

因子を交絡因子とした多重ロジスティック回帰分析を用いた。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理指針(平成16年厚生労働省告示)を遵守する。

C. 研究結果

高齢者脳卒中急性期の血圧上昇はしばしば認められるが、今回の検討において脳内出血、アテローム性脳血栓、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓の4種の脳卒中において各血圧上昇(正常、軽症、中等症、重症高血圧、高血圧緊急症)の出現度合いに差はなかった。一方、上記のStepwise重回帰分析にて脳卒中急性期の血圧上昇に独立有意関与因子は死亡退院(標準化 β : 0.249, $p=0.003$)、高コレステロール血症(β : 0.237, $p=0.006$)、退院時認知症(β : 0.195, $p=0.019$)、高血圧既往(β : 0.165, $p=0.046$)であった。一方、多重ロジスティック回帰分析による死亡退院(20例)に対する独立有意関与因子はJapan coma scale(0-9段階)(OR: 1.58, 95% CI: 1.18-2.12, $p=0.002$)、高血圧緊急症(OR: 10.0, 95% CI: 2.1-47.9, $p=0.004$)、男性(OR: 13.7, 95% CI: 2.1-89.9, $p=0.006$)、入院前寝たきり(OR: 18.9, 95% CI: 1.5-230, $p=0.021$)、両側脳病変(OR: 5.4, 95% CI: 1.1-27.6, $p=0.042$)であった。

D. 考察

死亡退院は入院直後3日間の最高血圧に対する独立有意関与因子の一つとなっており、高血圧緊急症例の36%は死亡退院となっていた。また、高コレステロール血症の割合も血圧上昇とともに直線的に増加し、

高血圧緊急症では53%の例で高コレステロール血症を示した。高コレステロール血症が急性期血圧上昇、特に高血圧緊急症の原因となる機序については今後詳細な検討が必要である。さらに、回復期に認知症を示す例は入院直後に重症高血圧を示す例で最も多く(63%)、より広範な脳機能崩壊例で血圧上昇例が多くなることを示唆したが、高血圧緊急症例では死亡退院の多いことを反映してかその率は比較的低下していた

(43%)。また、脳卒中発症前に高血圧の既往を有する例は急性期重症高血圧例(64%)、急性期中等症高血圧例(56%)と率が高いものの、高血圧緊急症例(33%)では正常血圧例(39%)と変わらず、死亡率の高い急性期高血圧例では特別の昇圧機序により発症していると考えられた。この急性期高血圧緊急症は、上記他の因子と並んで、高齢者脳卒中例における死亡退院に対する独立有意関与因子となっており、予後不良の一因としてあげられる。

E. 結論

高齢者において脳卒中急性期に高血圧緊急症を示す例では、死亡率が36%、退院時認知症に陥る例が43%と、予後はきわめて不良と考えられ、その発症機序の詳細解明が待たれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nomura K, Murai H, Nakahashi T, Mashiba S, Takahashi T, Morimoto S. Outbreak of norovirus gastroenteritis

- in elderly evacuees after the 2007 Noto Peninsula Earthquake in Japan. J Am Geriatr Soc 2008;56:361-362.
- 2) Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Takahashi T, Li Q, Morimoto S, Iwai K, Sumino H, Yamaguchi N, Kanda T. Brain atrophy in a murine model of chronic fatigue syndrome and beneficial effect of Hochu-ekki-to (TJ-41). Neurochem Res 2008;33:1759-1767.
- 3) Iwai K, Takahashi T, Nakahashi T, Nomura K, Atsumi M, Zeng L, Ishigami K, Kanda T, Yamaguchi N, Morimoto S. Immobilization stress inhibits intimal fibromuscular proliferation in the process of arterial remodeling in rats. Hypertens Res 2008;34:977-986.
- 4) Takahashi T, Nomura K, Honda H, Nakahashi T, Inamatsu T, Morimoto S. Association between seroprevalence of human metapneumovirus and C-reactive protein level and apolipoprotein E-4 allele in elderly inpatients in Japan. J Am Geriatr Soc 2008;56:1759-1760.
- 5) Yu F, Chen R, Takahashi T, Sumino H, Morimoto S, Nakahashi T, Iwai K, Matsumoto M, Kanda T. Candesartan improves myocardial damage in obese mice with viral myocarditis and induces cardiac adiponectin. Int J Cardiol 2008;29:414-421.
2. 学会発表
- 1) 森本茂人 老年症候群予防を考慮した降圧薬治療 2008.06 第50回日本老年医学会学術集会、札幌
- 2) 能村幸司、渥美三貴子、中橋 毅、石神慶一郎、村井 裕、曾 理、矢野 浩、土屋 博、岩井邦充、森本茂人 高齢者高血圧例におけるヒトメタニューモウイルス抗体価高値に関する研究 第50回日本老年医学会学術集会、札幌
- 3) 村井 裕、矢野 浩、渥美三貴子、能村幸司、中橋 毅、土屋 博、岩井邦充、森本茂人 2008.06 第50回日本老年医学会学術集会、札幌
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

降圧治療および抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイド治療確立に関する研究

研究分担者 三木哲郎 愛媛大学 医学部加齢制御内科学 教授

研究要旨：アンチエイジングドック（抗加齢ドック）の検診データを通して加齢バイオマーカーを探索する。

A. 研究目的

抗加齢ドックで得られた検診データをもとにアンチエイジングに役立つ加齢のバイオマーカーを見つけること。

B. 研究方法

アンチエイジングドックは開始から順調に受診者数が増加しており平成20年12月現在で1000名を越える受診者があった。これらのうち研究同意を得られた受診者のデータを用いてデータを解析する。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守する。

C. 研究結果

1) 頭部MRI検査における無症候性微小脳出血(CMB:cerebral micro bleeds)

T2スタースタ強調画像で描出される5mm以下のhypo-intensity lesionは微小脳出血(cerebral microbleeds=CMB)を示しており近年注目されている。CMBは症候性脳卒中症例では稀ならず認められるが、特に初発例より再発例で有意に存在率が高いことから、CMB

は脳出血再発の危険因子であると考えられている。一方、虚血性脳卒中でもCMBが存在すること、あるいは健常者（特に高齢者）においてもCMBが散見されることが明らかになっており(Igase M et al)、抗血小板療法の適応などの問題なども含め、その意義の解明は重要な課題である。我々は明らかな脳卒中の既往のない444名（男性161名）で無症候性ラクナ(silent lacunar infarction=SLI)およびCMBについて検討した。脳ドック受診者においてCMBは22名（5%）、SLIは49名（11%）に認めた。CMBの存在する群では存在しない群に比べて年齢及び収縮期血圧が高い傾向があり、CMBの存在を規定する因子をロジスティック回帰分析したところSLIの存在がもっとも有意な説明変数であった。SLI陽性症例には高頻度にCMBが合併していた(表、 $p<0.001$, Chi-square test)。またPVH(periventricular hyperintensity)グレードで見た微小血管病の進行群(grade 2+3)でCMB陽性率が有意に高かったことなどからCMBは高血圧性臓器障害の1つである可能性およびこれによる微小血管病の進展に関与している可能性が示唆された。

2) FORM PWV/ABI検査におけるABI高値の意

義

糖尿病や透析患者などでは足関節部の動脈の石灰化によりマンシットによる圧迫が不十分になるためABIが偽正常あるいは異常高値(ABI>1.3)を取る可能性が指摘されておりASOの精査が行われる。しかしながら健常者におけるABI高値の臨床意義については議論がある。我々は、407人のアンチエイジングドック受診者(平均年齢68±8歳)に対してABIの測定を行った。そのほかの動脈硬化の評価はbaPWV、頸動脈IMT、脂質プロファイルを含む血液検査で行った。内臓脂肪面積および下肢の筋肉量(大腿近位1/3)の測定をCTで評価した。その結果ABI高値(>1.3)の頻度は6.6%であり男性でより高頻度(男性:女性=70.4%:37.4%, P 0.001)であった。ABI高値群(H)ではコントロール群(C)と比較して臍周囲径が高く(H群:86±5cm; C群:82±9cm, P = 0.033)、LDLコレステロールは低値(H群:60±16mg/dl; C群:68±20mg/dl; P = 0.042)、空腹時血糖の高値(H群:112±30mg/dl; C群104±20mg/dl, P = 0.044)であった。頸動脈IMTおよびbaPWVは有意差がなかった。一方ABI高値群では低値群と比べて身長(H群:162±8cm; C群157±8cm, P = 0.002)、体重(H群:64±9kg, C群:56±10kg, P 0.001)と内臓脂肪面積(H群:132±64cm; C群100±64cm, P = 0.012)が有意に高値であった。さらに大腿筋面積がコントロール群より有意に高値であった(H群:133±23cm; C群:109±23cm, P 0.001)。重回帰分析では、女性($\beta = -0.138$, P = 0.019)と体重($\beta = 0.288$, P 0.001)がABIの独立した決定因子であった。しかしながら大腿筋面積を加えたところ大腿筋面積のみがABIの唯一の決定要素であった($\beta = 0.341$, P 0.001)。

結論:大腿筋面積がABIの強い決定因子であることからABI高値は、一般集団においてはアテローム性動脈硬化症のマーカーとはなりえないと考えられる。

3) 大腿筋肉量の相対的な低下と重心動揺

老年者の転倒は骨折や生命予後に重大な影響を与える。一方加齢によるさまざまな疾病に罹患して日常生活が障害された場合、特に大腿部をはじめとして筋肉量が低下することが寝たきりを助長する原因になることは経験上よく知られている。たとえば20歳から80歳の間に骨格筋量は30%程度低下することが知られており老年期における筋萎縮/低下(サルコペニア)は、転倒を含め将来の身体的な機能障害のリスクとなると考えられる。また重心動揺検査は、日本平衡神経科学会により定められた方法により直立時の足圧中心の動きから身体動揺を客観的、数量的に捉える検査で動揺の程度、性質、方向等を測定する。これを用いた重心動揺性は「転倒しやすさ」とも考えられる。本研究では、CT像から計測した大腿筋断面積を指標として、筋萎縮/低下と重心動揺との相関を検討した。さらに筋力の絶対的な低下のみならず、その体重比についても併せて検討した。大腿筋断面積は大腿近位3/1のCT画像から面積として求めた。また重心動揺性の評価は重心動揺グラフィコーダG-5500(アニマ)を用いた。CT画像から計測した大腿筋面積は男性で高値を示し体重と強い相関を示した。また大腿筋面積は加齢にとまって有意に減少した。重心動揺距離/面積は男性で有意に高値であり加齢とともに増加した。大腿筋面積自体は重心動揺距離/面積と相関しなかったが、単位大腿筋面積あたりの体重増加が男性において重心動揺距離/面積と相関した。この相関は年齢/身長調

整後も有意であった。

一方単位大腿脂肪面積あたりの体重は重心動揺と相関しなかった。CT画像から計測した大腿筋面積と脚筋力との相関は検討していないが、一定の精度をもって筋力を反映する指標であると考えられるため今後は脚筋力との相関を検討していく必要がある。さらに大腿筋面積と重心動揺の関係については絶対的な筋力の低下 (Sarcopenia) ではなく、体重に対する相対的な筋力の低下 (Sarcopenic Obesity) が重心動揺の増加、ひいては転倒リスクとして重要であると考えられる。

D. 考察

現在も新規ドック受診者は増加しており、蓄積されたデータで横断研究を進めていく予定である。さらにドックの再検査を希望する受診者も増加しており、今後は縦断研究あるいは介入試験も可能になると考えている。現在検討中の項目として「大腿筋肉量の相対的な低下と重心動揺」「軽度認知機能低下をふくむ認知機能低下を規定する臨床ファクター」「脂質異常症に対する治療と動脈硬化改善作用の検討」「健常者における微小脳出血の存在と脳血管障害、認知機能に関する長期的な予後の検討」など抗加齢ドックを通して得られたデータから今後も老年医学、抗加齢医学に関する知見が得られるものと考えている。

E. 結論

アンチエイジングドック (抗加齢ドック) のデータから加齢バイオマーカーを探索するわれわれのプロジェクトは、寝たきり防止を主とした高齢化社会の医療費抑制の観点から有意義な研究である。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ochi N, Tabara Y, Igase M, Nagai T, Kido T, Miki T, Kohara K. Silent cerebral microbleeds associated with arterial stiffness in an apparently Healthy Subjects. *Hypertens Res.* 2009; in press
- 2) Kohara K, Tabara Y, Tomita H, Nagai T, Igase M, Miki T. Clinical usefulness of the second peak of radial systolic blood pressure for estimation of aortic systolic blood pressure. *J Hum Hypertens.* 2009; in press
- 3) Igase M, Tabara Y, Igase K, Nagai T, Ochi N, Kido T, Nakura J, Sadamoto K, Kohara K, Miki T. Asymptomatic cerebral microbleeds seen in healthy subjects have a strong association with asymptomatic lacunar infarction. *Circ J.* 2009;73:530-533.
- 4) Tabara Y, Igase M, Kido T, Ochi N, Miki T, Kohara K. Composition of lower extremity in relation to a high ankle-brachial index. *J Hypertens.* 2009;27(1):167-73.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

(別添5)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（書籍）

発表者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森本茂人	第1章 老年医学総論 8. 高齢者薬物療法 ②高齢者の薬物処方上の留意点	社団法人 日本老年医学会編	老年医学テキスト（改定第3版）	㈱メジカルビュー社	東京	2008	179-87

研究成果の刊行に関する一覧表（雑誌）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kato N, Miyata T, Tabara Y, Katsuya T, Yamai K, Hamada H, Kamide K, Nakura J, Kohara K, Takeuchi F, Mano H, Yasunami M, Kimura A, Kita Y, Ueshima H, Nakayama T, Soma M, Hata A, Fujioaka A, Kawano Y, Nakao K, Sekine A, Yoshida T, Nakamura Y, Saruta T, Ogihara T, Sugano S, Miki T, Tomoike H.	High-density association study and nominations of susceptible genes for hypertension in the Japanese National Project.	Human Molecular Genetics	17(4)	617-27	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y.	Pulmonary venous flow and risk of cardiovascular disease in essential hypertension.	J Hypertens	26	798-805	2008
河野雄平	循環器病克服 10 年戦略:生活習慣病 対策—高血圧と慢性腎臓病	医療	62(3)	124-9	2008
Kawano Y, Horio T, Matayoshi T, Kamide K.	Masked hypertension: subtypes and target organ damage.	Clin Exp Hypertens	30	289-96	2008
神出計, 河野雄 平, 友池仁暢	高血圧と関連遺伝子	循環器科	63(6)	529-35	2008
Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y.	Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study.	Hypertension	52	652-9	2008
Kawano Y, Sato Y, Yoshinaga K.	A randomized trial of the effect of an angiotensin II receptor blocker SR47436 (irbesartan) on 24-hour blood pressure in patients with essential hypertension.	Hypertens Res	31	1753-63	2008
Yin T, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Osubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Miyata T.	No association between vitamin K epoxide reductase complex subunit 1-like 1 (VKORC1L1) and the variability of warfarin dose requirement in a Japanese patient population.	Thrombosis Research	122	179-84	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
宮田敏行	血栓症とその予防薬に対する遺伝子のかかわり	心臓	41(2)	195-203	2009
宮田茂樹、宮田敏行、嘉田晃子、山本晴子、長東一行	抗血栓薬の抵抗性と遺伝子	分子脳血管病	7(4)	408-17	2008
宮田茂樹、宮田敏行、嘉田晃子、長東一行	アスピリンレジスタンス	BRAIN and NERVE	60(11)	1357-64	2008
Kamide K, Yang J, Matayoshi T, Takiuchi S, Horio T, Yoshii Y, Miwa Y, Yasuda H, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Miyata T, Kawano Y.	Genetic polymorphisms of L-type calcium channel α_{1c} and α_{1d} subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers.	Circ J	in press		2009
Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Miwa Y, Yoshii M, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Tomoike H, Miyata T, Kawano Y.	Association of hypertension and its complications with variations of the xanthine dehydrogenase gene.	Hypertens Res	31(5)	931-40	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yin T, Maekawa K, Kamide K, Saito Y, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Horio T, Takiuchi S, Kawano Y, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Sawada J, Miyata T.	Genetic variations of CYP2C9 in 724 Japanese individuals and their impact on the antihypertensive effects of losartan.	Hypertens Res	31(8)	1549-57	2008
Sugimoto K, Akasaka H, Katsuya T, Node K, Fujisawa T, Shimaoka I, Yasuda O, Ohishi M, Ogihara T, Shimamoto K, Rakugi H.	A Polymorphism Regulates CYP4A11 transcriptional activity and is associated with hypertension in a Japanese population.	Hypertension	52	1142-8	2008
Masuo K, Straznicki NE, Lambert GW, Katsuya T, Sugimoto K, Rakugi H, Socratous F, Hastings J, Lambert EA, Ogihara T, Esler MD.	Leptin-receptor polymorphisms relate to obesity through blunted leptin-mediated sympathetic nerve activation in a Caucasian male population.	Hypertens Res	31	1093-100	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fu Z, Nakayama T, Sato N, Izumi Y, Kasamaki Y, Shindo A, Ohta M, Soma M, Aoi N, Sato M, Ozawa Y, Ma Y.	A haplotype of the CYP4A11 gene associated with essential hypertension in Japanese men.	J Hypertens	26(3)	453-61	2008
Mashimo Y, Suzuki Y, Hatori K, Tabara Y, Miki T, Tokunaga K, Katsuya T, Ogiwara T, Yamada M, Takahashi N, Maikita Y, Nakayama T, Soma M, Hirawa N, Umemura S, Ohkubo T, Imai Y, Hata A.	Association of TNFRSF4 gene polymorphisms with essential hypertension.	J Hypertens	26(5)	902-13	2008
Ueno T, Soma M, Tabara Y, Tokunaga K, Tahira K, Fukuda N, Matsumoto K, Nakayama T, Katsuya T, Ogiwara T, Makita Y, Hata A, Yamada M, Takahashi N, Hirawa N, Umemura S, Miki T.	Association between fatty acid binding protein 3 gene variants and essential hypertension in humans.	Am J Hypertens	21(6)	691-5	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Naganuma T, Nakayama T, Sato N, Fu Z, Soma M, Aoi N, Usami R.	A haplotype-based case-control study examining human extracellular superoxide dismutase gene and essential hypertension.	Hypertens Res	31 (8)	1533-40	2008
Fu Z, Nakayama T, Sato N, Izumi Y, Kasamaki Y, Shindo A, Ohta M, Soma M, Aoi N, Sato M, Matsumoto K, Ozawa Y, Ma Y.	Haplotype-based case-control study of the human CYP4F2 gene and essential hypertension in Japanese subjects.	Hypertens Res.	31 (9)	1719-26	2008
守永友希、土橋卓也、大田祐子、尾中宇蘭	低用量および超低用量降圧利尿薬の有効性と安全性についての検討	血圧	15 (11)	997-1000	2008
Nomura K, Murai H, Nakahashi T, Mashiba S, Takahashi T, Morimoto S.	Outbreak of norovirus gastroenteritis in elderly evacuees after the 2007 Noto Peninsula Earthquake in Japan.	J Am Geriatr Soc	56	361-3	2008
Yu F, Chen R, Takahashi T, Sumino H, Morimoto S, Nakahashi T, Iwai K, Matsumoto M, Kanda T.	Candesartan improves myocardial damage in obese mice with viral myocarditis and induces cardiac adiponectin	Int J Cardiol	129	414-21	2008
Iwai K, Takahashi T, Nakahashi T, Nomura K, Atsumi M, Zeng L, Ishigami K, Kanda T, Yamaguchi N, Morimoto S.	Immobilization stress inhibits intimal fibromuscular proliferation in the process of arterial remodeling in rats.	Hypertens Res	31 (5)	977-86	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takahashi T, Nomura K, Honda H, Nakahashi T, Inamatsu T, Morimoto S.	Association between seroprevalence of human metapneumovirus and C-reactive protein level and apolipoprotein E-ε4 Allele in elderly inpatients in Japan.	J Am Geriatr Soc	56(9)	1758-60	2008
Igase M, Tabara Y, Igase K, Nagai T, Ochi N, Kido T, Nakura J, Sadamoto K, Kohara K, Miki T.	Asymptomatic cerebral microbleeds seen in healthy subjects have a strong association with asymptomatic lacunar infarction.	Circ J	73	530-33	2009
Tabara Y, Igase M, Kido T, Ochi N, Miki T, Kohara K.	Composition of lower extremity in relation to a high ankle-brachial index.	J Hypertens	27(1)	167-73	2009

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

改訂第3版

老年医学テキスト

社団法人日本老年医学会 編

Textbook of Geriatric Medicine



MEDICAL VIEW

2 高齢者の薬物処方上の留意点

KeyPoint

- ▶ 高齢者では薬物による副作用が多発し、高齢者に対してとくに慎重な投与を要する薬物が定められている
- ▶ 高齢者における薬物副作用はしばしば生活動作能の低下、生活の質の低下、さらには老年症候群の増悪、医原性事故につながる
- ▶ 高齢者の処方上の注意点として、3S、すなわち簡単な処方(simple)、半量あるいは1/4量の少量投与(small)、短期間の処方(short)を心がける
- ▶ 在宅後期高齢者においては受け持ち医による一元的な投薬管理、多種職による服薬管理も必要となる

老年病の治療に薬物療法は不可欠である。しかし高齢者における肉体的、精神的加齢変化により、薬物の副作用発現の危険性は増大する。老年医療の臨床に携わる医師にとって、高齢者に対する薬物療法の知識は必須である。本項においては、高齢者の薬物治療の留意点につき述べる。

1 高齢者における薬物副作用易出現性の薬物動態的背景

前項「高齢者の薬物動態と薬力学」の加齢に伴う薬物動態の変化により、とくに多くの薬物の血中担体蛋白であるアルブミン濃度の減少、腎機能低下による薬物代謝・排泄の低下により、遊離薬物濃度は増加し、副作用が出現しやすい。肝代謝型薬物に比べ腎排泄型薬物では血中濃度の過上昇に注意が必要である¹⁾。薬物副作用は後期高齢者では増加し、75歳以上では15%、80歳以上では20%に達する²⁾。

2 老年期疾患の特徴と薬物療法の注意点

老年病の特徴として、①多病性(polypathy)、②非定型的症状・所見(atypy)および不定愁訴の増加、③慢性化しやすい、④病歴聴取が困難、⑤個人差が大きい、などがあげられる。高齢者の多病性のゆえにそれぞれの疾患に対する多種の投薬が行われ、症状が非定型的であり不定愁訴が多いため、対症的投薬が増加しやすい。また慢性疾患が多く、投薬が長期にわたりやすい。さらに個人差が大きく、ある高齢者に有効な投薬・投与量でもほかの高齢者には副作用をもたらす場合もしばしば認められる。副作用が高齢者で多くなることから、日本老年医学会老人医療委員会では「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2005」³⁾を刊行し、高齢者に対してとくに慎重な投与を要する薬物のリスト(表2)をあげ、また老年期各疾患で病態によりとくに慎重な投与を要する薬物のリスト(表3)を示し、注意を喚起している。

表2 高齢者に対してとくに慎重な投与を要する薬物のリスト

系統	薬物(一般名)	商品名	理由, 主な副作用
降圧薬(中枢性交感神経抑制薬)	メチルドパ	アルドメット	徐脈, うつ
	クロニジン	カタプレス	起立性低血圧, 鎮静, めまい
降圧薬(ラウオルフィア)	レセルピン	アポブロン	うつ, インポテンツ, 鎮静, 起立性低血圧
降圧薬(カルシウム拮抗薬)	短時間作用型ニフェジピン	アダラート, セバミット, ヘルラートなど	過降圧, 長期予後悪化
血管拡張薬	イソクスプリン	ズファジラン	より効果の明らかな代替薬あり
強心配糖体	ジゴキシシン(≥0.15mg/日)	ジゴキシシン, ジゴシン	ジギタリス中毒のリスク大
抗不整脈薬	ジソピラミド	リスモダン, ノルベース, カフィール	陰性変力作用による心不全, 抗コリン作用
	アミオダロン	アンカロン	致死的不整脈の誘発, 高齢者での有用性不明
抗血小板薬	チクロピジン	バナルジンなど	顆粒球減少, 血小板減少, 出血傾向, 下痢, 皮疹, 無顆粒球症
睡眠薬(バルピツレート系)	ベントバルピタール	ラボナ	中枢性副作用, 依存性
	アモバルピタール	イソミタール	同上
	バルピタール	バルピタール	同上
	合剤	ベグタミンA, ベグタミンB	中枢性副作用, 抗コリン作用
睡眠薬(ベンゾジアゼピン系)	フルラゼパム	インスミン, ダルメート, ベノジール	過鎮静, 転倒, 抗コリン作用, 筋弛緩作用, 長時間作用
	ハロキサゾラム	ソメリン	同上
	クアゼパム	ドラール	長時間作用型
	トリアゾラム	ハルシオン	健忘症状
抗不安薬(ベンゾジアゼピン系)	クロルジアゼポキsid, ジアゼパムをはじめとするベンゾジアゼピン系抗不安薬	コントロール, バランス, セルシン, セレナミン, センジン, ホリゾンなど	過鎮静, 転倒, 抗コリン作用, 筋弛緩作用, 長時間作用
抗うつ薬	アミトリプチン, イミプラミン, クロミプラミンなどの三環系抗うつ薬	トリプタノール, トフラニール, アナフラニールなど	抗コリン作用, 起立性低血圧, QT延長
	マプロチリン	ルジオミールなど	抗コリン作用
抗精神病薬(フェノチアジン系)	チオリダジン, レボメプロマジン, クロルプロマジンなど	メレリル, ヒルナミン, レボトミン, コントミン, ウインタミンなど	錐体外路症状, 抗コリン作用, 起立性低血圧, 過鎮静, チオリダジンはさらに併用禁忌多剤
抗精神病薬(ブチロフェノン系)	ハロペリドール, チミベロン, プロムベリドール	セレネース, リントン, トロベロン, インプロメンなど	錐体外路症状, 遅発性ジスキネジア
抗精神病薬(ベンズアミド系)	スルピリド, スルトプリド	ドグマチール, アピリット, ミラドール, バルネチールなど	遅発性ジスキネジア, 錐体外路症状
抗パーキンソン病薬	トリヘキシフェニジル	アーテン, トレミン, セドリーナ, ピラミスチンなど	抗コリン作用
抗てんかん薬	フェノバルピタール	フェノバル, ルミナール	中枢性副作用, 転倒
	フェニトイン	アレビアチン, ヒダントール, フェニトインN	同上
麻薬性鎮痛薬(経口)	ベンタゾシン	セゴン, ベンタジ, ベルタジ	中枢性副作用(錯乱, 幻覚)

非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAID)	インドメタシン	インダシム、インテパン	中枢神経症状、消化性潰瘍、腎障害
	COX阻害薬以外の長時間作用型NSAID(常用量)	ボルタレン、ナイキサン、フェルデンなど	消化性潰瘍、腎障害
小腸刺激性下剤	ヒマシ油	ヒマシ油	嘔吐、腹痛
骨格筋弛緩薬	メトカルバモール	ロバキシム	抗コリン作用(口渇、便秘、排尿困難)、鎮静、虚弱
平滑筋弛緩薬	オキシブチニン	ポラキス	抗コリン作用(口渇、便秘、排尿困難)、鎮静、虚弱
腸管鎮痙薬	ブチルスコポラミン	ブスコパン、ブチスコ	抗コリン作用(口渇、便秘、排尿困難)、眼圧上昇、頻脈
	プロバンテリン	プロ・バンサイン	同上
制吐薬	メトクロピラミド	プリンペラン、テルペランなど	遅発性ジスキネジア、錐体外路症状
	ドンペリドン	ナウゼリンなど	錐体外路症状、高プロラクチン血症
男性ホルモン	メチルテストステロン	エナルモン、エナルファ	前立腺癌、前立腺肥大
女性ホルモン	エストロゲン製剤単独	プレマリンなど	子宮癌、乳癌発症率上昇、明らかな心保護作用は確認されていない
甲状腺ホルモン	乾燥甲状腺	チラーヂン、チレオイド	心刺激作用、T3、T4いずれも含む
血糖降下薬(第1世代スルホニル尿素)	クロルプロバミド	アベマイド	低血糖の遷延
	アセトヘキサミド	ジメリン	同上
血糖降下薬(ビグアナイド薬)	メトホルミン	グリコラン、メルピンなど	低血糖、乳酸アシドーシスなど、高齢者では禁忌
	ブホルミン	ジベトスB、ジベトンS	同上
鉄剤	鉄($\geq 300\text{mg}/\text{日}$)	各種	消化器系副作用増加、吸収量の上限
ビタミンD	アルファカルシドール($\geq 1.0\mu\text{g}/\text{日}$)	アルファロール、ワンアルファなど	ビタミンD中毒症

※ジゴキシム、鉄剤、ビタミンDは括弧内の用量の場合

(日本老年医学会編：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2005、より)

表3 高齢者の各疾患の病態によりとくに慎重な投与を要する薬物のリスト（抜粋）

老年期疾患	高齢者で特に慎重な投与を要する薬物	使用禁止理由
【精神神経疾患】		
認知症	バルビツレート系、ベンゾジアゼピン系、三環系抗うつ薬、フェノチアジン系、ブチロフェノン系	認知機能低下の可能性
痙攣	抗うつ薬全般、抗精神薬全般、炭酸リチウム	痙攣閾値の低下
不眠	テオフィリン、メチルフェニデート（リタリン）、モノアミン酸化酵素阻害薬	興奮作用による不眠の増悪
パーキンソン病	ブチロフェノン（セレネース、インプロメン、トロペロンなど） メトクロプラミド（プリンペラン、テルペランなど）	パーキンソン症状の悪化
易転倒性、失神発作	ベンゾジアゼピン、三環系抗うつ薬、 α_1 遮断薬 β 遮断薬	運動失調による転倒、失神の増悪 起立性低湯圧による転倒 徐脈による転倒
【呼吸器疾患】		
COPD	β 遮断薬	気道閉塞の悪化
気管支喘息	β 遮断薬 酸性NSAID（アスピリン、インドメタシン、イブプロフェンなど）	気道閉塞の悪化 喘息発作の誘発
嚥下性肺炎	鎮静薬（セルシンなど）、睡眠薬（ハルシオンなど）、高コリン薬 H_2 遮断薬、プロトンポンプ阻害薬	嚥下反射の低下 胃液による殺菌作用を低下
【循環器疾患】		
高血圧	高Na含有薬剤（アルドイドG、炭酸水素Na、硫酸Na） フェニルプロパノールアミン（ダンリッチ） β 遮断薬 α_1 遮断薬	血圧上昇 血圧上昇 喘息の可能性、一般に用いない 起立性低血圧、一般に用いない
心不全	ジスピラミド（リスモダン、ノルベース、カフィール） 高Na含有薬剤（アルドイドG、炭酸水素Na、硫酸Na） 炭酸リチウム	心不全増悪 心不全増悪 心不全増悪
不整脈	三環系抗うつ薬（トリプタノール、トフラニールなど） チオリダジン（メレリル）	催不整脈作用、QT延長
閉塞性動脈硬化症など 末梢血管疾患	β 遮断薬	末梢血流低下による症状増悪
血栓性疾患 （ワルファリン使用）	血小板凝集抑制薬（プレタール、アンブラーグ、ドルナーなど） NSAID	出血性合併症のリスク増大 出血性合併症のリスク増大
起立性低血圧	α_1 遮断薬、クロルプロマジン、ジピリダモール、三環系抗うつ薬	起立性低血圧の原因、増強
【消化器疾患】		
消化性潰瘍	NSAID（アスピリン>325mg/日）、ワルファリン、血小板凝集抑制薬	出血の増悪

食道静脈瘤	NSAID (アスピリン>325mg/日), ワルファリン, 血小板凝集抑制薬	消化管出血
食道潰瘍	塩化カリウム, テトラサイクリン, ビスホスフォネート	食道内貯留による粘膜障害
逆流性食道炎	カルシウム拮抗薬, β 遮断薬, テオフィリン, 抗コリン薬	下部食道括約筋圧低下
急性胆嚢炎, 急性膵炎	麻薬性鎮痛薬 フロプロピオン (利胆薬: コスパノン) 抗コリン性鎮痙薬 (ブスコパン, プロ・パンサインなど)	Odd括約筋の収縮 振戦, せん妄, 痙攣 口渇, 排尿障害, 便秘, 動悸
便秘	抗コリン薬, 三環系抗うつ薬, 膀胱鎮痙薬, モルヒネ	便秘増悪
【代謝・内分泌疾患】		
糖尿病	β 遮断薬 糖質コルチコイド, サイアザイド系利尿薬 オランザピン, クエチアピン (統合失調症薬)	低血糖症状の隠匿 糖尿病増悪 高血糖昏睡を惹起し, 禁忌
SIADH	SSRI (ルボックス, テプロメール, パキシル)	SIADHの原因, 増強
褐色細胞腫	スルピリド (ドグマチール)	急激な血圧上昇を惹起し, 禁忌
【泌尿器疾患】		
前立腺肥大	抗コリン薬 (ハップフォー, ポラキス, ブラダロンなど) 抗コリン性鎮痙薬 (ブスコパン, プロ・パンサインなど) 三環系抗うつ薬, SNRI抗うつ薬 (トレドミンは禁忌)	排尿困難, 尿閉
過活動性膀胱	抗コリン性鎮痙薬, 三環系抗うつ薬, ベンゾジアゼピン系睡眠薬 抗精神病薬 (フェノチアジン系, ブチルフェノン系) 抗パーキンソン病薬 (アーテン, トレミンなど)	抗コリン作用増強 (口渇, 排尿障害, 便秘, 動悸)
腎機能障害	抗生物質 (アミノ配糖体系, グリコペプチド系) 抗生物質 (フルオロキノロン, セフェム)	腎機能悪化 痙攣, ミオクローヌス
【眼科疾患】		
緑内障	三環系抗うつ薬, 四環系抗うつ薬 (ルジオミールは禁忌) ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬	緑内障増悪 急性狭隅角緑内障に禁忌

(日本老年医学会編: 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2005. を改変, 詳細は同ガイドライン参照)