。患者背景としては、「年齢」、「性別（女性）」、「腎障害あり」、「肝障害あり」を調査した。原疾患については、「原疾患数」、「原疾患（診断名）」、「原疾患（臓器別分類）」を調査した。原因薬物については、「原因薬物（一般名）」、「投薬数」、「消失経路」、「投与量」について調査した。但し、「投薬数」について、併用薬の有無不明や記載のない症例については投薬数の解析からは除外した。「消失経路」は「肝代謝型」、「腎排泄型」に分類し、それぞれ調査した。尿中未変化体排泄率が50%未満、もしくは油水分分配係数が1以上で脂溶性が高いと考えられる薬物を「肝代謝型」と定義した。尿中未変化体排泄率が50%以上、もしくは油水分分配係数が1未満で水溶性が高いと考えられる薬物を「腎排泄型」と定義した。尿中未変化体排泄率および油水分分配係数については、各医薬品のインタビューフォーム、第十五改正日本薬局方、DRUGDEX®（THOMSON REUTERS）を用いて

調査した。なお、原因薬物が合剤、ワクチン、蛋白製剤、漢方製剤、添加剤、外用剤、検査薬は消失経路が不明であるため、これらが原因薬物である症例は消失経路の解析から除外した。さらに、「投与量」については、消失経路が「腎排泄型」の薬物であり、投与量が明記されていた症例について、投与量が添付文書の「用法／用量」の範囲内の場合には「常用量投与」、減量されている場合は「減量あり」と定義し分類して調査した。

4. 統計方法

高齢者群、若年者群の2群間で検討項目ごとに単変量ロジスティック回帰分析を行い、p値、オッズ比、95% C.I. (confidence interval, 以下95% C.I. と略す) を求めた。副作用(診断名)および原疾患(診断名、臓器別分類)、原因薬物(一般名)では、高齢者群で多く報告された上位10項目を解析対象とした。なお、項目において症例がなかった場合には解析不能のため、ダミーとして1症例を加えて解析を行った。有意水準は5%、統計ソフトはJMPTM 5.01J (SAS インスティテュートジャパン) を用いた。

結 果

1. データベースの妥当性

既存の医学系文献データベースに2004年1月から2008年12月の間に収録された副作用症例報告件数は、JMedPlus が13,551件、医中誌DBが11,985件、iyakuSearch が3,744件であった。CARPISの2004～2008年収録文献数15,427文献と比較すると、CARPISの副作用症例報告収録規模がいずれのデータベースをも上回っており、国内の副作用症例報告を網羅的に収集できていると判断できた。また、CARPIS収録文献全体の副作用の臓器別障害分類分布と、2004～2008年の副作用臓器別障害分類分布との間に差があるかを χ^2 の独立性の検定を行い確認した。その結果、いずれもp値=0.236であり、有意な差はなく、CARPIS収録全文献と各年度で副作用の流行による偏りはなかった。

2. 副作用についての検討

副作用について単変量ロジスティック回帰分析を行った結果を表1に示す。

副作用診断名で高齢者群と有意な正の関連が認められた項目は、「低血糖」(オッズ比6.2, 95% C.I.; 2.1–26.3), 「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群」(syndrome of inappropriate secretion of anti diuretic hormone, 以下SIADHと略す)(オッズ比5.0, 95% C.I.; 1.7–21.4)であった。高齢者群と有意な負の関連が認められた項目は、副作用診断名の「アナフィラキシー」(オッズ比0.6, 95% C.I.; 0.4–1.0), 「薬物性肝障害」(オッズ比0.6, 95% C.I.; 0.4–0.9)であった。

副作用臓器別障害分類で高齢者群と有意な正の関連が認められた項目は、「代謝栄養障害」(オッズ比1.8, 95% C.I.; 1.3–2.4), 「感染抵抗機能障害」(オッズ比1.5, 95% C.I.; 1.0–2.2), 「消化器障害」(オッズ比2.4, 95% C.I.; 1.6–3.9), 「内分泌障害」(オッズ比2.6, 95% C.I.; 1.5–4.5)であった。高齢者群と有意な負の関連が認められた項目は、「一般的全身障害」(オッズ比0.7, 95% C.I.; 0.6–1.0), 「肝臓胆管系障害」(オッズ比0.6, 95% C.I.; 0.5–0.8), 「精神障害」(オッズ比0.5, 95% C.I.; 0.2–1.0), 「免疫障害」(オッズ比0.3, 95% C.I.; 0.1–0.6)であった。

転帰において高齢者群と有意な正の関連が認められた項目は、「予後不良」(オッズ比2.0, 95% C.I.; 1.3–3.1), 「死亡」(オッズ比2.9, 95% C.I.; 1.8–4.7)であった。

3. 危険因子についての検討

患者背景と原疾患について単変量ロジスティック回帰分析を行った結果を表2に示す。

患者背景で高齢者群と有意な正の関連が認められた項目は、「腎障害あり」(オッズ比1.4, 95% C.I.; 1.0–2.0)であった。高齢者群と有意な負の関連が認められた項目は「性別(女性)」(オッズ比0.8, 95% C.I.; 0.7–1.0)であった。

原疾患数において高齢者群と有意な正の関連が認められた項目は、「原疾患数」(オッズ比15.5, 95% C.I.; 7.2–34.7), 「2疾患以上」(オッズ比2.2, 95% C.I.; 1.8–2.7), 「3疾患以上」(オッズ比1.9,

表1 副作用についての単変量ロジスティック回帰分析

項目		高齢者群（n=949）		若年者群（n=824）		p 値	オッズ比	95% C.I. *	
		n	%	n	%				
副作用 診断名	間質性肺炎	83	8.7	73	8.9	0.933	1.0	0.7	1.4
	薬疹	63	6.6	72	8.7	0.097	0.7	0.5	1.1
	アナフィラキシー	39	4.1	51	6.2	0.048	0.6	0.4	1.0
	薬物性肝障害	38	4.0	57	6.9	0.007	0.6	0.4	0.9
	過敏症症候群	38	4.0	36	4.4	0.702	0.9	0.6	1.5
	血小板減少症	36	3.8	40	4.9	0.273	0.8	0.5	1.2
	医薬品による中毒	32	3.4	24	2.9	0.582	1.2	0.7	2.0
	低血糖	21	2.2	3	0.4	0.003	6.2	2.1	26.3
	接触性皮膚炎	18	1.9	14	1.7	0.755	1.1	0.6	2.3
	SIADH	17	1.8	3	0.4	0.011	5.0	1.7	21.4
副作用 臓器別障害 分類	皮膚・皮膚付属器官障害	223	23.5	221	26.8	0.108	0.8	0.7	1.0
	呼吸器障害	155	16.3	130	15.8	0.750	1.0	0.8	1.3
	代謝・栄養障害	149	15.7	79	9.6	< 0.001	1.8	1.3	2.4
	造血器系障害	139	14.6	113	13.7	0.575	1.1	0.8	1.4
	一般的全身障害	118	12.4	133	16.1	0.026	0.7	0.6	1.0
	循環器障害	112	11.8	87	10.6	0.408	1.1	0.8	1.5
	肝臓胆管系障害	93	9.8	123	14.9	0.001	0.6	0.5	0.8
	泌尿器系障害	87	9.2	63	7.6	0.251	1.2	0.9	1.7
	感染抵抗機能障害	84	8.9	50	6.1	0.028	1.5	1.0	2.2
	消化器障害	72	7.6	27	3.3	< 0.001	2.4	1.6	3.9
	神経系障害	72	7.6	72	8.7	0.377	0.9	0.6	1.2
	内分泌障害	54	5.7	19	2.3	< 0.001	2.6	1.5	4.5
	筋・骨格の障害	38	4.0	27	3.3	0.417	1.2	0.7	2.1
	感覚器障害	36	3.8	23	2.8	0.242	1.4	0.8	2.4
	新生物	27	2.8	13	1.6	0.077	1.8	1.0	3.7
	精神障害	10	1.1	19	2.3	0.043	0.5	0.2	1.0
	免疫障害	6	0.6	19	2.3	0.005	0.3	0.1	0.6
生殖器系障害	(ダミー)1	0.1	4	0.5	0.171	0.2	0.0	1.5	
転帰	予後不良	76	8.0	34	4.1	0.001	2.0	1.3	3.1
	死亡	72	7.6	23	2.8	< 0.001	2.9	1.8	4.7

網掛けは $p < 0.05$

* 95% C.I. = 95% confidence interval

95% C.I. ; 1.4–2.5), 「4 疾患以上」(オッズ比 2.3, 95% C.I. ; 1.4–3.8) であった。

原疾患(診断名)において高齢者群と有意な正の関連が認められた項目は, 「高血圧」(オッズ比 3.0, 95% C.I. ; 1.9–5.1), 「糖尿病」(オッズ比 1.9, 95% C.I. ; 1.2–3.0), 「心房細動」(オッズ比 2.8, 95% C.I. ; 1.5–5.5), 「前立腺がん」(オッズ比 6.5, 95% C.I. ; 2.5–21.8), 「胃がん」(オッズ比 2.1, 95% C.I. ; 1.0–4.7), 「帯状疱疹」(オッズ比 3.2, 95% C.I. ; 1.3–9.6) であった。

原疾患(臓器別分類)において高齢者群と有意な正の関連が認められた項目は, 「新生物」(オッズ比 1.5, 95% C.I. ; 1.2–1.9), 「循環器系の疾患」(オッズ比 2.2, 95% C.I. ; 1.7–2.9), 「筋骨格系および結合組織の疾患」(オッズ比 1.9, 95% C.I. ; 1.4–2.5) であった。高齢者群と有意な負の関連

が認められた項目は, 「神経系の疾患」(オッズ比 0.6, 95% C.I. ; 0.4–0.8) であった。

原因薬物について単変量ロジスティック回帰分析を行った結果を表3に示す。

原因薬物(一般名)において高齢者群と有意な正の関連が認められた項目は, 「リユープロレリン」(オッズ比 5.0, 95% C.I. ; 1.7–21.4), 「バラシクロビル」(オッズ比 4.1, 95% C.I. ; 1.3–17.8), 「シベンゾリン」(オッズ比 11.4, 95% C.I. ; 2.3–205.2) であった(表3①)。

投薬数について, 併用薬の有無不明や記載のない症例は高齢者群で 431 症例, 若年者群で 388 症例であった。これらの症例を除外したところ, 解析対象は高齢者群が 518 症例, 若年者群が 436 症例となった。高齢者群と有意な正の関連が認められた項目は, 「2 剤以上」(オッズ比 3.3, 95% C.I. ;

表2 患者背景, 原疾患についての単変量ロジスティック回帰分析

項目	高齢者群 (n=949)		若年者群 (n=824)		p 値	オッズ比	95% C.I. *	
	n	%	n	%				
患者背景	年齢	73.5 ± 6.1 **	45.5 ± 13.9 **		—	—	—	
	性別 (女性)	433	45.6	424	51.5	0.014	0.8	0.7 1.0
	腎障害あり	103	10.9	64	7.8	0.027	1.4	1.0 2.0
	肝障害あり	74	7.8	64	7.8	0.981	1.0	0.7 1.4
原疾患数	原疾患数	1.8 ± 1.0 **	1.5 ± 0.8 **		< 0.001	15.5	7.2	34.7
	2 疾患以上	485	51.1	266	32.3	< 0.001	2.2	1.8 2.7
	3 疾患以上	172	18.1	87	10.6	< 0.001	1.9	1.4 2.5
	4 疾患以上	61	6.4	24	2.9	0.001	2.3	1.4 3.8
	5 疾患以上	17	1.8	8	1.0	0.150	1.9	0.8 4.6
原疾患 (診断名)	高血圧	73	7.7	22	2.7	< 0.001	3.0	1.9 5.1
	糖尿病	63	6.6	30	3.6	0.005	1.9	1.2 3.0
	関節リウマチ	60	6.3	41	5.0	0.223	1.3	0.9 2.0
	心房細動	41	4.3	13	1.6	0.001	2.8	1.5 5.5
	肺がん	33	3.5	24	2.9	0.502	1.2	0.7 2.1
	前立腺がん	29	3.1	4	0.5	0.001	6.5	2.5 21.8
	うつ病	27	2.8	20	2.4	0.585	1.2	0.7 2.1
	転移性がん	27	2.8	18	2.2	0.379	1.3	0.7 2.4
	胃がん	24	2.5	10	1.2	0.049	2.1	1.0 4.7
	带状疱疹	18	1.9	5	0.6	0.023	3.2	1.3 9.6
原疾患 (臓器別 分類)	新生物	223	23.5	141	17.1	0.001	1.5	1.2 1.9
	循環器系の疾患	214	22.6	95	11.5	< 0.001	2.2	1.7 2.9
	筋骨格系および結合組織の疾患	130	13.7	65	7.9	< 0.001	1.9	1.4 2.5
	内分泌, 栄養および代謝疾患	99	10.4	90	10.9	0.739	0.9	0.7 1.3
	感染および寄生虫症	84	8.9	73	8.9	0.995	1.0	0.7 1.4
	精神および行動の障害	81	8.5	89	10.8	0.107	0.8	0.6 1.1
	呼吸器系の疾患	68	7.2	61	7.4	0.848	1.0	0.7 1.4
	神経系の疾患	59	6.2	85	10.3	0.002	0.6	0.4 0.8
	消化器系の疾患	59	6.2	51	6.2	0.981	1.0	0.7 1.5
	腎尿路生殖生殖器系の疾患	58	6.1	65	7.9	0.143	0.8	0.5 1.1

網掛けは $p < 0.05$

*95% C.I. = 95% confidence interval

**mean ± S.D. (standard deviation)

2.0–5.5), 「3 剤以上」(オッズ比 1.4, 95% C.I. ; 1.1–1.9) であった。「4 剤以上」より多剤では高齢者群と有意な関連は認められなかった (表3②)。

消失経路についての解析対象は高齢者群が 770 症例, 若年者群が 665 症例となった。高齢者群と有意な正の関連が認められた項目は「腎排泄型」(オッズ比 1.5, 95% C.I. ; 1.2–1.9) であった。高齢者群と有意な負の関連が認められた項目は、「肝代謝型」(オッズ比 0.7, 95% C.I. ; 0.6–0.9) であった (表3③)。

「腎排泄型」の薬物の投与量についての解析対象は高齢者群が 227 症例, 若年者群が 144 症例であった。「常用量投与」、「減量あり」のいずれの項目においても高齢者群と有意な関連は認められなかった (表3④)。

考 察

データベースの妥当性評価について, CARPIS は副作用を偏りなく十分に収集し, 今回の検討に利用する副作用症例報告のコホートと見なすことができたため, 以後の検討を行った。

高齢者において発現した副作用の特徴とその危険因子としての患者背景や原因薬物の特徴を明らかにすることを目的に解析を行った。その結果, 高齢者における副作用は, アレルギー性の副作用よりも薬理作用によって発現する副作用と関連が強いことが明らかとなった。また, 高齢者の副作用の危険因子として患者背景では, もとからの腎機能低下, 複数の疾患があること, 併用薬が多いことが挙げられた。原因薬物としては腎排泄型の

表3 原因薬物についての単変量ロジスティック回帰分析

①原因薬物（一般名）の単変量ロジスティック回帰分析									
	項目	高齢者群（n=949）		若年者群（n=824）		p 値	オッズ比	95% C.I. *	
		n	%	n	%				
原因薬物 （一般名）	ヘパリン	28	3.0	19	2.3	0.401	1.3	0.7	2.4
	アミオダロン	27	2.8	13	1.6	0.077	1.8	1.0	3.7
	テガフル	23	2.4	10	1.2	0.065	2.0	1.0	4.5
	プレドニゾロン	19	2.0	18	2.2	0.789	0.9	0.5	1.8
	メトトレキサート	18	1.9	12	1.5	0.475	1.3	0.6	2.8
	アロプリノール	17	1.8	9	1.1	0.227	1.7	0.7	3.9
	リユープロレリン	17	1.8	3	0.4	0.011	5.0	1.7	21.4
	バラシクロビル	14	1.5	3	0.4	0.027	4.1	1.3	17.8
	シベンゾリン	13	1.4	1	0.1	0.019	11.4	2.3	205.2
	パクリタキセル	12	1.3	9	1.1	0.738	1.2	0.5	2.9
②投薬数の単変量ロジスティック回帰分析									
	項目	高齢者群（n=518）		若年者群（n=436）		p 値	オッズ比	95% C.I. *	
		n	%	n	%				
投薬数	投薬数	3.4 ± 1.9 **		3.2 ± 2.0 **		0.088	2.3	0.9	5.8
	2 剤以上	496	95.8	381	87.4	< 0.001	3.3	2.0	5.5
	3 剤以上	309	59.7	221	50.7	0.006	1.4	1.1	1.9
	4 剤以上	180	34.7	136	31.2	0.245	1.2	0.9	1.5
	5 剤以上	105	20.3	90	20.6	0.887	1.0	0.7	1.3
	6 剤以上	66	12.7	56	12.8	0.962	1.0	0.7	1.5
	7 剤以上	41	7.9	33	7.6	0.842	1.0	0.7	1.7
③消失経路の単変量ロジスティック回帰分析									
	項目	高齢者群（n=770）		若年者群（n=665）		p 値	オッズ比	95% C.I. *	
		n	%	n	%				
消失経路	肝代謝型	469	60.9	452	68.0	0.006	0.7	0.6	0.9
	腎排泄型	377	49.0	259	38.9	< 0.001	1.5	1.2	1.9
④投与量の単変量ロジスティック回帰分析									
	項目	高齢者群（n=227）		若年者群（n=144）		p 値	オッズ比	95% C.I. *	
		n	%	n	%				
投与量	常用量投与	181	79.7	110	76.4	0.445	1.2	0.7	2.0
	減量あり	28	12.3	16	11.1	0.723	1.1	0.6	2.2

網掛けは $p < 0.05$

* 95% C.I. = 95% confidence interval

** mean ± S.D. (standard deviation)

薬物との関連が強いことが明らかとなった。

まず、副作用では診断名の「低血糖」、「SIADH」、臓器別障害分類の「代謝・栄養障害」、「感染抵抗機能障害」、「消化器障害」、「内分泌障害」が高齢者と有意な正の関連を示した。一方、診断名の「アナフィラキシー」、「薬物性肝障害」、臓器別障害分類の「一般的全身障害」、「肝臓胆管系」、「精神障害」、「免疫障害」が高齢者と有意な負の関連を示した。

「低血糖」は高齢者においてオッズ比から 6.2 倍（95% C.I.：2.1–26.3）のリスク増加を示した。高齢者における低血糖は糖尿病治療薬によるものの他に、抗不整脈薬による低血糖が目立った。

Vaughan-Williams 分類 Ia 群などの K^+ チャネル遮断作用を有する抗不整脈薬は膵β細胞の ATP 感受性 K^+ チャネルを閉鎖し、それに伴う Ca^{2+} チャネル開放で Ca^{2+} が細胞内に流入、インスリン分泌が促進される機序によって副作用を発現する⁹⁾。高齢者では加齢と共に受容体の感受性が亢進することが知られており、膵臓のβ細胞における K^+ チャネルの感受性も亢進することが推測され、副作用が発現しやすくなる可能性が考えられる。

「SIADH」は血清ナトリウム濃度を調節する下垂体後葉ホルモンの分泌が亢進し、血清ナトリウム濃度が低いにもかかわらず腎臓での水の再吸収が増加する病態である。循環血量の増加により尿

量の変化は自覚されにくいものの、血液が希釈されて低ナトリウム血症が進行すると痙攣や意識障害を来す危険な副作用である。SIADH の発現率について明確な報告は乏しく、いくつかの抗精神病薬の医薬品添付文書において 0.1% 未満という記載があるのみである¹⁰⁾。しかし、高齢者の SIADH に関する後ろ向きコホート研究で、SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) を服用した高齢者では SIADH の発現率が 12.5% であったと報告されている¹¹⁾。一般的に高齢者では腎臓での尿の濃縮力や希釈力が低下し、抗利尿ホルモンの基礎分泌も若干亢進しているのに加え、浸透圧刺激に対して過剰に反応しやすいため SIADH が発現しやすいと考えられている¹⁰⁾。今回は高齢者において 5.0 倍 (95% C.I. : 1.7–21.4) のリスク増加が認められ、SIADH が高齢者において起こりやすい副作用であることがわかった。SIADH を発現しやすい薬物を服用している高齢者では特に注意が必要であると思われる。

一方、「アナフィラキシー」は高齢者との関連が弱いことがわかった。アナフィラキシーは IgE 抗体が関与する I 型アレルギー反応であり、抗原抗体反応に続く肥満細胞や好塩基球の活性化、ケミカルメディエーター放出による全身障害である¹²⁾。同じ I 型アレルギー反応で発症する気管支喘息患者を対象とした研究において、高齢者では IgE 抗体産生が低下することが認められている¹³⁾。今回、副作用としての「アナフィラキシー」が高齢者で有意に少なかったのは、高齢者では IgE 抗体産生能が低下し、免疫反応が鈍くなるためだと考えられる。

「薬物性肝障害」の発生機序には肝細胞を障害する中毒性機序のものとアレルギー性機序のものがあるが、臨床的にはアレルギー性機序が多いと言われている¹⁴⁾。アレルギー性薬物性肝障害の発現には細胞性免疫の亢進が関与している。薬物がハプテンとなり、自己生体成分であるキャリアーと複合体を形成して抗原性を発揮し、これによって感作を受けたリンパ球が直接肝細胞を障害する。また、催胆汁うっ滞因子、マクロファージ活性化因子、肝細胞障害性リンフォトキシンなどのリンフォカインが産生されて種々の肝障害を引き

起こすと考えられている。高齢者ではリンパ球の非特異的 mitogen に対する反応性が低下していることが報告されており、細胞性免疫能の低下からアレルギー性薬物性肝障害は起こりにくいと考えられている¹⁵⁾。今回の結果からも、高齢者では若年者に比べて薬物性肝障害との関連が弱いことがわかった。

臓器別障害分類の「感染抵抗機能障害」では高齢者で 1.5 倍 (95% C.I. : 1.0–2.2) のリスク増加を示した。高齢者は免疫系の加齢変化、栄養状態の変化により感染症に罹患しやすいと言われている。特に入院中の高齢者においてはカロリー全体の不足、蛋白あるいは微量元素の不足が多く見られ、栄養不良である傾向が強い。感染症は代謝の上昇を介して栄養状態をさらに悪化させ、栄養備蓄の少ない高齢者では感染と栄養不良の悪循環を招く。今回、高齢者にリスクが高いことが明らかとなり、副作用による感染症においても同様の注意が必要であると考えられた。

一方、「一般的全身障害」は高齢者群と有意な負の関連を示した (オッズ比 0.7, 95% C.I. : 0.6–1.0)。副作用臓器別障害分類の「一般的全身障害」は副作用診断名としてのアナフィラキシーを反映した結果と考えられる。

その他の臓器別障害分類全体を見ても、高齢者の副作用の特徴として、アレルギー性機序の副作用との関連が弱く、薬理作用機序の副作用との関連が強いことを明確に示すことができた。

副作用の転帰では、高齢者群は若年者群より 2.0 倍 (95% C.I. : 1.3–3.1) 副作用によって「予後不良」となりやすいことがわかった。さらに、若年者群より 2.9 倍 (95% C.I. : 1.8–4.7) 「死亡」の転帰をとることがわかった。高齢者における副作用は若年者に比べて重篤になりやすいと言われている。鳥羽ら¹⁶⁾は 64 歳以下の若年者と 65 歳以上の高齢者の副作用を比較し、高齢者では血液障害、精神神経障害、循環器障害、腎障害などの多臓器に重い副作用を呈する率が高かったと報告している。今回の検討では有意ではないものの、血液障害、循環器障害、腎障害で高齢者群と正の関連が認められ、鳥羽らの報告と同様の結果を示した。これらの副作用は多臓器障害を引き起こし

やすい副作用であり、副作用の予後を念頭において、副作用の早期発見や早期対応に努めることが重要であると思われる。

一方、危険因子としての患者背景では、高齢者群は若年者群より 1.4 倍の腎機能障害を有していた。今回の検討では原疾患として腎疾患をもつ症例を対象としており、生理的な腎機能の低下については検討していない。しかし、腎機能の指標となるクレアチニンクリアランスは加齢とともに直線的に低下することがわかっている。よって、生理的な腎機能低下が潜在していると考ええると、実際には腎機能障害を有する高齢者はもっと多くなることが予測される。腎機能が低下すると腎排泄型の薬物は排泄されにくくなり、血中濃度の上昇が起こる。これにより、用量依存的に発現する副作用の発現頻度が上昇することが考えられる。今回の検討において、腎排泄型の薬物が高齢者群と有意な関連を示しており、先に述べた薬理作用によって発現する副作用が高齢者群と有意な正の関連を示したことは、これを裏付けるデータであると考えられる。さらに今回、腎排泄型の薬物の投与量を確認したところ、高齢者群は「減量あり」と有意な関連は認められなかっただけでなく、減量されていたのは約 12% で若年者群と同じであった。これは高齢者に対して用量調節が行われずに薬物が投与されることが一般的となっていることを示しており、これが高齢者の副作用発現の要因の一つになっている可能性が考えられる。高齢者へ腎排泄型の薬物を投与する場合には、腎機能の確認や減量を行うことが副作用予防の対策となることを示していると考えられる。

一方、肝代謝型の薬物は高齢者群において有意に少なかった。高齢者では肝血流量の減少で肝初回通過効果が減少したり、タンパク質の減少で遊離型薬物が増加し、血中濃度が上昇すると考えられる。しかし、高齢者の肝臓の CYP の量や活性は、*in vitro* でも *in vivo* でも低下しないという報告もあり¹⁷⁾、今回の結果はこれを支持するものであった。

原疾患では高齢者群が一人平均 1.8 個の疾患を有しているのに対して、若年者群では一人 1.5 個であり、高齢者と有意な正の関連が認められた。多く

の文献において高齢者では合併症が多いことが副作用発現の危険因子として挙げられている¹⁸⁾。今回の検討からも高齢者で疾患数が多いことが副作用の危険因子となっている可能性が考えられる。さらに、2003 年に大学病院老年科で行われた副作用調査において、高齢者では年齢とともに合併疾患数が増加し、副作用も増加したことが報告されている¹⁹⁾。また、小澤は高齢者で多く見られる歩行障害、尿失禁、痴呆、起立性低血圧、転倒などの老年症候群が薬物によって引き起こされることが多いと述べており、これら高齢者に多いほかの疾患と誤って認識することで、薬剤誘起性の老年症候群が隠蔽されてしまう危険があると指摘している²⁰⁾。しかし今回、高齢者と有意な正の関連があった副作用で老年症候群にあたるものは認められなかった。原疾患(診断名)では「高血圧」、「糖尿病」、「心房細動」、「前立腺がん」、「胃がん」、「帯状疱疹」、原疾患(臓器別分類)の「新生物」、「循環器系の疾患」、「筋骨格系および結合組織の疾患」は高齢者と有意な正の関連が認められた。これらの原疾患は加齢とともに有病率が上昇する疾患である。よって今回の結果は、いずれも加齢に伴う有病率の増加によって高齢者群で多く認められたと考えられる。これらの原疾患が高齢者の副作用発現の独立した因子になるかどうかは、今回の検討では確認はできなかったと考える。

原因薬物について、投薬数は「2 剤以上」、「3 剤以上」で高齢者群と有意な正の関連が認められた。秋下ら⁵⁾は副作用を起こした高齢者を対象に調査を行い、加齢に伴う投薬数の増加を認めている。しかし、加齢とともに疾患数の増加も認めており、一疾患当たりの投薬数は年齢による変化がなかったと報告している。今回も高齢者群において原疾患数が多く、原疾患数の増加に伴って投薬数が増加していることが考えられる。しかし、今回、4 剤以上では有意な関連はみられなかった。4 剤以上の併用は若年者群でも多いことがわかり、年齢にかかわらず併用薬の多い患者に対しては副作用の注意が必要であると思われる。

原因薬物(一般名)では「リユープロレリン」、「バラシクロビル」、「シベンゾリン」が高齢者と有意な正の関連が認められた。

原因薬物が「リュープロレリン」であった症例の対象疾患は全て前立腺癌であった。前立腺癌は加齢とともに増加する疾患である。したがって、今回のリスク増加は高齢者における有病率の増加による影響が大きいと思われるが、リュープロレリンは実際の臨床で高齢者に多く使用される薬物であるため注意が必要である。

「バラシクロビル」は若年者群と比較して4.1倍(95% C.I.; 1.3–17.8) 高齢者群と関連が強かった。バラシクロビルの薬物動態試験において、高齢者では健康成人と比較して活性代謝物であるアシクロビルのCmax(最高血中濃度: maximum concentration) およびAUCが増加することが認められている²¹⁾。高齢者は腎機能が低下していることが多いため、腎排泄型の薬物であるバラシクロビルを高齢者で使用する場合、アシクロビルの排泄が抑制されて高い血中濃度が持続し、副作用が発現しやすくなることが考えられる。さらに、脱水状態では腎血流量が低下し、アシクロビルによる腎障害が起こりやすくなるため、適切な水分摂取を行うよう医薬品インタビューフォームにおいて注意喚起がされている。高齢者は渇きに対する欲求が低いこと、頻尿をおそれての飲水の抑制、腎臓でのナトリウム保持能の低下、嚥下障害があるため飲水が不足するなどの理由から脱水症状も起こしやすいため、特に注意が必要であると思われる。

「シベンゾリン」は高齢者群と最も強い関連が認められた(オッズ比11.4, 95% C.I.; 2.3–205.2)。高齢者では若年者に比べてシベンゾリンのAUCが増大し、全身クリアランスが減少、消失半減期が延長する。これは高齢者では腎機能が低下し、腎排泄型であるシベンゾリンの血中濃度が上昇するためと考えられている²²⁾。また、高齢者に対してシベンゾリンは通常の半量投与で成人と同様の治療効果が得られることが示されている²³⁾。症例を確認したところ、高齢者群の13症例中5症例で腎障害を認め、さらにこれらの5症例では腎障害があるにもかかわらず通常用量で投与されていた。したがって、高齢者群でのシベンゾリンによる副作用発現は防止できた可能性があり、さらなる注意喚起が必要であると考ええる。

以上の検討より、高齢者の副作用としては薬理作用によって発現するものが多いことが明らかとなった。また、腎排泄型の薬物が腎機能低下や合併症、多剤併用のある高齢者に対して用量調節がされずに投与された結果、副作用が発現している例が多いことが明らかとなった。これは処方監査や服薬モニタリングにより防止可能な副作用が多いことを示しており、基本的なチェックが高齢者の副作用を予防する一番の対策であると考ええる。

引用文献

- 1) 秋下雅弘: 高齢者における安全な薬物療法のポイント, 日本薬剤師会雑誌, 2008, **60**, 1751-1754.
- 2) 伊藤澄信, 薬剤副作用の早期発見 早期発見のポイント 高齢者に起こりやすい薬剤の副作用と発見のポイント, クリニカルプラクティス, 2007, **26**, 626-630.
- 3) 三浦久幸, 井口昭久, 後期高齢者 日常診療からターミナルケアまで 治療薬と問題点 高齢者薬物治療の注意点 総論, 総合臨床, 1998, **47**, 93-97.
- 4) Rothschild JM, Bates DW, Leape LL, Preventable medical injuries in older patients, *Arch Intern Med*, 2000, **160**, 2717-2728.
- 5) 秋下雅弘, 鳥羽研二, 寺本信嗣, 荒井秀典, 荒井啓行, 水上勝義, 森本茂人, 高齢者薬物療法 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, 日本老年医学会雑誌, 2004, **41**, 303-306.
- 6) Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, Fukui T, Saito M, Hirade A, Bates DW, Incidence of Adverse Drug Events and Medication Errors in Japan, The JADE Study, *J Gen Intern Med*, 2011, **26**, 148-153.
- 7) 稲垣員洋, 大津史子, 多田美香子, 二宮英, 副作用・中毒症例報告検索システム, 医薬品情報学, 1990, **10**, 255-265.
- 8) 大津史子, 矢野玲子, 稲垣員洋, 患者の自覚症状(訴え)及び患者背景の評価点を用いた医薬品副作用の推測に関する研究(第2報) 錐体外路障害, 薬学雑誌, 2000, **120**, 120-131.
- 9) 野田光彦, 血糖の薬・血糖と薬 1 抗不整脈薬による低血糖, プラクティス, 2001, **18**, 16-17.
- 10) 地引逸亀, 統合失調症(精神分裂病)と周縁疾患 抗精神病薬による副作用症候群 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群, 日本臨床, 2003, **18**, 203-207.

- 11) Bouman WP, Pinner G, Johnson H, Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly, *Int J Geriatr Psychiatry*, 1998, **13**, 12-15.
- 12) 吉田正, 外来偶発事故防止マニュアル, 薬物によるアナフィラキシー, *JOHNS JST*, 2005, **21**, 1173-1176.
- 13) 横田聡, 光延文裕, 中高年発症型喘息におけるIgE系アレルギー反応の加齢(発症年齢)による変化についての検討, *日本老年医学会雑誌*, 1998, **35**, 367-373.
- 14) 大津史子, 浜六郎, “肝障害, 患者の訴え・症状からわかる薬の副作用”, *じほう*, 東京, 2007, pp.30-40.
- 15) 福井博, 辻井正, 高齢者の薬物性肝障害, *老年消化器病*, 1992, **4**, 25-30.
- 16) 鳥羽研二, 秋下雅弘, 水野有三, 江頭正人, 金 承範, 阿古潤哉, 寺本信嗣, 長瀬隆英, 大内尉義, 高齢者の薬物療法 4. 薬剤起因性疾患, *日本老年医学会雑誌*, 1999, **36**, 181-185.
- 17) Feely J, Coakley D, Altered pharmacodynamics in the elderly, *Clin Geriatr Med*, 1990, **6**, 269-83.
- 18) Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, Benser M, Bates DW, Risk factors for adverse drug events among nursing home residents, *Arch Intern Med*, 2001, **161**, 1629-1634.
- 19) Suzuki Y, Akishita M, Arai H, Teramoto S, Morimoto S, Toba K, Multiple consultations and polypharmacy of patients attending geriatric out patient units of university hospitals, *Geriatr Gerontol Int*, 2006, **6**, 244-247.
- 20) 小澤利男, 高齢者にみる薬剤起因性疾患 高齢者の薬剤起因性疾患と対策, *Geriatr Med*, 1997, **35**, 255-261.
- 21) Wang LH, Schultz M, Weller S, Smiley ML, Blum MR, Pharmacokinetics and safety of multiple-dose valaciclovir in geriatric volunteers with and without concomitant diuretic therapy, *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, **40**, 80-85.
- 22) 平田純生, 和泉智, 古久保沢, 腎不全とTDM 特に循環器用薬について, *月刊薬事*, 2004, **46**, 293-306.
- 23) 佐川賢一, 島田慈彦, 毛利公則, 長谷川延広, 和泉徹, 高齢者における抗不整脈薬 Cibenzoline の治療効果, *Ther Res*, 1997, **18**, 3997-4003.