

odds ratio for decreased amounts of benzodiazepines was 1.11 (95% CI : 0.63, 1.97).

Conclusion : There was an association between increased amounts of benzodiazepines and falling. Hence, it is considered meaningful to pay attention to falling when amounts of benzodiazepines are increased to prevent falling in hospitals.

Key words : benzodiazepines, case-crossover study, accidental falls, aged, administration and dosage

はじめに

転倒は高齢者において死亡や身体障害を持つ原因となり、介護施設入所を促す要因の1つであるとされている¹⁾。国内でも、高齢者にとって寝たきりの原因となる大腿骨近位部骨折について、その受傷原因の78%が「転倒」であるという報告があり²⁾、さらに、一度転倒を経験すると、たとえ受傷しなかったとしてもその後の転倒に対する恐怖心から生活空間と活動範囲を狭めてしまう危険性が高いともいわれている¹⁾³⁾。

転倒のリスクを高める要因には、加齢による筋力低下や転倒の既往、慢性疾患、住環境、および服薬などが知られており¹⁾³⁾、とくに高齢になると、若年者に比べ薬物有害事象の発生が多くなる⁴⁾⁵⁾。服薬すると転倒リスクが高まるとされる薬剤には、副作用として精神神経症状（めまい、ふらつき等）をもつ催眠・鎮静薬および抗不安薬などがある^{6)~8)}。

催眠・鎮静薬や抗不安薬として用いられている薬に、ベンゾジアゼピン系薬がある。ベンゾジアゼピン系薬は、現在不眠症状に対し最も汎用されている薬物のひとつである⁹⁾。ベンゾジアゼピン系薬と転倒との関連については、ベンゾジアゼピン系薬を含む中枢神経系作用薬を数種類併用した場合や服用量が多い場合、また短期作用型ベンゾジアゼピン系薬を服用した場合に転倒リスクがさらに増大するという報告があり^{10)~12)}、治療を続ける中で服用量の増減や薬の変更などさまざまな服用内容の変更があった後、転倒リスクが増大すると考えられる。だが、ベンゾジアゼピン系薬の服用内容の変更と転倒との関連はほとんど調べられていない。

一方、転倒と関連する薬剤が複数併用されてい

る場合に転倒リスクが増大するという報告もあり¹³⁾、転倒と関連する薬剤の服用とベンゾジアゼピン系薬の服用内容の変更との交互作用についても調べる必要があると考えられる。転倒と関連する薬剤としては、服用すると起立性低血圧を引き起こす可能性がある降圧薬がある³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。また、降圧薬の中にはカルシウム拮抗薬など、肝臓にある薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるものがあり、ベンゾジアゼピン系薬もほとんどが同じ機序で代謝されることから、一方の薬剤が他方の代謝を阻害する可能性がある¹⁶⁾¹⁷⁾。したがって、CYP3A4 で代謝されるベンゾジアゼピン系薬と降圧薬を併用することにより薬物動態が変化し、めまいやふらつきなどの副作用が増強され、それによって転倒の危険も高まる可能性が考えられる。

服用内容の変更と転倒の間に関連があるということがわかれば、適切な転倒予防対策を講じることができると考えられる。そこで本研究では、転倒した入院患者の薬剤服用状況を病院内診療情報などから調査し、ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更と転倒との関連について調べることを目的とした。

方 法

1. 研究デザイン

転倒は危険因子が多様で複合的であるので調整が必要な変数が多く、また今回はベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更と転倒についての調査であるため、患者の疾病だけでなく服用した薬剤の種類についても調整する必要がある。そこで本研究では、ケース・クロスオーバーデザイン^{18)~20)}を採用することとした。ケース・クロスオーバーデザインとは、ケースコントロール研究の変法であり²¹⁾、イベントを起こしたケースについて、イ

イベントを起こした時点（ケース期間）およびイベントを起こしていない時点（コントロール期間）をそれぞれケースおよびコントロールとみなし、同一個人内での異なる時点の比較を行うデザインである。このデザインでは、比較を行うケース期間とコントロール期間が同一人物のものであることから、性別や入院時の既往歴など時間によって変化しない変数により生じる交絡は、未知・未測定のものも含め、マッチングを考慮した解析によりすべて調整することができる。また、このデザインでは、特別なコントロール集団を別に設定する必要はなく、イベントを起こしたケースのみの情報を集めればよいため、病院の診療記録等を用いて実施することが可能となる。

2. 対象集団

研究実施機関に入院した65歳以上の者のうち、病院内インシデントレポートにより転倒が報告された患者の診療情報から、研究対象となる転倒事例を把握することとした。本研究での転倒の定義は、研究実施機関で用いられている定義に基づき、「歩行や動作時につまずいたり滑ったりして床、地面に手や臀部など身体の一部が接触した場合、何らかの外力によるものや自転車などの乗り物での事故の場合は除く」という転倒の定義にあてはまるもののうち、医療者がインシデントとして報告したもの（意識障害が先行した事例を除く）とした。研究対象期間は平成20年4月から平成21年11月までとし、その間の全転倒ケースを対象とした。ベンゾジアゼピン系薬の血中濃度の半減期が6時間以内から30時間以上であることや²²⁾、高齢者においては薬物の代謝速度が遅くなることなどから、専門家の意見を参考に、転倒発生の2日前から転倒発生の3日前の間の服用内容までは当日の転倒に影響を及ぼすと考えて、ケース期間、コントロール期間はそれぞれ3日間と設定した。1ケース期間に対しコントロール期間を複数とると推定値の精度が高くなる¹⁸⁾²³⁾ことや、ケース期間から離れた時点になるほど、時間によって変化する要因の影響を受けやすいと考えられることから、図1に示したように、ケース期間は転倒した日の1~3日前、コントロール期間は転倒した日

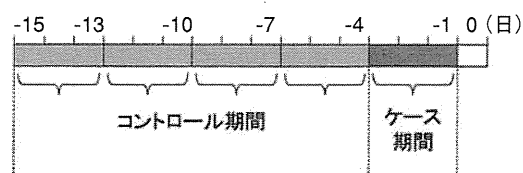


図1 ケース期間、コントロール期間の設定

の4~6日前、7~9日前、10~12日前、13~15日前とした。転倒当日の服用量は転倒が発生した時刻に左右されるため、ケース期間に含めないこととした。

入院当日や外泊中の服薬状況、転倒発生については、病院の診療記録の情報のみでは把握しきれない可能性があるため、入院当日を含む期間と外泊が1日以上ある期間については除外することとした。また、診療情報が情報管理室から持ち出されている場合など、診療情報を閲覧できず情報収集できなかった日が1日以上ある期間についても除外することとした。さらに、ケース期間と同様、コントロール期間についてももし1日後に転倒した場合にはケース期間として把握可能でなければならないので、1日後に外泊している、もしくは診療情報が閲覧できないコントロール期間についても除外した。以上の理由にあてはまる期間を除外した上で、コントロール期間のうち少なくとも1つの期間の情報と、ケース期間の情報が得られる転倒事例をもつ患者を、研究対象に含むこととした。同一患者の2回目以降の転倒については、前回の転倒が発生した次の日以降の情報から、コントロール期間のうち少なくとも1つの期間の情報と、ケース期間の情報が得られる事例は、研究対象に含めることとした。

対象集団の情報収集については、京都大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の承認を得た（受付番号：第E777号 承認日：平成21年11月10日）のち、研究実施機関からの了承を得て行った。研究実施機関のインシデントレポートと診療情報から解析用に患者情報を抽出する際は、個人が識別できる情報は抽出しないこととし、インシデントレポートの閲覧の手順等については京都大学医学部附属病院医療安全管理室の確認を受けた。

3. 収集データ

研究実施機関である京都大学医学部附属病院に保管されているインシデントレポートから、個々の研究対象者について、対象者のID、転倒発生日時の情報を収集した。次に、インシデントレポートから抽出した情報と診療情報とを照合し、個々の対象者の転倒15日前から転倒前日までの診療情報から、対象者の性別、年齢、診療科のデータを収集した。また、服用したベンゾジアゼピン系薬の商品名、用量（1日量）、服用した降圧薬の商品名、転倒リスクスコアの点数、手術の有無、外泊の有無のデータについては1日ごとに収集した。転倒リスクスコアは研究実施機関で用いられている転倒アセスメントツールである。このスコアは付録（p.20）に示す17項目からなり、各項目を1点としその合計点（0～17点）で採点する。その点数から転倒危険度（1～3で悪化）が決定され、各危険度に合わせた転倒予防介入がなされている。薬の情報については服薬指示簿を閲覧し、対象者が実際に服用した薬剤を確認した。

4. 統計解析の方法

1) 服用内容変更の定義

①ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更、②ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更と降圧薬服用との交互作用、③ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更とCYP3A4で代謝される降圧薬服用との交互作用について、転倒との関連を調べる解析を行うこととした。ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更とCYP3A4で代謝される降圧薬服用との交互作用についての解析では、降圧薬によってベンゾジアゼピン系薬の代謝が阻害されることと転倒との間に関連があるかを調べるので、CYP3A4で代謝される降圧薬を併用している者と、その他の降圧薬を併用している者とを区別することとした。

服用内容の変更については、ベンゾジアゼピン系薬の1日服用量から、服用量の増量、服用量の減量、その他の変更の3つのパターンに分類した。「その他の変更」とは、ベンゾジアゼピン系薬を2剤以上併用しており、増量と減量が同日に生じた場合である。また、1期間内に複数の服用変更が

表1 対象者背景

		N = 347
年 齢	65歳以上～75歳未満	162 (46.7%)
	75歳以上～85歳未満	158 (45.5%)
	85歳以上	27 (7.8%)
性 別	男性	201 (57.9%)
	女性	146 (42.1%)
同一患者の 転倒回数	1回	288 (83.0%)
	2回	45 (13.0%)
	3回	12 (3.4%)
	4回	2 (0.6%)

あった場合は、より転倒発生に近い時期（ケース期間の場合は転倒発生1日前と2日前）の服用内容変更を優先するものとした。1期間中ベンゾジアゼピン系薬の服用内容に変更がなく、一定量を服用している場合は、「ベンゾジアゼピン系薬の変更なし」と定義し、ベンゾジアゼピン系薬を全く服用していない期間と区別することとした。

2) 統計解析

患者を層とする条件付きロジスティック回帰モデルを用いて上記に定義した服薬内容の変更と転倒との関連を評価した。ケース・クロスオーバー研究では、転倒と関連する要因のうち、患者の病態の変化など、ケース期間とコントロール期間の間で値が変わる要因については調整する必要がある。そこで今回の解析では、時間によって変化する要因として手術の有無と転倒危険度を用いた。手術については、期間中に手術を受けていれば「手術あり」とした。転倒危険度については、転倒発生に最も近い日（ケース期間の場合は転倒発生1日前、コントロール期間は最終日）の危険度を用いることとし、転倒危険度が1の場合に対する転倒危険度=2、転倒危険度=3のオッズ比を推定することとした。

ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更についての解析では、転倒危険度、手術の有無を調整する変数とした。ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更と降圧薬服用との交互作用についての解析では、転倒危険度、手術の有無以外に降圧薬服用の

表 2 各薬剤の服用日数

		N=5115 人日
ベンゾジアゼピン系薬	催眠・鎮静薬 (短期作用型)	1120 (21.9%)
	催眠・鎮静薬 (中期作用型)	333 (6.5%)
	催眠・鎮静薬 (長期作用型)	13 (0.3%)
	抗不安薬 (短期作用型)	424 (8.3%)
	抗不安薬 (中期作用型)	248 (4.8%)
	抗不安薬 (長期作用型)	65 (1.3%)
	抗不安薬 (超長期作用型)	45 (0.9%)
降圧薬	カルシウム拮抗薬	1530 (29.9%)
	β 遮断薬	737 (14.4%)
	利尿薬	1291 (25.2%)
	ACE 阻害薬	380 (7.4%)
	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	1229 (24.0%)
	交感神経抑制薬	140 (2.7%)

有無も追加し、ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更の有無と降圧薬の服用の有無の交互作用項を評価することとした。降圧薬服用については、ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更との交互作用を調べるので、期間中毎日降圧薬を服用している場合に「服用あり」とすることとした。ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更と CYP3A4 で代謝される降圧薬服用との交互作用についての解析では、転倒危険度、手術の有無以外に CYP3A4 で代謝される降圧薬の服用の有無を追加し、ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更の有無と CYP3A4 で代謝される降圧薬の服用の有無の交互作用項を評価することとした。CYP3A4 で代謝される降圧薬服用については、降圧薬服用の定義と同様、期間中毎日服用している場合に「服用あり」とした。

結 果

1. 解析対象集団

研究対象期間中に転倒を引き起こした 65 歳以上の患者は 523 名 (転倒件数 730 件) であった。そのうち、インシデントレポートと病院内診療情報とで情報の不一致が見られた事例 (8 件)、ケース期間とコントロール期間両方の情報が手に入らない、入院後 7 日以内の転倒事例 (260 件)、ケー

ス期間もしくは全コントロール期間の診療情報が得られない事例 (35 件)、1 日後に転倒が把握可能なコントロール期間がない事例 (2 件)、その他の変更が生じている期間 (18 期間) を除外するとケース期間もしくは全コントロール期間のデータがなくなる事例 (3 件) を除き、解析対象集団は 347 名 (422 件) となった。

解析対象集団の背景要因は表 1 のとおりである。65 歳から 85 歳の対象者が全体の約 90% を占めており、男女比はおおよそ 6 対 4 であった。同一患者の転倒回数については、研究対象期間中転倒が 1 回のみを対象者が全体の約 80% であり、最大で 4 回転倒している症例もみられた。各薬剤の服用日数については表 2 に示した。ベンゾジアゼピン系薬では、催眠・鎮静薬、抗不安薬ともに短期作用型の薬が多く服用されていた。降圧薬では、カルシウム拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬が多く服用されていた。

2. ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更と転倒発生との関連

各評価項目の発生頻度を表 3 に、解析結果を表 4 に示した。ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更は、増量、減量ともにおおよそ 5~9% の頻度で生じた。ベンゾジアゼピン系薬服用内容変更と降圧薬服用が同時に生じる頻度は 2~5% と小さく、

表 3 評価項目の頻度

		N = 1705 期間	
		ケース N = 422 期間	コントロール N = 1283 期間
ベンゾジアゼピン系薬増量		50 (11.8%)	97 (7.6%)
内訳	新規の服用	29 (6.8%)	59 (4.6%)
	服用中からの増量	21 (5.0%)	38 (3.0%)
ベンゾジアゼピン系薬減量		29 (6.9%)	105 (8.2%)
内訳	服用中止	12 (2.9%)	61 (4.8%)
	減量後も服用継続	17 (4.0%)	44 (3.4%)
ベンゾジアゼピン系薬変更なし		94 (22.3%)	307 (23.9%)
転倒危険度	1	49 (11.6%)	154 (12.0%)
	2	93 (22.0%)	312 (24.3%)
	3	280 (66.4%)	817 (63.7%)
手術		19 (4.5%)	66 (5.1%)
降圧薬服用		212 (50.2%)	646 (50.4%)
降圧薬服用・ベンゾジアゼピン系薬増量		22 (5.2%)	41 (3.2%)
降圧薬服用・ベンゾジアゼピン系薬減量		11 (2.6%)	38 (3.0%)
降圧薬服用・ベンゾジアゼピン系薬変更なし		51 (12.1%)	180 (14.0%)
降圧薬 MC 服用		139 (32.9%)	412 (32.1%)
降圧薬 MC 服用・ベンゾジアゼピン系薬増量		17 (4.0%)	33 (2.6%)
降圧薬 MC 服用・ベンゾジアゼピン系薬減量		5 (1.2%)	25 (1.9%)
降圧薬 MC 服用・ベンゾジアゼピン系薬変更なし		33 (7.8%)	121 (9.4%)
降圧薬 NC 服用		73 (17.3%)	234 (18.2%)

MC : CYP3A4 で代謝される薬

NC : CYP3A4 で代謝されない薬

ベンゾジアゼピン系薬服用内容変更と CYP3A4 で代謝される降圧薬服用が同時に生じる頻度も 1~4% と小さいものであった。

ベンゾジアゼピン系薬の増量については、解析の結果、オッズ比の推定値が 2.02 (95% 信頼区間 (Confidence Interval : CI) : 1.15-3.56) であった。それに対し、ベンゾジアゼピン系薬の減量についてはオッズ比の推定値が 1.11 (95% CI : 0.63-1.97) となり、ベンゾジアゼピン系薬の増量とは異なる結果となった。また、ベンゾジアゼピン系薬の変更なしの場合、オッズ比の推定値は 1.17 (95% CI : 0.66-2.07) となった。単変量解析でも同様の結果となった。

ベンゾジアゼピン系薬の増量、減量と降圧薬服用との交互作用については、オッズ比の推定値は

0.89 (95% CI : 0.33-2.41), 0.93 (95% CI : 0.31-2.77) となり、増量、減量ともにはほぼ変わらない結果となった。

ベンゾジアゼピン系薬の増量、減量と CYP3A4 で代謝される降圧薬服用との交互作用については、オッズ比の推定値は 0.64 (95% CI : 0.22-1.86), 0.52 (95% CI : 0.15-1.84) と小さい値になった。

手術と転倒との関連については、単変量解析でオッズ比の推定値が 0.70 (95% CI : 0.41-1.19), ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更についての解析で 0.70 (95% CI : 0.41-1.20) であった。転倒危険度と転倒との関連については、単変量解析にて、転倒危険度が 3 の場合のオッズ比の推定値が 1.64 (95% CI : 1.02-2.66) であったが、ベン

表 4 転倒との関連

	オッズ比	95% CI	P 値
単変量解析			
ベンゾジアゼピン系薬増量	1.78	1.17-2.71	0.01
ベンゾジアゼピン系薬減量	0.81	0.51-1.29	0.38
ベンゾジアゼピン系薬変更なし	0.90	0.58-1.37	0.60
転倒危険度=2	0.70	0.45-1.09	0.11
転倒危険度=3	1.64	1.02-2.66	0.04
手術あり	0.70	0.41-1.19	0.19
降圧薬服用あり	1.07	0.63-1.83	0.81
降圧薬 MC 服用あり	1.17	1.65-2.10	0.61
降圧薬 NC 服用あり	0.93	0.52-1.65	0.81
ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更についての解析			
ベンゾジアゼピン系薬増量	2.02	1.15-3.56	0.01
ベンゾジアゼピン系薬減量	1.11	0.63-1.97	0.72
ベンゾジアゼピン系薬変更なし	1.17	0.66-2.07	0.58
転倒危険度=2	0.91	0.46-1.78	0.78
転倒危険度=3	1.47	0.71-3.05	0.30
手術あり	0.70	0.41-1.20	0.19
ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更と降圧薬服用との交互作用についての解析			
ベンゾジアゼピン系薬増量	2.15	1.03-4.51	0.04
ベンゾジアゼピン系薬減量	1.16	0.57-2.37	0.68
ベンゾジアゼピン系薬変更なし	1.44	0.66-3.16	0.36
転倒危険度=2	0.89	0.45-1.75	0.74
転倒危険度=3	1.43	0.68-2.96	0.34
手術あり	0.70	0.40-1.22	0.21
降圧薬服用あり	1.06	0.56-2.02	0.85
降圧薬服用・ベンゾジアゼピン系薬増量	0.89	0.33-2.41	0.82
降圧薬服用・ベンゾジアゼピン系薬減量	0.93	0.31-2.77	0.90
降圧薬服用・ベンゾジアゼピン系薬変更なし	0.69	0.26-1.83	0.46
ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更と CYP3A4 で代謝される降圧薬服用との交互作用についての解析			
ベンゾジアゼピン系薬増量	2.30	1.17-4.54	0.02
ベンゾジアゼピン系薬減量	1.31	0.69-2.50	0.40
ベンゾジアゼピン系薬変更なし	1.48	0.75-2.95	0.26
転倒危険度=2	0.90	0.46-1.77	0.77
転倒危険度=3	1.47	0.70-3.05	0.31
手術あり	0.70	0.40-1.23	0.21
降圧薬 MC 服用あり	1.38	0.64-3.00	0.42
降圧薬 MC 服用・ベンゾジアゼピン系薬増量	0.64	0.22-1.86	0.41
降圧薬 MC 服用・ベンゾジアゼピン系薬減量	0.52	0.15-1.84	0.31
降圧薬 MC 服用・ベンゾジアゼピン系薬変更なし	0.50	0.18-1.38	0.18
降圧薬 NC 服用あり	0.93	0.48-1.79	0.83

MC : CYP3A4 で代謝される薬

NC : CYP3A4 で代謝されない薬

ゾジアゼピン系薬の服用内容変更についての解析では、オッズ比の推定値は1.47 (95% CI: 0.71-3.05)であった。また、転倒危険度が2の場合のオッズ比の推定値は、単変量解析で0.70 (95% CI: 0.45-1.09)、ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更についての解析で0.91 (95% CI: 0.46-1.78)となった。

考 察

1. ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更と転倒との関連

ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更についての解析の結果から、ベンゾジアゼピン系薬の増量と転倒との間に有意な関連が認められた。既知の転倒のリスク要因を要約した指標である転倒危険度や手術の有無で調整した解析でも一貫して有意な関連が認められ、ベンゾジアゼピン系薬の服用量の増量は既知のリスク要因とは独立したリスク要因であると考えられる。また、感度解析として、ベンゾジアゼピン系薬の増量を「新規の服用」と「服用中からの増量」に分けて同様の解析を行った結果、新規の服用と転倒との関連についてはオッズ比の推定値が2.06 (95% CI: 1.10-3.83)、服用中からの増量と転倒との関連についてはオッズ比の推定値が3.17 (95% CI: 1.30-7.65)となり、両方ともに転倒との関連が示唆された。これらの結果は、既存の抗不安薬や睡眠導入剤の新規使用と転倒との関連があるという報告¹⁵⁾や、ベンゾジアゼピン系薬の服用量が多いほど転倒のリスクが高まるという報告¹¹⁾とも一致する。今回の解析結果から、ベンゾジアゼピン系薬の服用量が増量した日からしばらくの間は転倒リスクが高まると考えられるため、高齢者に対しこの時期に転倒予防対策を普段より重点的に行うことで、転倒発生を減らすことができる可能性がある。

ベンゾジアゼピン系薬の減量と転倒との関連については、ほとんどないという結果が得られた。不眠と転倒との関連については、ベンゾジアゼピン系薬の服用の有無にかかわらず不眠と転倒との関連があるという報告²⁴⁾や、催眠・鎮静薬を服用していない不眠患者は転倒リスクが高くなるとい

う報告²⁵⁾がある。しかし、診療情報に記載されていた減量の動機のひとつが、日中傾眠傾向にある、ふらつきが強い、および不眠症状がないなどの理由で薬は必要ないとの訴えが患者からあったからであり、日中の傾眠傾向やふらつきを防ぐために、もしくは不眠症状がないことを理由に服用量を減量する傾向にあるためであることが考えられる。

ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更と降圧薬服用との交互作用についての解析、ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更とCYP3A4で代謝される降圧薬服用との交互作用についての解析では、降圧薬服用とベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更との交互作用について、いずれの交互作用項も転倒との関連がみられなかった。また、降圧薬の新規使用と転倒との関連があるというケース・クロスオーバーデザインでの研究報告¹⁵⁾があるが、今回の研究結果からは降圧薬の服用と転倒との関連もみられなかった。これは、本研究の対象となった入院患者には、降圧薬を常用している者が多く、結果としてケース期間とコントロール期間との間で降圧薬の服用状況にほとんど違いが生じなかったためと考えられる。

手術と転倒との関連については、いずれの解析でもオッズ比の推定値は約0.7と小さいものとなった。手術当日からしばらくの間は行動が制限されることが多く、転倒を引き起こす状況になりにくいためと考えられる。

転倒危険度は、研究実施機関内の転倒転落事故防止委員会にて転倒アセスメントツールとしての性能が評価され²⁶⁾²⁷⁾、研究実施機関における転倒・転落対策介入の指標として用いられている。転倒危険度2の場合、いずれの解析においても転倒との有意な関連はみられなかった。それに対し、転倒危険度3の場合は、単変量解析においてオッズ比の推定値が1.64 (95% CI: 1.02-2.66)となり、転倒との関連が示唆された。多変量解析においても、95%信頼区間が1を含むものの、オッズ比の推定値は約1.5となり、単変量解析と同様に転倒との関連がうかがえる。したがって、ケース期間、つまり転倒発生直前のリスクが高い時期に高い転

倒危険度の評価がされているということになるので、転倒リスクスコアから算出される転倒危険度は的確な転倒アセスメントツールになっていると考えられる。

2. 本研究の限界

ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更と降圧薬服用との交互作用についての解析、ベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更とCYP3A4で代謝される降圧薬服用との交互作用についての解析については、検出力が低い交互作用検定を行わなければならなかったこともあり、転倒との関連について解釈することが難しい結果となった。これは服用内容変更と転倒との関連を検討した先行研究がなく、服薬内容変更の頻度などの情報が得られなかったためである。

また本研究では、ケース期間、コントロール期間の設定上入院7日目以内に転倒を引き起こした患者を解析対象集団から除かなければならなかった。だが、解析対象集団の年齢、性別、診療科の分布は、入院7日目以内に転倒を引き起こした患者を含む65歳以上の転倒患者集団の分布とほぼ似たものであった。このことから、入院7日目以内に転倒を引き起こした患者を解析対象集団から除いたことによる偏りはないと考えられる。

結 論

本研究では、転倒を引き起こした65歳以上の入院患者を対象に、転倒発生の1~3日前と4~15日前のベンゾジアゼピン系薬の服用内容変更状況を比較した。ベンゾジアゼピン系薬の服用量が増加することで、転倒発生のリスクが高まる可能性が示唆されたことから、転倒予防の一環として、ベンゾジアゼピン系薬が増量される際、転倒予防に注意を払う意義がある。

謝辞

本研究を実施するにあたり多くのご助言をいただきました。京都大学医学部附属病院院内転倒転落事故防止委員会の皆様、京都大学医療統計の野間久史先生、京都大学大学院医学研究科 EBM 研究センターの上嶋健治先生、保野慎治先生に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J Am Geriatr Soc.* 2001 ; 49 : 664-72.
- 2) Hagino H, Sakamoto K, Harada A, et al. : Committee on Osteoporosis of The Japanese Orthopaedic Association. Nationwide one-decade survey of hip fractures in Japan. *J Orthop Sci.* 2010 ; 15 : 737-45.
- 3) 鈴木隆雄. 転倒の疫学. *日本老年医学会雑誌.* 2003 ; 40 : 85-94.
- 4) Offerhaus L. Drugs for the elderly. Second edition. *WHO Reg Publ Eur Ser.* 1997 ; 71 : 1-145.
- 5) 秋下雅弘. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン. *日本老年医学会雑誌.* 2007 ; 44 : 31-4.
- 6) Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults : results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003 ; 163 : 2716-24.
- 7) 今井博久, Beers MH, Fick DM, 庭田聖子, 大滝康一. 高齢患者における不適切な薬剤処方基準—Beers Criteria の日本版の開発. *日本医師会雑誌.* 2008 ; 137 : 84-91.
- 8) Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people : a systematic review and meta-analysis : I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc.* 1999 ; 47 : 30-9.
- 9) 清水徹男. 高齢者の睡眠障害. *老年精神医学雑誌.* 2008 ; 19 : 540-8.
- 10) Weiner DK, Hanlon JT, Studenski SA. Effects of central nervous system polypharmacy on falls liability in community-dwelling elderly. *Gerontology.* 1998 ; 44 : 217-21.
- 11) Herings RM, Stricker BH, deBoer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med.* 1995 ; 155 : 1801-7.
- 12) Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, Manzoli N, Zuliani G, Fellin R. Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population : the GIFA study. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell' Anziano. *J Clin Epidemiol.* 2000 ; 12 : 1222-9.
- 13) Ziere G, Dieleman JP, Hofman A, Pols HAP, van der Cammen TJ, Stricker BH. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 ; 61 : 218-23.
- 14) 飛松好子. 転倒の原因となりやすい疾患の診断と薬剤. *日本医師会雑誌.* 2009 ; 137 : 2267-70.
- 15) Shuto H, Imakyure O, Matsumoto J, et al. Medication use as a risk factor for inpatient falls in an acute

- care hospital : a case-crossover study. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 ; **69** : 535-42.
- 16) Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Diltiazem enhances the effects of triazolam by inhibiting its metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1996 ; **59** : 369-75.
- 17) Kosuge K, Nishimoto M, Kimura M, Umemura K, Nakashima M, Ohashi K. Enhanced effect of triazolam with diltiazem. *Br J Clin Pharmacol.* 1997 ; **43** : 367-72.
- 18) Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? *Annu Rev Public Health.* 2000 ; **21** : 193-221.
- 19) Donnan PT, Wang J. The case-crossover and case-time-control designs in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001 ; **10** : 259-62.
- 20) Nitta H, Yamazaki S, Omori T, Sato T. An introduction to epidemiologic and statistical methods useful in environmental epidemiology. *J Epidemiol.* 2010 ; **20** : 177-84.
- 21) Rothman KJ, Greenland S, Timothy LL. Case-Control Studies. In : *Modern Epidemiology*, 3rd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007 : 111-27.
- 22) 高久史磨, 矢崎義雄, 関頭, 北原光男, 上野文昭, 越前宏俊(編). *治療薬マニュアル 2007*. 医学書院. 2007 : 137-174.
- 23) Mittleman MA, Maclure M, Robins JM. Control sampling strategies for case-crossover studies : an assessment of relative efficiency. *Am J Epidemiol.* 1995 ; **142** : 91-8.
- 24) Stone KL, Ancoli-Israel S, Blackwell T, et al. Actigraphy-measured sleep characteristics and risk of falls in older woman. *Arch Intern Med.* 2008 ; **168** : 1768-75.
- 25) Avidan AY, Fries BE, James ML, Szafara KL, Wright GT, Chervin RD. Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2005 ; **53** : 955-62.
- 26) 森本剛, 雛田知子, 長尾能雅, 坪山直生. 大学病院における転倒・転落事故の疫学と病棟リスクスコアの開発. *医療の質・安全学会誌*. 2007 ; **2** : 18-24.
- 27) 森本剛, 雛田知子, 長尾能雅, 坪山直生. 臨床疫学的手法を用いて進める院内転倒・転落対策. *日本骨粗鬆症学会雑誌*. 2008 ; **16** : 531-3.

付録 転倒リスクスコア項目

- ・ 75 歳以上
- ・ 半年以内に転倒転落
- ・ 視覚・聴覚障害か疼痛
- ・ ふらつき, めまい
- ・ 筋力低下, 骨関節の異常
- ・ 麻痺, しびれ
- ・ 車いす, 杖, 歩行器を使用
- ・ 移動に介助か見守り必要
- ・ 見当識障害
- ・ 判断力の低下
- ・ 理解力の低下
- ・ 記憶力の低下
- ・ 尿・便失禁
- ・ 下痢
- ・ 頻尿
- ・ 夜間排泄
- ・ 緊急入院

転倒リスクスコアは上記の 17 項目からなり, 各項目を 1 点としその合計点 (0~17 点) で採点する. その点数から転倒危険度 (1~3 で悪化) が決定され, 各危険度に合わせた転倒予防介入がなされる.

- 転倒危険度Ⅰ : 0~2 点
- 転倒危険度Ⅱ : 3~4 点
- 転倒危険度Ⅲ : 5 点以上

〔投稿受付 : 2011 年 4 月 1 日〕
 〔第 2 稿受付 : 2011 年 7 月 1 日〕
 〔掲載決定 : 2011 年 7 月 6 日〕

