

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

「高齢入院患者の薬物有害事象とその危険因子に関する研究」

研究代表者 秋下雅弘 東京大学大学院医学系研究科加齢医学 教授

研究要旨：高齢入院患者における薬物有害事象の実態と危険因子を明らかにするため、5つの大学病院老年科における入院患者の実態調査を行った。平成26年3月31日現在で調査対象となった患者は5大学総計で700名（平均年齢81.5歳、男性46.1%）であった。薬物有害事象の頻度は全体で14.7%であった。頻度が高かった薬物有害事象は、意識障害（9.6%）、低血糖（9.6%）、肝機能障害（5.8%）、電解質異常（7.7%）、ふらつき・転倒（5.8%）、低血圧（4.8%）の順であった。さらに登録症例数を増やして危険因子を抽出するとともに、CGA、老年症候群、介護状況についても解析検討する予定である。

分担研究者：

荒井啓行・東北大学加齢医学研究所 脳科学研究部門・老年医学研究分野 教授

神崎恒一・杏林大学医学部 高齢医学 教授

鈴木裕介・名古屋大学大学院医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学 准教授

楽木宏実・大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学 教授

小島太郎・東京大学医学部附属病院老年病科 助教

A. 研究目的

高齢者では薬物が原因と思われる体調不良、入院が多く、急性期病院の入院症例で65歳以上の6～15%に薬物有害作用(ADR)を認めており、60歳未満に比べて1.5倍～2.0倍の出現率がある(鳥羽ら、日老医誌 1999)。長期入院とも関連しており、これまでの国内の高齢入院患者における検討結果ではADRの頻度は病院により6.3～15.8%であった(Arai H, et al. Geriatr Gerontol Int 2005)。海外の報告では薬物起因性疾患のうち25%以上が注意により回避可能であったことが報告されており(Gurwitz JH, JAMA. 2003)、治療のみならずその後の予防も大変重要である。前述の報告において、これまで高齢者のADRの危険因子として疾患数や老年症候群の数など治療対象となる病態の多さのみならず、多剤併用や薬剤数の増加など処方のある方にも関連があることを報告してきた。しかしながら、どのような薬剤の処方によりどのような薬物有害事象が増加するかについては報告が極めて少ない。さらに高齢者では身体機能障害や認

知機能障害、介護の必要度など属性が異なる集団を扱っており、高齢者における ADR の頻度や処方される薬剤の傾向を考える上では、高齢者総合機能評価（Comprehensive Geriatric Assessment; CGA）を評価に入れた研究が必要となる。

本研究ではこれらを検討すべく、5つの大学病院老年病科の入院患者における ADR と関連する因子につき、高齢者総合機能評価や老年症候群、介護状況を含めた包括的な検討を行うこととした。初年度の進捗につき報告する。

B. 研究方法

2013年4月～2014年3月の期間に5つの大学病院（杏林大学 高齢医学科、名古屋大学 老年内科、東北大学 老年科、大阪大学 老年・高血圧内科、東京大学 老年病科）に入院した高齢入院患者の入院時あるいは入院中に認められた ADR について調査を行った。登録基準は65歳以上の高齢男女で、各患者における年齢、性別、薬剤数、ADRの有無、について調査を行った。ADRが認められた場合には誘因となった被疑薬も調査した。予定された短期入院については原則として除外した。本研究では高齢者総合機能評価や老年症候群の有無についても各患者において調査を行っているが、現在データの収集を遂行している段階であるため今回の中間報告では除外した。

（倫理面への配慮）各大学の倫理委員会あるいは治験審査委員会による承認の上、必要に応じて本人または介護者による書面での同意を得て行った。

C. 研究結果

調査を行った全患者は700名で平均年齢は81.5歳（男性46.1%）で大学別では以下の通りであった：A大学102名、B大学115名、C大学117名、D大学105名、E大学261名で、表1の通り男性が約40%で平均年齢はいずれの施設も75歳以上であった。

表1.5 大学老年病科の入院患者の属性と ADR

	N (男性:%)	年齢±SD	薬剤数±SD	有害事象
A大学	102 (45.1%)	75.2±9.0	8.4±4.7	18.6%
B大学	115 (40.9%)	79.2±7.7	7.1±3.9	18.3%
C大学	117 (41.9%)	83.8±7.0	7.0±4.3	21.4%
D大学	105 (39.0%)	86.4±5.6	6.5±4.7	8.6%
E大学	261 (44.8%)	82.1±6.6	6.3±3.6	11.5%

内服中の薬剤数は 6.3~8.4 剤で、ADR の症例頻度は全体では 14.7% (104 名) で大学別では A 大学~E 大学まで順に、18.6% (19 名)、18.3% (21 名)、21.4% (25 名)、8.6% (9 名)、11.5% (30 名) であった。

次に ADR を認めた 102 名について、その内訳を示すと、意識障害 (9.6%)、低血糖(9.6%)、肝機能障害(5.8%)、電解質異常 (7.7%)、ふらつき・転倒 (5.8%)、低血圧 (4.8%)の順で多かった。さらに症例を登録しつつ CGA や老年症候群、介護状況につき検討することとしている。

表 2. 薬物有害事象の内容

精神神経系の異常		循環器系の異常	
意識障害	9.6%	低血圧	4.8%
無動・不随意運動	3.8%	徐脈	3.8%
振戦	1.9%	血圧上昇・頻脈	1.9%
けいれん発作	1.0%		
悪性症候群	1.0%	血液系の異常	
		出血・INR延長	3.8%
内分泌代謝系の異常		血球減少	1.9%
低血糖	9.6%	呼吸器系の異常	
電解質異常	7.7%	CO2ナルコーシス	1.9%
高血糖	1.0%	胸水	1.0%
消化器系の異常		その他	
肝機能障害	9.6%	ふらつき・転倒	5.8%
便秘、下痢、腹痛	3.8%	横紋筋融解・高CK	2.9%
食欲不振、吐き気	3.8%	下腿浮腫	1.9%
消化管出血	1.9%	薬疹	1.9%
		急性腎不全	1.9%
		薬剤熱	1.9%
		口内炎	1.0%
		その他	7.7%

D. 考察

5 つの大学病院老年病科の入院患者における ADR と関連する因子につき、初年度の進捗につきまとめた。過去の同様な調査では ADR の頻度 6.3~15.8% と報告されており (Arai H, et al. Geriatr Gerontol Int 2005)、今回の 14.6% は類似した結果であった。Arai らの研究は、今回の研究同様 5 つの大学病院の老年病科における調査で、うち 4 施設は同じであったが、本研究では現在までのところこの報告と比較して平均年齢では約 9 歳、平均薬剤数

でも1剤以上多く、高齢かつ薬剤数も多い。これまでの検討によりADRの危険因子としてpolypharmacy、特に6種以上の薬剤を内服している患者において有意に多いことが明らかであり（Kojima, et al. Geriatr Gerontol Int 2012）、おそらく疾患数や老年症候群の数の多い集団であることが予想される。

今回の中間調査では解析することができなかったが、原因となった薬剤についても検討することとしている。最近の高齢救急外来受診患者における米国の報告によれば、ワーファリンやインスリン、抗血小板薬、さらに経口糖尿病薬の順に多いとされており（Budnitz DS, et al. NEJM 2011）、本研究においても出血（消化管出血と合わせて5.8%）や低血糖の頻度が高いことと関連していると考えられる。一方で、本研究では意識障害をはじめとして多彩な精神神経系のADRが報告されているが、老年病科入院の患者であり抗認知症薬や抗精神病薬などの処方頻度が高いことが予想され、薬剤の処方頻度に伴ってADRの内容が変わったことが示唆される。

本研究ではCGAの結果や介護度をも取り入れた研究計画となっている。過去の研究により、服薬管理を必要とする患者では、介護状況によりADRの頻度が異なることが報告されている（Akishita M, et al. JAGS 2002）。おそらく要介護者では服薬管理に問題があり、アドヒアランスの低下や飲み忘れ、飲みすぎなどが発生していることが推察され、それに伴い何等かの有害事象が起きたと示唆される。このような事象の関連について本研究のように包括的に調査を行うことで明らかにされるものと考えられる。

最後に本研究で発生したADRについてはその発現の仕方についても調査を行うこととしている。これまでの研究においてはADRの要因として、ア)アレルギー反応によるもの、イ)臓器障害を考慮した推奨用量でありながら発生した好ましくない事象、ウ)意図しない過量投与、エ)その他副次的効果（転倒、窒息を含む）と分類しているが（Vervloet D, et al. BMJ 1998、Budnitz DS, et al. JAMA 2006）、それぞれの具体的な頻度については報告が少ないが、意図しない過量投与が約65%であったとする報告もある（Budnitz DS, et al. NEJM 2011）。ア)のアレルギー以外の事象については加齢により増加するものであり、本研究ではこれらに加えて前述したアドヒアランスや薬物中止に伴う有害事象も一項目として加えた。そもそも医療者はADRの約20%を受診時に見逃していると指摘されており（Kloptowska, et al. Eur J Clin Pharmacol 2013）、これらの要因の頻度を検討することによりADRを見極めるためのより具体的な方策が明らかとなることが期待される。

E. 結論

5大学700名の調査から、薬物有害事象は全体で14.7%、意識障害、低血糖、肝機能障害、電解質異常、ふらつき・転倒、低血圧の順に多かった。今後登録症例数を増やして危険因

子を抽出する予定である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H. Sarcopenia in Asia: consensus report of the asian working group for sarcopenia.. J Am Med Dir Assoc. 15:95-101, 2014.
- 2) Arai H, Akishita M, Chen LK. Growing research on sarcopenia in Asia. Geriatr Gerontol Int. 14(Suppl 1):1-7, 2014.
- 3) Ishii S, Miyao M, Mizuno Y, Tanaka-Ishikawa M, Akishita M, Ouchi Y. Association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women. Osteoporos Int. 25:1099-105, 2014.
- 4) Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Toba K, Akishita M, Ouchi Y. Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term care. Geriatr Gerontol Int. 14:159-66, 2014.
- 5) Nagai K, Shibata S, Akishita M, Sudoh N, Obara T, Toba K, Kozaki K. Efficacy of combined use of three non-invasive atherosclerosis tests to predict vascular events in the elderly; carotid intima-media thickness, flow-mediated dilation of brachial artery and pulse wave velocity. Atherosclerosis 231:365-70, 2013.
- 6) Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Iijima K, Takahashi M, Momose T, Akishita M, Ouchi Y. Respiratory dysrhythmia in dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. BMJ Open 3:e002870, 2013.
- 7) Akishita M, Ishii S, Kojima T, Kozaki K, Kuzuya M, Arai H, Arai H, Eto M, Takahashi R, Endo H, Horie S, Ezawa K, Kawai S, Takehisa Y, Mikami H, Takegawa S, Morita A, Kamata M, Ouchi Y, Toba K. Priorities of Health Care Outcomes for the Elderly. J Am Med Dir Assoc 14:479-484, 2013.
- 8) 高齢者に対する適切な医療提供の指針 . 秋下雅弘, 荒井秀典, 荒井啓行, 江頭正人, 遠藤英俊, 木川田典彌, 葛谷雅文, 神崎恒一, 高橋龍太郎, 武川正吾, 武久洋三, 鳥羽研二, 堀江重郎, 森田 朗, 三上裕司, 池端幸彦, 石井伸弥, 江澤和彦, 小島太郎, 美原 盤, 山口 潔 . 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)「高齢者に対する適切な医療提供に関する研究」研究班 . 日老医誌 51:89-96, 2014.

2 . 学会発表

- 1) Akishita M (State-of-the-art lecture): Multidisciplinary approach for drug-related geriatric syndrome. IAGG Master Class on Aging in Kyoto. Kyoto, Japan, 2013.11.1.

- 2) Akishita M (Symposium): Androgen is the key to ameliorate frailty. 9th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society. Venice, Italy, 2013.10.4.
- 3) 秋下雅弘 (イブニングセミナー): 二次性脂質異常症・閉経後女性の脂質異常症の管理・日本動脈硬化学会学術集会, 東京, 2013.7.19.
- 4) Akishita M (Symposium): Definition of polypharmacy to prevent drug-related geriatric syndrome. 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seoul, Korea, 2013. 6. 24.
- 5) 秋下雅弘 (シンポジウム): 高齢者フレイルティに迫る・5・危険因子・日本老年医学会学術集会, 大阪, 2013.6.6.
- 6) Ishii S, Miyao M, Tanaka-Ishikawa M, Akishita M, Ouchi Y. Serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women: A cross-sectional analysis. Joint Meeting of IBMS and JSBMR. Kobe, Jun 2013
- 7) Ishii S, Kojima T, Ezawa K, Kawai S, Takehisa Y, Akishita M. Factors associated with unexpected early discharge in Japanese institutionalized elderly patients. EUGMS. Venice, Italy, Oct 2013
- 8) Kojima T, Ishii S, Kameyama Y, Yamaguchi Y, Ogawa S, Akishita M. Low BMI is associated with adverse drug reactions in geriatric inpatients. ICFSR, Barceloa, Spain, March 2014.
- 9) 小島太郎、秋下雅弘、遠藤英俊、鳥羽研二、大内尉義・薬物療法グループワークの検討から見た高齢者薬物療法の課題と対策 (続報)。日本老年医学会学術集会, 大阪, 2013.6.6.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究協力者

東北大学加齢医学研究所老年医学研究分野

杏林大学医学部高齢医学

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

富田尚希

松井敏史

竹屋 泰