

老年症候群と老年医療

森本 茂人 高本 勝之* 佐伯 集一*
藪本 恭明* 村井 裕 松本 正幸

〈要約〉 高齢者においては人生の終末期に、原因は様々であっても、痴呆、寝たきり、廃用症候群、各種感染症易発症性、合併症の重層的併発など、比較的慢性に経過する共通の症候、すなわち老年症候群 (geriatric syndrome) を呈する場合がある。これら老年症候群に対しては、それぞれの原因疾患の鑑別診断と治療あるいは再発予防とともに、医師のみではなく、多種の医療職種とのチームワーク医療が重要であり、老年症候群例に対するこれら多職種との共通認識としての総合機能評価が必要となる。

Key words: 転倒, 骨折, 痴呆, チーム医療, 総合機能評価

(日老医誌 2004; 41: 150—152)

はじめに

一見元気そうに見える老人でも、加齢による恒常性維持機能の減少、知的機能の減少、運動能の減少、失禁、さらには医原性の原因などの悪化要因により容易に機能障害に陥り、痴呆、寝たきり、褥瘡、呼吸器・尿路系感染症、さらには廃用症候群などの一連の老年症候群に陥る。本稿においては、老年症候群における、チームワーク医療の重要性、その共通基盤となる総合機能評価、老年症候群各要素の重複合併の実態、介護時に起こる骨折、老年症候群例における栄養法と肺炎発症などにつき記す。

チームワーク医療の重要性

老年症候群を呈する高齢者に対しては、医師による原因疾患の究明および合併症、再発予防などの医学的管理とともに、看護婦、福祉士、理学療法士、作業療法士、聴覚言語士、薬剤師、栄養士、臨床心理士などの多くの医療専門職種の参加が是非とも必要となる。また対象者や目的によっては家族の他、さらに介護支援専門員、訪問看護婦、ホームヘルパーなどが参加する場合もある。これら多職種により、外来および入院時のアセスメントに、種々の職種が参加し評価を行い、さらにケースカンファレンスなどを通じてチーム医療を形成することが望

ましい。このチーム医療と次に述べる総合機能評価が老年者症候群例医療の骨格となる¹⁾。

これら医療に直接関わる職種以外にも、最近では、車椅子、歩行補助用具、特殊ベッド、移動用リフト、痴呆老人徘徊感知器、自助用具の開発など、老年症候群に陥った高齢者の疾患の診断・治療のみでなく、その生活能力の維持・向上への多職種の強力体制が築かれている。

総合機能評価

これら多職種との共通の土台として、高齢者総合機能評価 (comprehensive geriatric assessment: CGA) が役立つ。高齢者総合機能評価は、医学的評価のみではなく、高齢者各個人の身体的、精神的、あるいは社会的な機能を障害 (disability) をも含んだ幅広い評価するものである。このうち身体的機能評価としては、バーセルインデックス (Barthel Index; 機能的評価) や修正版カツインデックス (Katz Index)、あるいは厚生労働省「障害老人日常生活自立度」(寝たきり度) 判定基準が用いられ、いずれも基本的日常生活動作能 (basic ADL) を数値化し、多職種が関わる医療チームにおいて共通の判断を得やすくする。さらには Lawton の手段的日常生活活動 (IADL) 尺度ではこれらに加えて交通手段、料理、買い物、服薬管理などの社会活動能力が評価され、障害が軽い場合でも鋭敏な指標として用いられる。また精神的機能評価のうち、痴呆の全般的評価尺度としては改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) や Mini-Mental State Examination (MMSE)、痴呆行動障害尺度 (Dementia Behavior Disturbance Scale: DBD) が用いられ、また統合性を問う神経心理学的評価法時計描写テストや

Geriatric syndrome and geriatric medicine
Shigeto Morimoto, Hiroshi Murai, Masayuki Matsu-
moto: 金沢医科大学老年病学

*Shoushi Takamoto, Shuichi Saeki, Yasuaki Yabumo-
to: 阪和泉北第一病院

積木組み立てテストなどが用いられる。さらに精神的機能評価のうち、うつ状態あるいは意欲の評価としては Geriatric Depression Scale (GDS) 簡易版の日本語訳などが用いられる。

高齢者総合機能評価を実施することにより、適切な治療法の選択、ケア内容の選択、入院期間の短縮、QOLの改善、ADLの改善、死亡率の低下、社会的入院の減少、服薬数の減少、介護負担の軽減などの効果が知られている。

老年症候群の重層合併

老年症候群を構成する各要素は高率に重層合併する。例えば、転倒は、骨折、頭部外傷の直接要因となることから、要介護老人においては細心の注意を必要とするが、我々が調査した2,000床老人病院における年間886例の転倒例のうち、50%が痴呆を、37%が歩行障害を、22%が移乗不安定を、19%が睡眠薬・安定薬服用歴を有していた(図1)。また、寝たきり例では52%が痴呆を、40%が脳卒中既往を、37%が高血圧を、21%が虚血性心疾患を、15%が骨折既往を有していた(図2)。さらに、経管栄養例においては、100%が痴呆を、56%が脳卒中既往を、14%が慢性心不全を、66%が低アルブミン血症を呈していた。このように、老年症候群の各要素は、それぞれ重複合併し、相乗的に高齢者の生活能力を悪化させていることが窺える。

老人病棟における転倒の調査

上記の要介護老人よりなる2,000床病棟における1年

間の転倒調査における年齢別・性別転倒頻度を図3に示す。長期介護老人病棟においては、全年齢層男女平均で42%は年間に1度は転倒を経験しており、この転倒頻度は年齢が高齢になるほど上昇し、また同じ年代では男性が女性に比し約1.5倍高率で、80歳代男性では年間74%が転倒を経験していた。これら転倒の帰結を図4に示すが、このうち77%は特別の医療は必要としなかったものの、23%は瘡傷処置などを必要とし、さらに4%では瘡傷縫合を、2%では骨折・脱臼など重篤な傷害に対して手術などの医療処置を必要とした。

介護に伴う骨折

歩行あるいは立位可能高齢者の転倒に伴う骨折はよく知られているものの、寝たきり高齢者においても骨折が発症する。上記老人病院において5年間に13例の寝たきり高齢者[女性12例、男性1例:平均(±標準偏差)年齢87.9±9.2歳]において発症した骨折につき解析し

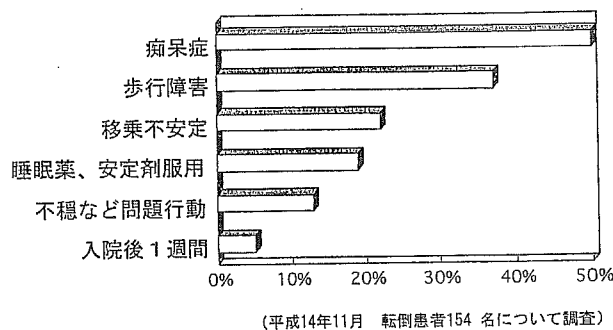


図1 転倒患者の臨床背景因子

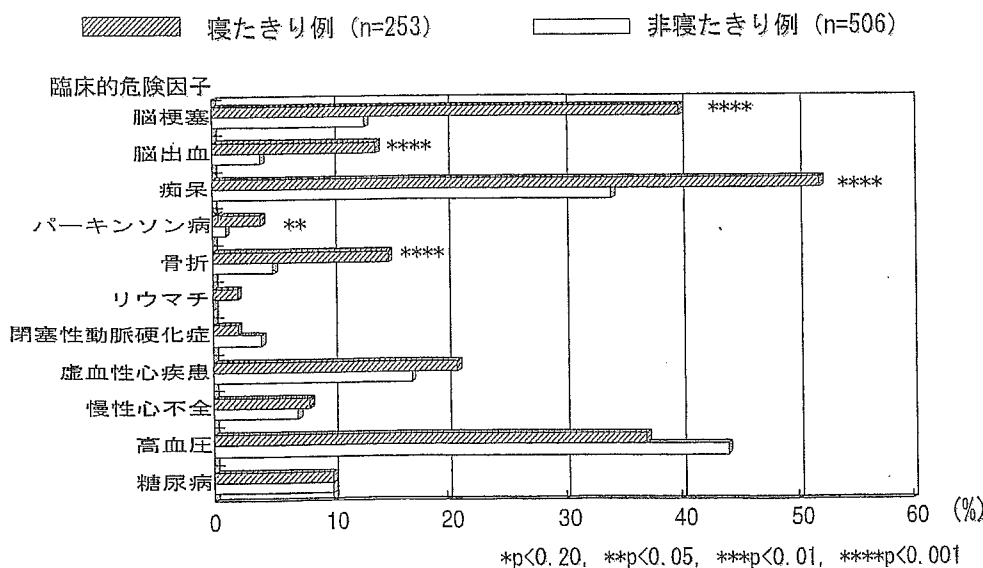


図2 寝たきり状態の危険因子
ケースコントロール試験 平均年齢: 82±8

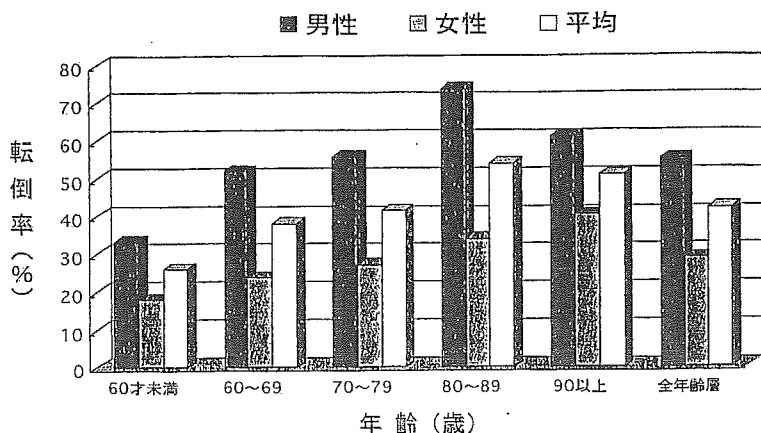


図3 男女年齢別転倒率

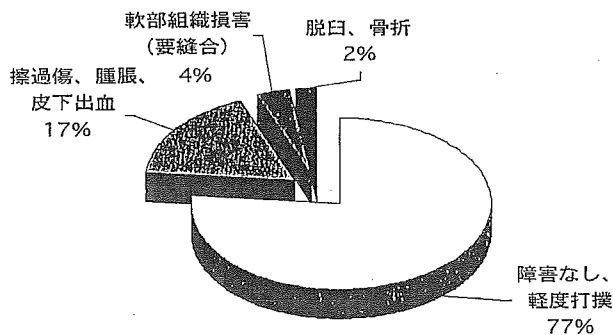


図4 障害程度

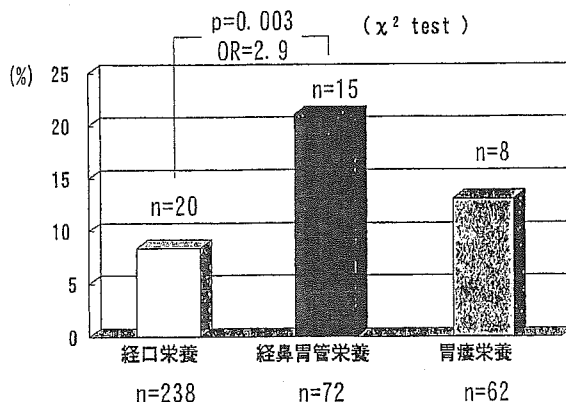


図5 高齢者寝たきり例における栄養摂取別の肺炎発症率

た。
骨折の内訳は、大腿骨頸上骨折7例、大腿骨外科経骨折2例、大腿骨骨幹骨折2例、大腿骨転子間骨折1例、上腕骨頸上骨折1例であった。8例は初回骨折であったが、2回目骨折例が4例、3回目骨折例が1例あった。全13骨折の近傍関節に拘縮を伴っていた。また13例中5例が片麻痺を有していたが、このうち4例が麻痺側の骨折であった。BMI、血清アルブミン値、血中リンパ球数から見た栄養状態は不良の例が多く、4例は誤嚥性肺炎を、3例が褥瘡を合併していた。治療はギプス包帯、副子固定、粘着ギプス包帯のいずれかで、1例は誤嚥性肺炎の増悪により骨折1カ月後に死亡したものの、他の12例は2カ月後には固定を外すことができた。このような介護時骨折を予防するには、特に関節拘縮例の体位変換など適切な方法を確立する必要がある。

寝たきり高齢者における
栄養摂取法と肺炎発症

高齢者における肺炎の発症率は高く、症状の非定型性から重篤となりやすく、しばしば難治性で死に至る。寝たきり高齢者における栄養形態別に経口摂取例238例

(平均+SD: 83±9歳, 男43例, 女194例), 鼻胃管栄養例72例 (82±8歳, 男13例, 女59例), 胃瘻造設例62例 (82±7歳, 男19例, 女43例) において6カ月間の肺炎発症に対する疫学調査を行った。経口摂取例238例中20例(8.4%), 鼻胃管栄養例で72例中15例(21%), 胃瘻造設例62例中8例(13%)に肺炎を認め、経口摂取例に比し鼻胃管栄養例で有意 (p=0.003, Odds ratio = 2.9, χ^2 検定) の肺炎発症増加が認められた (図5)。

おわりに

老年症候群につき、チームワーク医療および総合機能評価の重要性、さらに転倒の実態調査、寝たきり例における骨折および肺炎につき新規知見も併せて紹介した。

文献

- 1) 遠藤英俊, 三浦久幸: 高齢者総合機能評価 (CGA) をどのように行うか. (老年病のとらえかた 大内尉義編), 文光堂, p11-17.

I 高齢者感染症の特徴

9. 高齢者への服薬指導

中橋 毅*¹⁾ 森本 茂人*²⁾ 松本 正幸*²⁾

高齢者では諸生理機能が低下しているため、一般に薬物療法による有効治療域が狭く、投与薬剤の選択、投与量、投与方法、投与間隔などを含む詳細な治療計画が求められている。また計画通りに治療を進めていくためには内服コンプライアンスを高める努力が必要である。高齢者の感染症に対する薬物療法においては、感染症発症前より存在する慢性疾患に対して行われている治療との相互作用に注意を払い、医原性に有害作用が惹起されることのないように努めなければならない。したがって高齢者への服薬指導は、まず総合的な全身状態を把握した上で適切な治療計画を立て、その上で服薬コンプライアンスが向上するように、患者のみならず家族、薬剤師、ケースワーカーらと密な連携を図りながら治療を進めていくことが望ましい。

Key Words : 服薬コンプライアンス, 薬物血中モニタリング, 薬物投与修正法, 薬物相互作用

I はじめに

高齢者は多くの疾患を有していることが多く、またその病態は若年者と大きく異なるため、高齢者には総合的な全身の医療が必要である。しかも高齢者では日常生活動作 (activity of daily living ; ADL) や QOL の改善・維持が特に求められることが多く、降圧薬、経口血糖降下などに加えて精神安定剤や下剤などを常用している場合が多い。表 1 には老年期疾患の一般的特徴を示したが、高齢者は感染症に罹患する以前から多くの慢性疾患を有していることが多く、既になんらかの薬物療法を受けていることが多い。したがって、高齢者の感染症に対する薬物療法は老年期疾患

の特徴を十分踏まえ、個々の症例に応じた対応が求められる。本稿では高齢者の薬物療法の特徴と服薬指導を中心に述べていく。

II 高齢者における薬物動態と薬力学

生体に投与された薬物は体内に吸収され作用部位に到達し、そこで生体反応をもたらすことにより作用が発現される。生体に投与された薬物が作用部位にどの程度の濃度で到達するかは、その薬物の吸収・分布・代謝・排泄の程度によって規定されるが、この過程は薬物動態 (pharmacokinetics) と呼ばれる。これに対し作用部位に薬物が到達して以降の生体反応の過程は薬力学 (pharmacodynamics) と呼ばれる。

* Takeshi Nakahashi, Shigeto Morimoto, Masayuki Matsumoto 金沢医科大学 老年疫学 ¹⁾ 講師 ²⁾ 教授

高齢者感染症の特徴

表2 薬物動態の加齢変化に影響する生理学的変化

薬物動態	生理学的加齢変化
吸収	胃腸管血流量減少 胃内 pH 上昇 胃腸管吸収表面積減少 胃腸管運動低下
分布	心拍出量減少 体内水分量減少 体内脂肪分上昇 血中アルブミン低下 lean body mass 減少
代謝	肝重量減少 肝薬物代謝酵素活性低下 肝血流量減少
排泄	腎血流量減少 GFR 減少 尿細管分泌機能低下

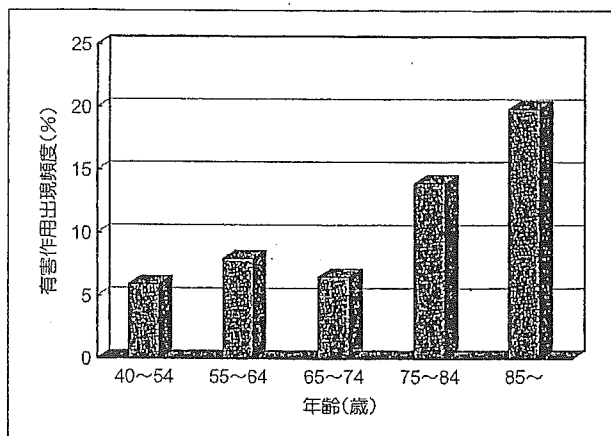


図2 年代別の薬剤による有害作用出現頻度
薬剤による有害作用の出現は75歳を超えると頻度が上昇し、
後期高齢者ではさらにその頻度が上昇する。

(文献2より改変)

められる。図2には年齢別の薬物有害作用出現頻度を示したが、この調査によると75歳以降、薬物による有害作用出現頻度は上昇しており、高齢者では薬物の副作用に細心の注意を払う必要がある²⁾。副作用の出現頻度を抑えるためには、薬剤数を制限すること、投与量を制限すること、緩徐に開始することが望ましいが、感染症の急性期にはこのような

原則を守ることは困難であるため、慢性疾患に対する薬物を予め最適化しておく必要がある。

高齢者では特に腎機能の低下が薬物動態に大きく影響するため、腎機能に応じた投与量の修正が必要となる場合がある。多くの薬物の排泄様式がクレアチニンの排泄様式に類似していることから、腎機能の指標として一般

にクレアチニンクリアランス (Clcr) が用いられるが、実測されていない場合には以下の方法により推定が可能である。

Jelliffe 法³⁾：

推定 Clcr (男性)

$$= \frac{98 - (0.8 \times (\text{年齢} - 20))}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

推定 Clcr (女性) = 推定 Clcr (男性) × 0.9

Cockcroft-Gault 法⁴⁾：

推定 Clcr (男女とも)

$$= \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

腎機能低下症例に対する薬物投与修正法の代表的なものに Giusti-Hayton 法⁵⁾がある。この方法は薬物投与補正指数 (G) を算出し、これにより投与量 (D) または投与間隔 (τ) を修正するものである。以下にその計算式を記す。

$$G = 1 - fu \left[1 - \frac{\text{推定 Clcr}}{\text{健常者の Clcr}} \right]$$

D = 健常者の投与量 × G

τ = 健常者の投与間隔 ÷ G

健常者の Clcr は臨床的には 100 (mL/min) を代用することができる。また、fu とは対象薬物の尿中未変化体排泄率 (腎から未変化のまま排泄される薬物の割合) であり、式からわかるようにこの数字の大きいものほど G の値は小さくなり D や τ の値に大きく影響する。したがって、fu 値の大きな薬物は腎機能低下の影響を大きく受けることとなる。表 3 には fu 値が 0.8 以上となる主な薬物を示したが、セフェム系やアミノグリコシド系の抗生剤も含まれている。これらの薬物を腎機能低下症例に投与する場合は、G の値に応じて投与量を修正するか、あるいは投与間隔を修正する。

表 3 fu 値が 0.8 以上である主な薬物

薬剤名	fu 値
amikacin	0.98
cefamandol	0.96
cefuroxime	0.96
amantadine	0.95
atenolol	0.95
gentamicin	0.95
lithium	0.95
netilmicin	0.95
streptomycin	0.95
tobramycin	0.95
cefadroxil	0.93
ceftizoxime	0.93
ticarcillin	0.92
cephalexin	0.90
flucytosine	0.90
kanamycin	0.90
cefonicid	0.88
enalapril	0.88
methicillin	0.88
amoxicillin	0.86
cephradine	0.86
ceforanide	0.85
pyridostigmine	0.85
vancomycin	0.85
ceftazidime	0.84
carbenicilli	0.82
cefazolin	0.80
ethambutol	0.80
sulbactam	0.80

高齢者は一般に薬物の有効治療域が若年者に比べて狭いため薬効および副作用を正しく評価することが極めて重要である。しかしながら高齢者では症状が非定型的であり、個人差も大きいいため薬効の評価が困難となる場合も少なくない。評価にあたっては若年者と同様に薬剤の投与前に病態に応じた症状・理学所見・検査所見などの指標を確立し、また治療の目標値および目標に到達するスピードを予め設定しておかなければならない。高血圧や高脂血症などについては高齢者でのエビデンスに基づいたガイドラインがすでに作成さ

I 高齢者感染症の特徴

表4 薬物血中モニタリング (TDM) が有用な
主な抗生物質

抗生物質	有効血中濃度 (μg/mL)	
	ピーク	トラフ
amikacin	15 ~ 25	4 ~ 6
gentamicin	4 ~ 10	< 2
kanamycin	20 ~ 25	4 ~ 6
netilmicin	4 ~ 10	< 2
tobramycin	4 ~ 10	< 2
chloramphenicol	10 ~ 25	

表5 中止に際して徐々に減量
すべき薬剤

抗痙攣薬
バルビツール酸
抗うつ薬
ベンゾジアゼピン
向精神薬
麻薬
副腎皮質ステロイド
β遮断薬
亜硝酸薬
メチルドパ

れているため参考とするのがよいであろう。抗生物質に関しては薬物血中モニタリング (therapeutic drug monitoring ; TDM) により、投与量の再調整をすることが可能となってきた。表4には薬物血中モニタリングが有用とされている抗生物質とその有効血中濃度を示した。

また高齢者では感染症などのように、それまでの慢性疾患の治療に優先させて突然に急性疾患の治療を行う必要に迫られることがあり、処方内容を急激に変更しなければならない場合があるが、このとき、急激に中止することによっても問題が生じる薬剤があり、表5にあげたような薬剤では中止に当たっても注意が必要で、徐々に減量し中止すべきである。

IV 高齢者において注意すべき
薬物副作用と薬物の相互作用

老年期疾患の改善をめざして投与されたはずの薬剤は、しばしば高齢者の ADL や QOL を低下させ、ときには医原性疾患・事故につながる場合がある。特に高齢者ではしばしば多剤併用がみられ、薬物相互作用による副作用が若年者に比し多く出現し、また重篤化することが知られている。表6には高齢者に頻用される薬物の主な相互作用をまとめた。薬剤の単独使用時に比べ有害作用が出現しやすく、このような状態に陥ると、高齢者では知的機能の低下、運動能の低下、恒常性維持機

能の低下、失禁などが連鎖的に出現し、さらなる ADL・QOL 低下への悪循環を作り出す。この結果、“寝たきり”や痴呆を、さらには各種感染症、廃用症候群を引き起こしかねない。以下に老年者に頻発する代表的な医原性疾患・事故をとりあげる。

1) 転倒：転倒は高齢者、特に高齢女性では、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折につながり、“寝たきり”の直接の原因となる。反復する転倒の原因となる薬剤として睡眠薬、降圧薬（特に起立性低血圧の原因となる中枢性降圧薬、α₁遮断薬）、非ステロイド系消炎剤（特に坐薬で用いる場合）による血圧降下、抗不整脈薬（ベラパミル、ジルチアゼム、β遮断薬）による徐脈、経口血糖降下薬による低血糖などがあげられる。

2) 健忘症候群：医原性に健忘症状・注意力低下を引き起こす薬剤として睡眠薬、抗不安薬などの向精神薬、抗パーキンソン薬、抗甲状腺薬、経口血糖降下薬による低血糖などがあげられる。また、レセルピン、メチルドパなどでうつ状態を引き起こすことがある。

3) 尿失禁：利尿薬、催眠剤などで尿失禁の原因となる。尿失禁は ADL 低下の要因であり、褥瘡発症の誘因となる。

4) 低栄養：非ステロイド系抗炎症薬、ジゴキシン、その他の多くの薬剤の副作用として食欲不振は代表的なものであり、長期の漫然とした投薬は低栄養状態を引き起こす。

表6 高齢者に頻用される薬物の主な相互作用

薬物分類	影響を受ける薬物	影響を及ぼす薬物	副作用	機構
強心配糖体	ジゴキシン	利尿薬(サイアザイド, ループ利尿薬), アムホテリシニンB カルシウム拮抗薬(ニフェジピン, ジルチアゼム) 抗不整脈薬(キニジン, アミオダロン, プロパフェノン, ベラパミル)	ジギタリス中毒 ジギタリス中毒 ジギタリス中毒	K低下による心筋の感受性増大 クリアランス低下 クリアランス低下
降圧薬	ACE阻害薬	カリウム保持性利尿薬 インドメタシニン シメチジン, ベラパミル, ジルチアゼム, プロパフェノン	高K血症 作用減弱 降圧効果増強, 徐脈 作用減弱, 消失	アルドステロン減少によるK貯留増大 PG合成作用に拮抗 代謝阻害
利尿薬	β遮断薬	非ステロイド系抗炎症薬	作用増強(出血) 作用増強(出血) 作用増強(出血) 作用減弱	腎臓細管におけるPGE産生抑制 相加作用, 蛋白結合置換 代謝阻害
抗凝固薬	ループ利尿薬 ワーファリン	非ステロイド系抗炎症薬, ST合剤 プロパフェノン, シメチジン, エリスロマイシン クロファイブアラート ピタミミンK	作用増強(出血) 作用増強(出血) 作用増強(出血) 作用減弱	蛋白結合置換, ビタミンK代謝回転への影響 ビタミンK依存性の凝固因子の合成促進
抗生物質	アミノグリコシド キノロン系(エノキサシン) テトラサイクリン系, キノロン系	ループ利尿薬 抗炎症薬(フェンブフェン) 金属含有製剤(Al, Ca, Mg, Fe) プロベネシド シメチジン, オメプラゾール	腎毒性の増強 聴覚 作用減弱 作用増強 作用増強(転倒)	聴覚減低下 形成し吸収阻害 尿管管分泌阻害 代謝酵素(CYP2A4)阻害による血中濃度の上昇
消炎鎮痛剤	非ステロイド系抗炎症薬	サイアザイド, 非ステロイド系抗炎症薬, ACE阻害薬 キノロン系抗真菌薬, エリスロマイシン, シメチジン, メキシレチン, チクロピジン 三環系抗うつ薬, MAO阻害剤(サフラジン)	リチウム中毒 作用増強による中毒症状(頭痛, 嘔気, 心悸亢進)	近位尿管管再吸収促進 代謝阻害
催眠薬	ベンゾジアゼピン系(ジアゼパム, トリアゾラム, アルプラゾラム, ミダゾラム)	アゾール系, エリスロマイシン系抗真菌薬 β遮断薬 サリチル酸, クロフィブラート シメチジン	不整脈, 悪性高血圧, 狭心症, 心筋梗塞 心毒性 低血糖 低血糖 低血糖	代謝阻害による未変化体濃度上昇 β2遮断 蛋白結合置換 代謝阻害
躁病薬	炭酸リチウム	アゾール系, エリスロマイシン系抗真菌薬 β遮断薬 サリチル酸, クロフィブラート シメチジン	心毒性 低血糖 低血糖 低血糖	代謝阻害による未変化体濃度上昇 β2遮断 蛋白結合置換 代謝阻害
気管支拡張薬	テオファイリン	アゾール系, エリスロマイシン系抗真菌薬 β遮断薬 サリチル酸, クロフィブラート シメチジン	心毒性 低血糖 低血糖 低血糖	代謝阻害による未変化体濃度上昇 β2遮断 蛋白結合置換 代謝阻害
市販かぜ薬	フェニルエフリン, エフェドリン	アゾール系, エリスロマイシン系抗真菌薬 β遮断薬 サリチル酸, クロフィブラート シメチジン	心毒性 低血糖 低血糖 低血糖	代謝阻害による未変化体濃度上昇 β2遮断 蛋白結合置換 代謝阻害
抗アレルギー薬	テルフェナジン, アステミゾール	アゾール系, エリスロマイシン系抗真菌薬 β遮断薬 サリチル酸, クロフィブラート シメチジン	心毒性 低血糖 低血糖 低血糖	代謝阻害による未変化体濃度上昇 β2遮断 蛋白結合置換 代謝阻害
経口血糖降下薬	スルホニル尿素薬	アゾール系, エリスロマイシン系抗真菌薬 β遮断薬 サリチル酸, クロフィブラート シメチジン	心毒性 低血糖 低血糖 低血糖	代謝阻害による未変化体濃度上昇 β2遮断 蛋白結合置換 代謝阻害
高脂血症治療薬	HMG-CoA還元酵素阻害薬	アゾール系, エリスロマイシン系抗真菌薬 β遮断薬 サリチル酸, クロフィブラート シメチジン	心毒性 低血糖 低血糖 低血糖	代謝阻害による未変化体濃度上昇 β2遮断 蛋白結合置換 代謝阻害
甲状腺ホルモン	T4製剤	アゾール系, エリスロマイシン系抗真菌薬 β遮断薬 サリチル酸, クロフィブラート シメチジン	心毒性 低血糖 低血糖 低血糖	代謝阻害による未変化体濃度上昇 β2遮断 蛋白結合置換 代謝阻害
消化器用薬	メトクロプラミド シサブライド	アゾール系, エリスロマイシン系抗真菌薬 β遮断薬 サリチル酸, クロフィブラート シメチジン	心毒性 低血糖 低血糖 低血糖	代謝阻害による未変化体濃度上昇 β2遮断 蛋白結合置換 代謝阻害

I 高齢者感染症の特徴

表7 高齢者服薬コンプライアンス向上に関する指針

薬物量の削減
服薬方法の単純化
薬効, 服薬方法の教育
認知機能の評価
身体機能評価(視力, 聴力, ADLを含む)
薬物副作用に対する説明ならびに対策
薬物剤形の工夫
長期投与を避ける
内服状況のチェック
薬物同包化
ピル・ボックスの利用
服薬管理者の選定
薬剤師との密な連携

5) 消化管出血・穿孔: 非ステロイド系消炎鎮痛薬は高齢者においては高率に上部消化管出血を惹起する。これは高齢者においては消化管保護因子であるプロスタグランディン(とくにPGE1)の合成低下によるとされる。通風薬であるプロベネシドの併用はこの副作用を増強させる。

6) 腎機能障害: 抗菌剤, 特にアミノグリコシドによる腎障害は高齢者において多発する。特にループ利尿薬と併用した場合高率に腎障害を招来する。また降圧薬のうちACE阻害薬では血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上(特に3.0mg/dL以上)の例では腎機能障害を増悪させる。

7) ジゴキシン中毒: 高齢者では心不全の治療目的に強心配糖体の使用頻度が増えるが, 使用頻度の高いジゴキシンは親水性薬物であり, 加齢に伴う腎機能の低下を反映して, ジゴキシン中毒が増加する。特に低カリウム血症時(利尿剤の併用など), およびカルシウム拮抗剤・抗不整脈薬の併用時に頻発する。高齢者ではジゴキシン使用時には血中濃度のモニタリングが必要である。

8) ワーファリンによる出血: ワーファリン使用による出血(皮下出血, 血尿, 鼻出血, 消化管出血, 頭蓋内出血など多様)も高齢者で増加する。シメチジン, トルブタミドなど

の併用によりその作用は増強される。プロトロンビン時間によるモニタリングが必要である。

この他にも多くの事例があるため, 薬剤情報には常に注意を払い, 高齢者に対する投薬の際にはこれらの事情をふまえて一層の慎重さが望まれる。

V 高齢者の服薬指導

高齢者の場合には医師の指示通り服薬が行われているか否か, 即ち, 服薬コンプライアンスが良好であるかどうかが重要となる。高齢者では一般に服薬コンプライアンスは低下するが, その原因として患者が勝手に中止してしまう場合と, 加齢とともに患者の認識力が低下し飲み忘れる場合とがある。前者の場合は処方した薬についての医師からの説明が充分行われず副作用が発現した場合に多く, また後者の場合は医師が複雑な処方をした場合に多くみられる。医師は, 服薬の意義, 各薬剤の特性, 服用方法, 起こりうる副作用, 副作用出現時の対応法方を, 患者, そして必要なら家族にも十分説明し服薬コンプライアンスの向上に努めなければならない。投薬の際には, 複雑な投与回数・方法は高齢者では対応できないため, 投薬の必要性を十分に検討し, 処方となるべく少なく, 服用方法は朝

夕2回,あるいは朝1回などの簡単な処方(Simple)を心掛ける。さらに貼付剤などを活用することにより,さらにコンプライアンスを向上させることが可能である(表7)。降圧薬など長期に服用しなければならない薬物では最近1日1回服用の持効剤の使用が,副作用の軽減,コンプライアンスの向上に役立っている。また高齢者では通常投与量ではしばしば過剰投与となることから成人投与量の半量あるいは4分の1量程度の少量投与(Small)が必要である。効果がなければ短期間(Short)で中止し,別の薬に変更するなどの注意が必要である。服薬管理も重要で,受診時投薬の効果が無い場合まず服薬が正しく行われているかを確認する必要がある。さらに高齢者では,多病性のゆえに重複受診,重複投薬の危険性が増す。個々人の投薬記録を一元化するシステムの構築が急がれるが,それぞれの医療施設において他科,他院の投薬内容の可能な限りの把握が必要である。

VI おわりに

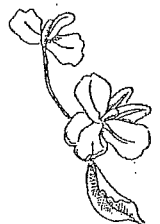
高齢者は若年者に比べて易感染性を呈し,ひとたび感染すると重症化することもまれで

9. 高齢者への服薬指導

はない。このため高齢者の感染症に対する薬物療法は必須のものであるが,本稿で述べたように薬物療法にも若年者に比べて制限が多い。その中で高齢者の特徴に沿った適切な治療計画が求められている。

文献

- 1) Shock N : Systems Integration. In Handbook of the Biology of Aging (Finch CE & Hayflick L, eds), pp 640, Van Nostrand Reinhold, New York, 1977
- 2) 鳥羽研二ほか : シンポジウム「老年者の薬物療法」: 薬物起因性疾患. 日老医誌 36 : 181-185, 1999
- 3) Jelliffe RW : Creatinine clearance : Bedside estimate. Ann Int Med 79 : 604-605, 1973
- 4) Cockcroft DW, Gault MH : Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16 : 31-41, 1972
- 5) Giusti DL, Hayton WL : Dosage regimen adjustments in renal impairment. Drug Intell Clin Pharm 7 : 383-387, 1973



脱水

なかほし たいし ちりもと しげと まつもと まさゆき
中橋 毅 森本 茂人 松本 正幸

定義

● 脱水 (dehydration) とは、体液量が不足している状態をいう。経口摂取困難や発熱・下痢などにより体液量が減少すると脱水となるが、このとき水分と同時に Na や K などの電解質も同時に失われる。

高齢者における脱水の病態

- 高齢になるにつれて脱水の出現頻度は上昇し、特に85歳を超えると脱水の出現頻度は70歳代の2倍にも達する。
- 高齢者に脱水が容易に発症する生理的背景として、身体的主要成分の組成変化や主要臓器の機能低下が深く関与している。
- 図1にはGoldmanらによる老化に伴う体の主要成分の変化を示すが、高齢者では若年者に比して体内水分量、特に細胞内水分量の減少が顕著となる¹。水分喪失時に、循環血漿量を維持する上で細胞内水分は水分予備能として作用するが、高齢者ではこの予備能の低下が見られ、

脱水に陥りやすい。

● 図2はShockらによる老化に伴う諸生理機能の変化を示したものであるが、水・電解質維持機構の中心臓器で

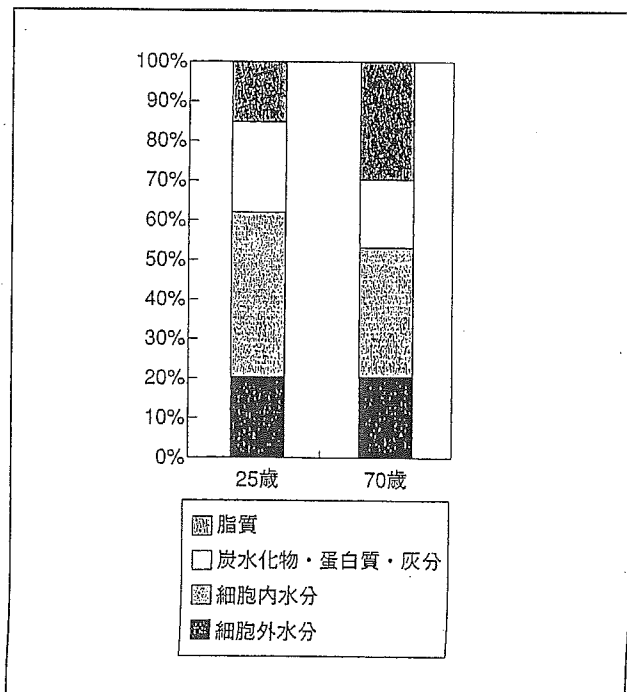


図1 老化に伴う体の主要成分の変化

(Goldman R: Speculations on vascular changes with age. J Am Geriatr Soc 18: 765, 1970. より転載、一部改変)

高齢者に多い脱水の病態

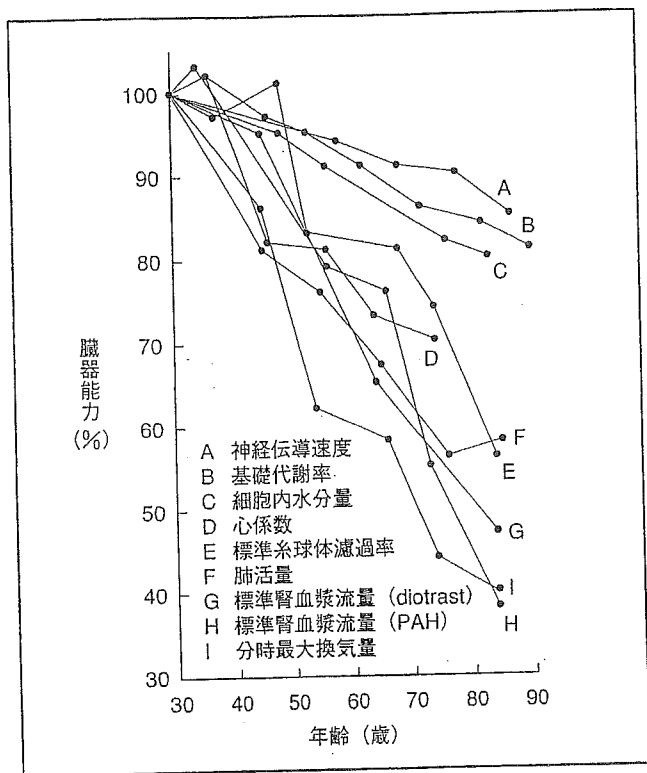


図2 30歳を100%としたときの諸生理機能の推移
 (Shock N: Systems Integration. In Handbook of the Biology of Aging (Finch CE & Hayflick L, eds), pp 640, Van Nostrand Reinhold, New York, 1977. より転載、一部改変)

ある腎における血漿流量は、80歳以上になると30歳の半以下にまで低下する²。

- 高齢者においては筋肉量が低下しているため、腎機能の低下が直ちに血清クレアチニン値には反映されないことから、高齢者ではクレアチンクリアランスを求めるべきである。加齢に伴うクレアチンクリアランスを予測する式として、Cockcroft-Gaultの式がある³。

クレアチンクリアランス (Ccr) =

$$[(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}] / (72 \times \text{血清クレアチニン値})$$

- 腎ではNa保持機能の低下なども加齢とともに進行することから、脱水に際して電解質異常を伴いやすい。
- 高齢者では、渇中枢の機能低下により、必要時に水分補給が十分行われないことも脱水に陥りやすい要因となる。若年者では、体水分量が減少すると浸透圧が上昇し

表1 脱水の診断

現病歴	脱水症状 口渇、尿量減少、口腔乾燥、悪心、嘔吐、食欲不振、立ちくらみ、動悸、倦怠感、頭痛、意識障害など 脱水をきたしやすい病態 意識障害、発熱、発汗、嘔吐、下痢、尿崩症、呼吸困難など
既往歴	脳血管障害、痲呆性疾患、糖尿病、呼吸器疾患、消化器疾患、感染症、高血圧、寝たきり、利尿薬・下剤の使用など
理学所見	皮膚・舌・口腔粘膜の乾燥、体重減少、頻脈、血圧低下(起立性低血圧)、腱反射亢進、痲痺の有無、意識障害の有無、発熱の有無など
臨床検査所見	Hb、Ht、BUN、Cr、Na、K、血清浸透圧などの異常 脱水の原因疾患に関連した検査異常 尿量、尿比重、尿中電解質の異常

口渇刺激が発生し飲水が促進されるが、高齢者では口渇中枢機能の低下があるため、脱水に陥っても飲水量が増加せず、重篤化しやすい。さらに痲呆やうつを合併する場合には、適切な飲水量が維持できない場合も多い。

- 高齢者では、脳血管障害、骨折などによる寝たきりなどの運動制限によっても十分な水分摂取ができない場合がある。
- 水分摂取量減少の原因として、仮性痲痺や悪性腫瘍などによる上部消化管の狭窄などに伴う嚥下機能低下のほか、失禁・頻尿に対する不安から自発的に飲水制限をしている場合なども見られる。

診断(表1)

- 高齢者は一般に症状が非典型的であり、また症状を正確に伝えることがしばしば困難であるため、病歴の聴取、理学診断、検査計画には注意が必要である。
- 脱水の症状としては、口渇、尿量減少、口腔乾燥、悪心、嘔吐、食欲不振、立ちくらみ、動悸、倦怠感、頭痛、意識障害などが挙げられるが、高齢者の場合には家族や同居人からの病歴聴取も必要となることがある。

● 脱水をきたしやすい病態が背景にある場合が多く、意識障害、痴呆、脳血管障害、発熱、下痢、発汗、消化器疾患、糖尿病、尿崩症、感染症、寝たきり、利尿薬の使用などの合併症や既往歴の把握も必要となり、これらに対する治療が必要となることも多い。

● 理学所見では、まず皮膚や粘膜の状態から脱水の有無を推定する。口腔・鼻腔粘膜の乾燥、舌の乾燥、舌の縦皺、腋窩の乾燥のほか、皮膚ツルゴール（皮膚をひねった後、元に戻る様子）の減弱や眼球陥没などが脱水を示唆する所見となる。

● 高齢者では特に、脱水により神経学的所見が出現することが多く、倦怠感、頭痛、悪心、四肢の筋力低下、痙攣、失見当識、言語障害、錯乱、意識レベル低下などが見られる場合がある。

● バイタルサインでは、脈拍の増加、収縮期血圧の低下あるいは起立性低血圧などを呈することも多い。

● 静脈再充満時間の低下（中心静脈の高さにある患者の第3指を圧迫し、正常に復するまでの時間）なども、脱水を把握するために有効な所見である。

● これらのうち、脱水初期から見られる感度の高い所見としては、口腔・鼻腔粘膜の乾燥や舌の縦皺などがあり、脱水を裏付ける特異度の高い所見としては、収縮期血圧の低下や腋窩の乾燥、眼球陥没、静脈再充満時間の遅延などが挙げられる。

● 後述の欠乏量の推定時にも必要となる体重の変動も重要な所見となるが、寝たきり例などにおいては体重測定が困難なため、脱水前の体重が不明ことが多い。脱水の危険因子を有する例では普段から体重測定をしておくべきである。

● およその目安としては、舌や皮膚の乾燥に意識障害を伴った場合には体重の5%以上の水分の欠乏が予想され、高浸透圧性昏睡となった場合には体重の10%以上の水分欠乏が予想される。このような場合には、後述するように欠乏量を正確に予測した上で正しい速度で補正を始めなければならない。

● 脱水によりもたらされる検査所見の異常としては、前述の低血圧のほかに、ヘマトクリット値 (Ht) の上昇、血清総蛋白 (TP) の上昇、血清尿酸値 (UA) の上昇、尿素窒素 (BUN) の上昇、BUN/クレアチニン比

表2 水分喪失経路から見た脱水の原因疾患

水分喪失経路	原因疾患
皮膚から	発熱、発汗、出血、熱傷時の滲出
消化管から	嘔吐、下痢、消化管出血
腎から	尿崩症、浸透圧利尿（糖尿病など）、利尿薬、腎不全利尿期、副腎皮質不全
体腔から	手術、穿刺
サードスペース	ショック・熱傷、腹水、イレウス、重症肺炎、出血
水分摂取不足	意識障害、嚥下障害、寝たきり 天災、遭難 輸液不足

(BUN/Cr) の上昇、Naなどの電解質異常、尿中Na排泄の低下などがある。これらの中でBUN/Crが25以上、UAが7mg/dl以上などが診断に有用とされているが、高齢者においては慢性的な基礎疾患を有する 경우가多く、脱水前の検査値からの変動に着目すべきである。



誘因

● 表2は、主な水分喪失の経路とその原因をまとめたものである。脱水発症時には、皮膚、消化管、腎から過剰の水分が喪失したり、サードスペースに水分が移行したりすることにより、有効な水分量が不足する。

● 脱水発症時には、腎における酸・塩基排泄能の低下、肺における換気機能の低下、血中蛋白低下による血液緩衝能の低下のため、酸・塩基平衡障害を起しやすいく。

● 高齢者において脱水に陥りやすい背景として多いものは、感染症、脳血管障害、悪性腫瘍であり、これらが脱水の引き金となる頻度は、感染症27%、脳血管障害15%、悪性腫瘍10%程度であるとの報告もある。この他にも脱水の危険因子として、85歳以上、女性、4種類以上の合併症、4種類以上の服薬、寝たきりなどが挙げられる。

● 医原性要因にも注意を払う必要がある。高齢者の特徴として多病性があり、しかも長期間の内服治療を要するものが少なくないため、長期の食事療法や利尿薬などの

表3 脱水の種類

		高張性脱水 (水欠乏性)	等張性脱水 (混合性)	低張性脱水 (Na欠乏性)
自覚症状	口渇	++ ~ +++	+ ~ ++	-
	口腔粘膜乾燥	++ ~ +++	+ ~ ++	-
	食欲不振、嘔吐	-	+ ~ ++	++ ~ +++
	めまい、立ちくらみ	-	+ ~ ++	++ ~ +++
	倦怠感、脱力感	-	+ ~ ++	++ ~ +++
	頭痛	-	±	± ~ +
理学所見	意識状態	興奮、幻覚、指南力低下	種々	無関心、失禁、嗜眠
	皮膚	乾燥	軽度乾燥	乾燥 (-)
	痙攣	-	±	+
	体重	水分喪失量と同等	高度の減少	高度の減少
	尿量	乏尿	尿量減少	末期まで正常
	血圧	低下しない	軽~中等度低下	中~高度低下
検査所見	体液区分	細胞内液減少著明	細胞内・外液減少	細胞外液減少著明
	尿比重	高い	種々	低い
	尿中Na	低くない	低くない	低下
	ヘマトクリット	軽度上昇	軽~中等度上昇	中~高度上昇
	血漿量	末期まで正常	軽~中等度減少	中~高度減少
	血清Na	高値	種々	低値
	BUN	軽度上昇	軽~中等度上昇	中~高度上昇

水・電解質異常をもたらす得る薬剤の使用、不適切な輸液などのほか、薬物が原因となる胃腸障害による摂食量減少、下痢、などにより脱水が引き起こされる場合が見られる。

分類 (表3、表4)

- 脱水は水分とともにNaの喪失が見られるが、両者のバランスにより、血清Na濃度は上昇する場合、正常の場合、あるいは低下する場合がある。したがって高齢者においても、脱水は血清Na濃度により、高張性 (水欠乏性)、等張性 (混合性)、低張性 (Na欠乏性) に分類される。
- 高張性脱水 (血清Na > 150mEq/l) は、水分の欠乏が

表4 脱水の程度と症状

	高張性脱水 (水欠乏性)	混合性脱水	低張性脱水 (食塩欠乏性)
軽度	口渇 尿量減少	口渇 尿量減少 食欲不振	食欲不振 全身倦怠感
中等度	口渇 (++) 尿量減少 (++) 舌乾燥 (+) 身体活動低下	口渇 (+~++) 尿量減少 (+~++) 舌乾燥 (+) 脱力感 めまい	脱力感 めまい 血圧低下 悪心、嘔吐 皮膚ツルゴール低下
高度	口渇 (+++) 尿量減少 (+++) 舌乾燥 (+++) 意識障害 身体活動低下著明	口渇 (++) 尿量減少 (++) 舌乾燥 (++) 意識障害 血圧低下 皮膚ツルゴール低下 末梢循環不全	意識障害 血圧低下 皮膚ツルゴール低下 末梢循環不全

表5 1日の水・電解質の維持量と脱水時の水・電解質の欠乏量

維持量の計算	
1日水分量	= 35ml/kg 体重 (ただし37~38℃: 300ml、38.1℃以上、軽度発汗: 400~900ml; 発汗反復: 900~2,400ml追加) (嘔吐、下痢、吸引、出血など異常経路より排出がある場合は、実測値を追加)
1日Na量	= 2mEq/kg 体重 (軽度発汗: 10~20mEq; 発汗反復: 20~40mEq追加) (嘔吐、下痢、吸引、出血など異常経路より排出がある場合は、実測値を追加)
1日K量*	= 1mEq/kg 体重 (嘔吐、下痢、吸引、出血など異常経路より排出がある場合は、実測値を追加)
欠乏量の計算 (下記計算量の1/3量を維持量に追加し、当日の投与量とする)	
水分欠乏量	高張性脱水: 健常時体重×0.6×(1-140/血清Na) (l) 等張性脱水: 健常時体重-現在の体重 (l)
Na欠乏量	等張性脱水: (健常時体重-現在の体重; kg) × 140 (mEq) 低張性脱水: 現在の体重×0.6×(140-血清Na)
K欠乏量*	(4.5-血清K) × 100 (mEq)

* Kの補液による補正の場合、①注入速度<20mEq/時、②注入濃度<40mEq/l、③1日総投与量<100mEq/日、④尿量>20ml/時、を満足させる必要あり。

電解質の欠乏を上回った状態であり、高Na血症、高浸透圧となる。このため、細胞内の水分が細胞外に移動し、循環血漿量は維持されやすく低血圧などは出現しにくい。細胞内脱水が進行するため、口渇、神経症状などが現れやすい。

- 等張性脱水 (血清Na130~150mEq/l) は、発熱、下痢、熱傷、出血などにより大量の水分と同時にNaが急速に失われたときに発生しやすい。血清Na、血漿浸透圧は変化しないため、口渇、悪心、痙攣などは出現しにくい。頻脈や血圧低下などの循環不全を呈する場合が多い。
- 低張性脱水 (血清Na<130mEq/l) は、電解質の欠乏が水分の欠乏を上回る状態である。発熱、下痢、嘔吐、大量の発汗、利尿薬の長期使用などによりもたらされることが多い。高齢者ではNa保持能が低下しているため、低張性脱水に陥りやすい。口渇は軽度であるが倦怠感が強く、血圧低下を伴うことも多い。また血液検査では濃縮によりHt、TPは上昇し、BUNの上昇も高度である。

治療

- 一日に必要とする水分量は、尿量 (1,000~1,500ml)、便 (100ml)、不感蒸泄 (15ml×体重)、代謝水 (5ml×体重) の総和であり、電解質はNaが50~100mEq/日、Kが40~50mEq/日程度である。これらの水・電解質の補給は、高齢者においても経口摂取が可能な場合には飲水・食事が望ましい。しかし、高齢者では基礎疾患のため経口摂取が困難な場合が多く、輸液が必要となることが多い。
- 輸液による補正を行う場合には、水分と電解質の欠乏量の推定と基礎疾患の把握が必要となる。循環動態が不安定となっている場合には、まずバイタルサインを安定させることを優先し、生理食塩水あるいはプラズマエキスパンダーを初期に用いながら、欠乏している水分・電解質を徐々に補正すべきである。
- 表5には水分・電解質の維持量と欠乏量の推定の計算式を示したが、高齢者においては急激な補正は避けるべ

きであり、3日程度をかけて補正するように努める。すなわち、1日の維持量に欠乏量の1/3量を加えたものが初日の投与量の目安となる。

- 等張性脱水あるいは病態未確認の場合には1/2生食または1/2リンゲル液などを使用し、高張性脱水の場合には1/2生食または5%ブドウ糖液に20～40mEq/lのNaを加えたものを使用し、低張性脱水の場合には高張または等張食塩水を使用するとよい。
- 慢性的に発症した症候性の低Na血症を急速に補正すると、特に橋における脳神経細胞が不可逆性に傷害される橋中心髄鞘融解症（central pontine myelinolysis）を引き起こす可能性があり、注意を要する。この場合には、目安として血清Na値の上昇を1日12mEq/l以内の補正にとどめ、症状が消失あるいは血清Na濃度が120～125mEq/lに達したら、さらに補正のスピードを緩やかとするのがよい。いずれにしても治療効果をモニターしながら補正を進めるべきである。

高齢者における脱水の予防

- これまで高齢者の脱水の診断・治療を中心に述べたが、予防も大変重要である。前述の脱水の危険因子や基礎疾

患を有する場合には、特に日ごろから気を配る必要がある。

- 高齢者の場合には、始めに述べたように適切な水分摂取ができないことが多く、介助飲水が必要となることもある。この場合の飲水量の目安として、1日尿量が1,500ml程度となるように調節するとよい。
- 発熱、下痢、嘔吐などを呈する急性疾患に罹患した場合にも、早期の対応が望まれる。
- 飲水量や利尿薬の量などは、季節に合わせた調節などにも気を配るべきである。

*

- 脱水は、単に水分のホメオスターシスの乱れにとどまらず、その背景となっているさまざまな要因を明らかにし、対応すべきものである。
- 高齢者においては、脱水を引き起こし得る病変が生じた場合には、早期の予防的処置が求められている。

文献

1. Goldman R : Speculations on vascular changes with age. J Am Geriatr Soc 18 : 765, 1970.
2. Shock N : Systems Integration. In Handbook of the Biology of Aging (Finch CE & Hayflick L, eds), pp 640, Van Nostrand Reinhold, New York, 1977.
3. Cockcroft DW, Gault MH : Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16 : 31-41, 1972.

1) 肺炎, 高血圧

森本 茂人

〈要約〉 各種疾患の成因が遺伝子レベルで明らかになるにつれ、体質に合わせた生活習慣の修正、薬剤選択など合理的な治療法が可能になってきた。老年病の発症・進展もまた体質の影響を濃厚に受ける。肺炎、高血圧につき概説する。

1) 肺炎：高齢者肺炎の発症には、アンジオテンシンⅠ変換酵素（ACE）遺伝子（ACE）D アレルが独立危険因子となる。ACE 阻害薬投与により高齢者肺炎発症は抑制されるが、DD 型に特に顕著で、ID + II 型での抑制に有意差は認められなかった。

2) 老年者高血圧：成壮年期高血圧においては、アンジオテンシノーゲン遺伝子（AGT M235T）T アレル、男性における ACE D アレルがそれぞれ危険因子となることが知られているが、高齢者においてはこれらの遺伝子多型の高血圧の有意関与性は薄れており、同一疾患でも加齢とともに関与遺伝子が変遷する可能性がある。

Key words：遺伝子多型、高血圧、肺炎、テーラーメイド処方

（日老医誌 2004；41：314—317）

はじめに

2020年には4人に1人は65歳以上の老人という超高齢社会を迎えつつある我が国において、豊かな老後を実現するには、高齢者の健康を保ち、高齢期に多発する疾患の予防、治療を成・壮年期に成功させるかにかかっている。肺炎はわが国の死因の第4位を、また高齢者における直接死因の第1位を占めている。また高血圧は我が国死因の第2位および第3位を占める心疾患、脳卒中の最大の危険因子であり、ともに世界最長寿国である我が国の最大の制圧目標疾患である。ゲノム計画によりヒトの全ての遺伝子配列が判明し、ポストゲノムの時代となった現在、まさにこのヒト全遺伝子配列情報を生かして新たな研究手法の展開が期待され、疾患感受性遺伝子が明らかにされる時代として注目されている。これら高齢者疾患の予防、治療には個々の病態、環境因子に対する反応性、薬物の反応性、副作用の出かたなどに応じたオーダーメイドあるいはテーラーメイドと呼ばれるきめ細かい対策が求められる時代となっている。このような対応に必要な情報として、その個人が固有に持ち合わせている遺伝子が究極的な情報と考えられる。高齢者肺炎あるいは本態性高血圧の病因、病態を遺伝子レベルで解

明することにより、早期診断や予防のみならず、創薬や副作用の軽減、QOL（quality of life）の向上など計り知れない貢献が期待される。本稿においては、現時点における高齢者肺炎および老年者高血圧の遺伝子診断を生かしたテーラーメイド医療、処方の現状、将来の可能性につき記す。

高齢者肺炎

1) 高齢者肺炎の易発症性に関与するアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型

高齢者肺炎の特徴として誤嚥性肺炎が極めて多く重篤化し易いことがあげられ、高齢者、特に要介護老人における最重要治療対象疾患の1つである。予防医学の観点から、これまでの疫学調査によりさまざまな肺炎発症危険因子が報告されてきた。我々は高齢者肺炎の易発症性へのアンジオテンシン変換酵素（以下 ACE と略す）遺伝子 ACE 多型の高齢者肺炎に対する関与につき疫学調査を行い ACE 多型のうち下述する DD 型が肺炎発症のリスクファクターであることを世界に先駆けて明らかにした¹⁾。

高齢者肺炎発症に対する ACE 多型のうち DD 型の関与の機序については、高齢者肺炎の発症に加齢に伴う咳・嚥下反射の低下による顕性・不顕性の誤嚥が要因となっていることが考えられる。我々はすでに ACE 阻害薬が高齢者における肺炎発症を抑制することを報告し

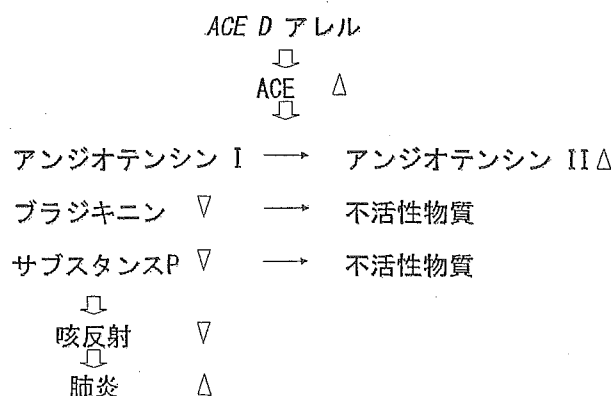


図1 高齢者肺炎に対する ACE 遺伝子多型の関与機構

た²⁾。ACE はアンジオテンシン I からアンジオテンシン II への生成を促進させる以外に、咳反射・嘔下反射に重要なブラジキニン、サブスタンス P の分解をも司ることから、ACE 阻害薬はおそらく気道におけるこれらの反射に関与する両ペプチドの量を増加させ、高齢者における肺炎発症を抑制すると考えられる^{3)~5)}。一方、ACE I/D 多型は咳反射に関与することが知られており⁶⁾、ACE D アレルが血中および組織中の ACE 活性亢進を介しておそらく局所でのブラジキニンおよびサブスタンス P 濃度を低下させ、その結果咳反射が低下し ACE I/D 多型が高齢者肺炎の易発症性に対する独立有意危険因子となっているものと考えられた (図1)。一方 ACE I/D 多型自身が民族間でその割合に大きな相違を有している事実⁸⁾を鑑みると、今後、さまざまな民族間での大規模な調査・検討が必要であると考えられる。

2) ACE 阻害薬投与による ACE I/D 多型別の高齢者肺炎抑制効果

ACE 阻害薬投与による肺炎抑制効果を高齢者の ACE I/D 多型別に検討した。

65 歳以上の ACE 阻害薬投与中の高齢者 115 例 (DD 型 27 例, ID 型 58 例, II 型 30 例) および ACE 阻害薬非服用高齢者 540 例 (DD 型 86 例, ID 型 280 例, II 型 172 例), 計 655 例 (平均 83+8 歳) における ACE I/D 多型別の一年間の肺炎発症は、それぞれ ACE 阻害薬投与中高齢者では DD 型 8 例, ID 型 9 例, II 型 0 例であり、ACE 阻害薬非服用高齢者では DD 型 33 例, ID 型 65 例, II 型 16 例であった。DD 型におけるオッズ比 0.05 (95% 信頼区間 0.00-0.57) と有意 ($p=0.003$) の抑制が認められたものの ID+II 型ではオッズ比 0.54 (0.25-1.18) 有意差は認められなかった ($p=0.104$) (図2)。このことから、ACE I/D 多型のうち ID+II 型では元々肺炎発症が少なく ACE 阻害薬投与によりほぼ半減する

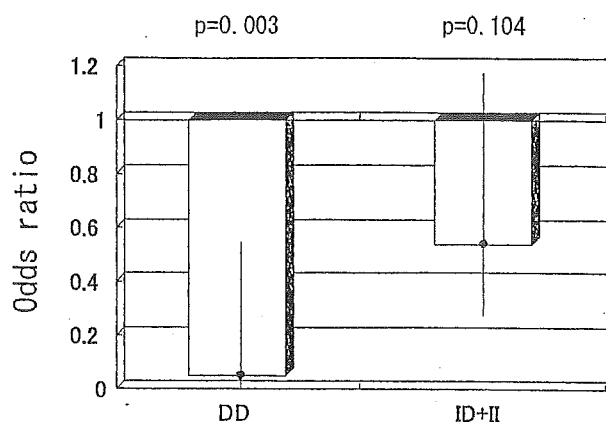


図2 ACE I/D 多型別 ACE 阻害薬の肺炎抑制効果
多重ロジスティック回帰分析, 年齢, 性, 肺疾患既往,
寝たきり, 糖尿病, 低アルブミン血症により補正後。

ものの有意ではないが、肺炎が多発する DD 型では肺炎抑制効果が顕著に現われることが示唆された。

高齢者高血圧

1) 成壮年者における本態性高血圧の遺伝子解析

(1) ゲノムスクリーニングによる血圧関連遺伝子座位疾患遺伝子の解析法にはマーカー遺伝子を使用したゲノムスクリーニング法と、候補遺伝子との関連を検討する方法とがある。ゲノムスクリーニング法は、血圧が二項分布的な連続変異を示す正規分布に従う量的形質であることを使用したもので、血圧値と有意な相関を示す染色体の領域 (QTL: quantitative trait loci) を狭めていく手法である。高血圧の兄弟・姉妹のアリル共有の頻度が、高血圧遺伝子近傍では推定値よりも高いことを利用した罹患同胞対法 (affected sib-pair method) や、兄弟・姉妹内での高血圧発症の有無を利用した discordant sib-pair method により、2 番, 5 番, 6 番, 11 番, 15 番, 17 番, 18 番などに QTL の存在が報告されている^{9)~11)}。

(2) 候補遺伝子多型と高血圧

候補遺伝子の解析は、多数の患者 (高血圧) 群と正常血圧群における遺伝子多型の頻度を比較する関連研究 (association study) で行われており、多くの遺伝子多型と高血圧の関連が報告されている。レニン-アンジオテンシン系に関わる遺伝子、交感神経系関連遺伝子、肥満、脂質、糖代謝関連遺伝子、電解質輸送系関連遺伝子など、従来より昇圧系、降圧系因子として知られているものが大部分である。特にアンジオテンシノーゲン遺伝子、ACE 遺伝子などレニン-アンジオテンシン系関連遺伝子と高血圧あるいは心血管系合併症との関連が注目されている¹²⁾¹³⁾。

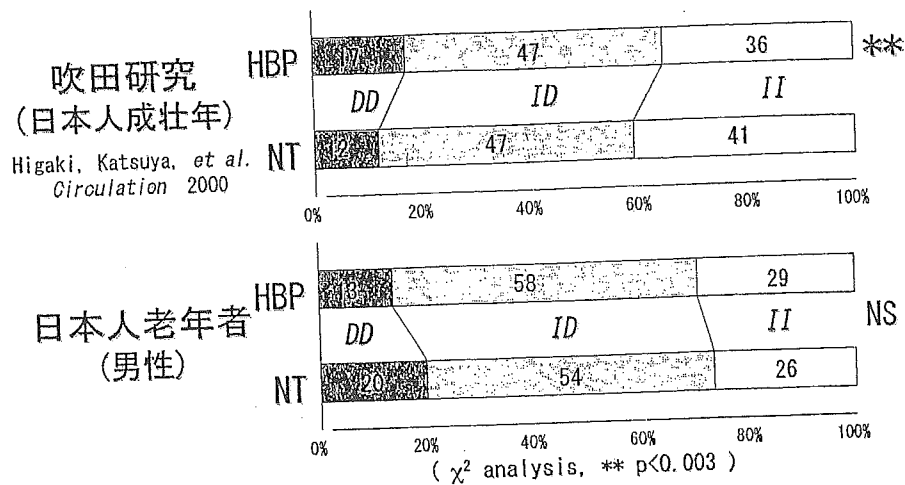


図3 ACE I/D 多型と高血圧
日本人成壮年と老年者の比較—男性—

①アンジオテンシノーゼン遺伝子 (AGT)

AGT のエクソン2に存在する M235T 多型 (メチオニン→スレオニン) がバリとソルトレイクの高血圧罹患同胞において、高血圧の重症度、血中アンジオテンシノーゼン濃度と相関することが Jeunemaitre らにより報告されて以来、多くの人種、集団で検討された。M235T 多型はコアプロモーター領域である A(-6) G 多型と連鎖 (連鎖不平衡) していることが知られ、アンジオテンシノーゼン濃度と多型との関係が説明可能となった。M235T 多型の T235 型の頻度は黒人、日本人、白人の順に高く、さらに人類の祖先ともいえる類人猿ではすべて T235 型である。T235 型は儉約遺伝子 (thrifty gene) と考えられ、本来、食塩を体内に保持すべき遺伝子型が進化とともにさらに環境への適応によりその頻度が変化したものと考えられる。ちなみにチンパンジー (T235 型) も食塩負荷により血圧が上昇することが知られている。最近、米国で行われた減塩・減量により T235 ホモ型では最も高血圧予防効果が高いことが知られている (TOHP: phase II)。AGT 遺伝子と高血圧の関係はその後の検討で否定的報告もあるが、Kunz のメタアナリシスでは高血圧家族歴のある集団で有意な結果であり、本邦人の多数例における検討でも高血圧家族歴と関連することが確認されている¹⁴⁾。

② ACE 遺伝子

SHR-SP (脳卒中易発症高血圧自然発症ラット) を用いたゲノムスクリーニングで見い出された QTL (BPSP 1) は ACE 遺伝子近傍であった。さらにヒト ACE 遺伝子はヒト第 17 染色体にマッピングされその intron16 には 287bp の大きさの挿入・欠失 (ID) 多型が確認され

た。この ACE ID 多型の D アレルは、その後多くの成・壮年期疾患の易発症性に関与することが明らかとなった。1992 年には Cambien ら¹⁵⁾が心筋梗塞発症との関与を、Staessen ら (1997)¹⁶⁾が心血管合併症や糖尿病性腎症にする関与を、それぞれ報告している。一方、弧発性アルツハイマー病 (SAD) での ACE 遺伝子多型の検討では逆に挿入をもつ II 型が有意に多いことが Kehoe や Hu らによって示唆されている。O'Donnell ら¹⁷⁾は Framingham 研究において ACE/DD が男性特異的に高血圧リスクを高めることを報告した。本邦人の大規模集団でも同様な結果が確認されており、男性特異的高血圧疾患感受性遺伝子として注目されている¹⁸⁾。

③その他の候補遺伝子

レニン-アンジオテンシン系遺伝子としては上記以外にもレニン遺伝子、アンジオテンシン II 受容体 (AT1, AT2) 遺伝子との関係が検討され、一部の成績で AT1 遺伝子との相関が報告されている。また α アデュシン、Gprotein β3 サブユニットなどが白人の検討で相関が報告されたが α アデュシンはオーストラリアおよび日本の検討では否定的であり、Gprotein β3 サブユニットは日本の検討では否定的であった。その他多くの候補遺伝子が挙げられているが決定的なものはまだ知られていない。

2) 高齢者および成壮年者の高血圧に関与する遺伝子多型の相違

本邦の成壮年男性において明白であった高血圧に対する ACE/DD 多型の関与も、65 歳以上の老年者においては認められなくなり (図 3)、また AGT 遺伝子 M235T 多型の関与も認めていない。同じ日本人でありながら

成壮年者と高齢者では高血圧に対する関与遺伝子が異なること理由については、以下の可能性が考えられる。

1) 高齢者高血圧の病態は動脈硬化を基盤とした高血圧であり、孤発性収縮期血圧が多く、成壮年者と高齢者とは病態そのものが異なり、このため関与する遺伝子も異なる可能性。2) 成壮年者高血圧に関与した遺伝子多型が高血圧の帰結としての脳・心血管疾患により比較的若年で死亡し、特に後期高齢者においては、生物学的に優秀な群のみが生き残り、関与遺伝子が異なるようになった可能性。これらの可能性については、今後高齢者高血圧を対象とした遺伝子多型の関与の詳細が明らかにされる必要があり、検討が進められている。

遺伝薬理学とオーダーメイド医療

ヒトゲノムプロジェクトにより全染色体の塩基配列の詳細が明らかとなると、この遺伝情報をもとにその機能、病態との関係を解明することがポストゲノムの課題である。本邦でもミレニアムプロジェクトにより数万個の SNP (1 塩基多型) の決定と疾患群 DNA の収集が始まっている。数万個の SNP と何百という表現型の相互作用を解明するためのバイオインフォマティクスの技術革新も行われつつある。SNPs (single nucleotide polymorphisms) 解析による遺伝子多型と高齢者疾患との関係がいずれ明らかになると、高齢者の遺伝的背景から最も有効で、副作用の少ない薬剤が選択されるというテーラーメイド医療の時代がいずれ訪れる。これらの研究は端緒についたばかりであり現時点では決定的なものではなく、臨床的に直ちに应用可能というわけではない。しかし多数の SNP 情報に基づき高齢者の体質、環境に応じた生活指導、服薬管理テーラーメイド医療が可能となる日がいつか来るであろう。

文 献

- 1) Morimoto S, Okaishi K, Onishi M, Katsuya T, Yang J, Okuro M, et al.: Deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene as a risk factor for pneumonia in elderly patients. *Am J Med* 2002; 112: 89—94.
- 2) Okaishi K, Morimoto S, Fukuo K, Niinobu T, Hata S, Onishi T, et al.: Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 778—783.
- 3) Sekizawa K, Matsui T, Nakagawa T, Nakayama K, Sasaki H: ACE inhibitors and pneumonia. *Lancet* 1998; 352: 1069.
- 4) Arai T, Yasuda Y, Toshima S, Yoshimi N, Kashiki Y: ACE inhibitors and pneumonia in elderly people. *Lancet* 1998; 352: 1937—1938.
- 5) Teramoto S, Ouchi Y: ACE inhibitors and prevention of aspiration pneumonia in elderly hypertensives. *Lancet* 1999; 353: 843.
- 6) Furuya K, Yamaguchi E, Hirabayashi T, Itoh A, Hizawa N, Ohnuma N, et al.: Angiotensin-I-converting enzyme gene polymorphism and susceptibility to cough. *Lancet* 1994; 343: 354.
- 7) Morice AH, Turley AJ, Linton TK: Human ACE gene polymorphism and distilled water induced cough. *Thorax* 1997; 52: 111—113.
- 8) Butler R: The DD-ACE genotype and cardiovascular disease. *Pharmacogenomics* 2000; 1: 153—167.
- 9) Krushkal J, Ferrell R, Mockrin SC, Turner ST, Sing CF, Boerwinkle E, et al.: Genome-wide linkage analyses of systolic blood pressure using highly discordant siblings. *Circulation* 1999; 99: 1407—1410.
- 10) Sharma P, Fatibene J, Ferraro F, Jia H, Monteith S, Brown C: A genome-wide search for susceptibility loci to human essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 1291—1296.
- 11) Levy D, Destefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavras H, et al.: Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17: Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2000; 36: 477—483.
- 12) 檜垣實男, 勝谷友宏, 荻原俊男: 遺伝疫学: 高血圧 循環器科 2000; 48: 158—162.
- 13) 勝谷友宏, 檜垣實男, 荻原俊男: 高血圧症の病因遺伝子 最新医学 2000; 55: 2437—2442.
- 14) Ishikawa K, Baba S, Katsuya T, Iwai N, Asai T, Fukuda M, et al.: T+31C polymorphisms of angiotensinogen gene and essential hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 281—285.
- 15) Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, et al.: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359 (6396): 641—644.
- 16) Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, et al.: The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997; 15 (12 pt 2): 1572—1592.
- 17) O'Donnell CT, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, et al.: Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 97: 1766—1772.
- 18) Higaki J, Baba S, Katsuya T, Sato N, Ishikawa K, Mannami T, et al.: The deletion allele of angiotensin converting enzyme gene increases the risk of essential hypertension in Japanese males: The Suita Study. *Circulation* 2000; 101: 2060—2065.