

高齢患者の多剤併用療法における薬物相互作用の危険性

小山 光*†¹, 草木等之†¹, 稲田節子†¹, 西田克次†¹, 森 敏†²

京都府立医科大学附属病院薬剤部†¹

京都府立医科大学老年内科・神経内科†²

The Risk of Adverse Reactions in Elderly Patients Undergoing Polypharmacy

Hikaru Koyama*†¹, Hitoshi Kusaki†¹, Setsuko Inada†¹, Katsuji Nishida†¹ and Satoru Mori†²

Department of Hospital Pharmacy, Kyoto Prefectural University of Medicine†¹

Department of Neurology and Gerontology, Kyoto Prefectural University of Medicine†²

[Received July 24, 2002
Accepted October 26, 2002]

As Japan becomes an increasingly aged society, we believe that a survey and analysis of prescription medication use by elderly patients will provide valuable information for selecting appropriate drug therapies. We surveyed changes in the number of outpatients examined and the number of concomitant drugs prescribed to elderly patients in our hospital, and the risk of adverse drug interactions in elderly patients undergoing polypharmacy.

The ratio of elderly patients was relatively high in every department at our hospital except for pediatric patients. The total number of departments in which patients were examined tended to increase with age. The number of drugs taken in the elderly group was significantly larger than for the other groups, and the incidence of concomitant drug interaction increased with the number of drugs prescribed. As a result, a higher risk of adverse reactions to polypharmacy was observed in elderly patients.

We therefore recommend devising a way to prescribe fewer drugs regarding both drug-interaction and the risk of adverse reaction. Elderly patients are examined in several departments and medical facilities, and so it is important to create a network system to centrally manage information on which drugs are actually prescribed, in order to avoid or decrease this risk.

Keywords — elderly, polypharmacy, adverse reaction, drug interaction

緒 言

現在、わが国では世界でも類を見ないほど急速に高齢化が進行している。そこで、高齢者医療は、医療経済的視点から最も重要な問題の一つとなっている。総務省統計局のデータ（平成13年9月現在）によると、65歳以上の高齢者は総人口の約20%を占めるに至っている。

一般に高齢患者は、複数の疾患や合併症を持っていることが多く、複数の病院や診療科を受診する機会が多い。そこで、服用する医薬品数が多くなる傾向にある。

このことは、医薬品の服用間違い、服用し忘れなどのコンプライアンスの低下をきたしやすい一方で、医薬品の薬物間相互作用による有害事象発現のリスクを高めることになる。さらに、この有害事象に対処するため新たな医薬品が投与されれば、ますます服用する医薬品の数は増え、有害事象発現の確率が高くなるという悪循環に陥ってしまう。実際、高齢患者では成人患者に比べ、医薬品による有害事象の発生頻度が高いことが報告されている¹⁾。高齢者における医薬品の消費量の増加は、有害事象発現のリスクを高めるとともに、医療財政を圧迫す

*†^{1,2} 京都市上京区河原町通り上ル梶井町465 ; 465, Kajji-cho, Kawahara-cho dori, Kamigyo-ku, Kyoto-shi, 602-0841 Japan

ることになる。そこで、高齢者に対して適正な薬物投与を行うことは、安心して健やかな老化を得るだけでなく、医療財政に対する圧迫を軽減する1つの方策になると考えられる。

上に述べたように高齢者は複数の診療科を受診することが多く、そのため併用している医薬品数が多くなる傾向にあるが、これに関する詳細な報告は少ない²⁾。そこで今回、当院における患者の受診状況や併用医薬品に関する実態調査を行った。

方 法

平成12年11月1日から30日の1カ月間に、京都府立医科大学附属病院の外来診療科を受診した患者で当院薬剤部にて処方せんを受け付けた患者を解析対象とした。

処方せん受付患者の受診状況ならびに年齢と処方医薬品との関連を解析した。ただし、年齢と処方医薬品との関連については、慢性疾患での長期的な薬物療法における問題を考察対象とするため、短期間（7日以内）の内服薬および外用薬（長期的に使用するNSAIDsの坐薬を含む）投与についてはデータから除外した。

さらに多剤併用療法における薬物相互作用の発生リスクを考察するため、長期投薬を受けている患者について、薬物相互作用の指摘されている薬物の組み合わせの有無およびその数を調査し³⁾、そのリスクが複数の診療

科を受診することや加齢によってどのように影響を受けるかについても解析した。

併用医薬品数に及ぼす年齢の影響および相互作用医薬品の組み合わせ数に対する併用医薬品数の影響の比較検討には、Bonferroni/Dannの多重比較検定法を用い統計処理を行い、危険率5%未満を有意差ありとした。相互作用医薬品の併用頻度に対する受診診療科数および年齢の影響の比較検討には、 χ^2 検定法を用い危険率5%未満を有意差ありとした。相対危険率とその信頼区間は、ロジスティック回帰分析によって求めた。

結 果

外来薬剤部にて処方せんを受け付けた患者は、1カ月間で8,810人であった。そのうち、2週間以上の長期的な医薬品を処方されていた患者は7,301人であった。ただし、月に2回以上同じ診療科を受診し、処方医薬品が重複したデータは一つにまとめた。

各診療科における受診患者の年齢分布および男女比を図1に示した。16歳以下を小児、17歳以上64歳以下を成人、65歳以上を高齢者としてその割合を呈示した。小児科を除く各診療科の受診患者の年齢分布をみると、ほとんどの診療科において高齢患者の割合が高かった。高齢患者が多数を占める診療科は、神経内科・老年内科、泌尿器科、心臓血管外科、消化器外科、内分泌・糖尿病・代謝内科、呼吸器内科、腎臓・高血圧内科、循環器内科、消化器内科。

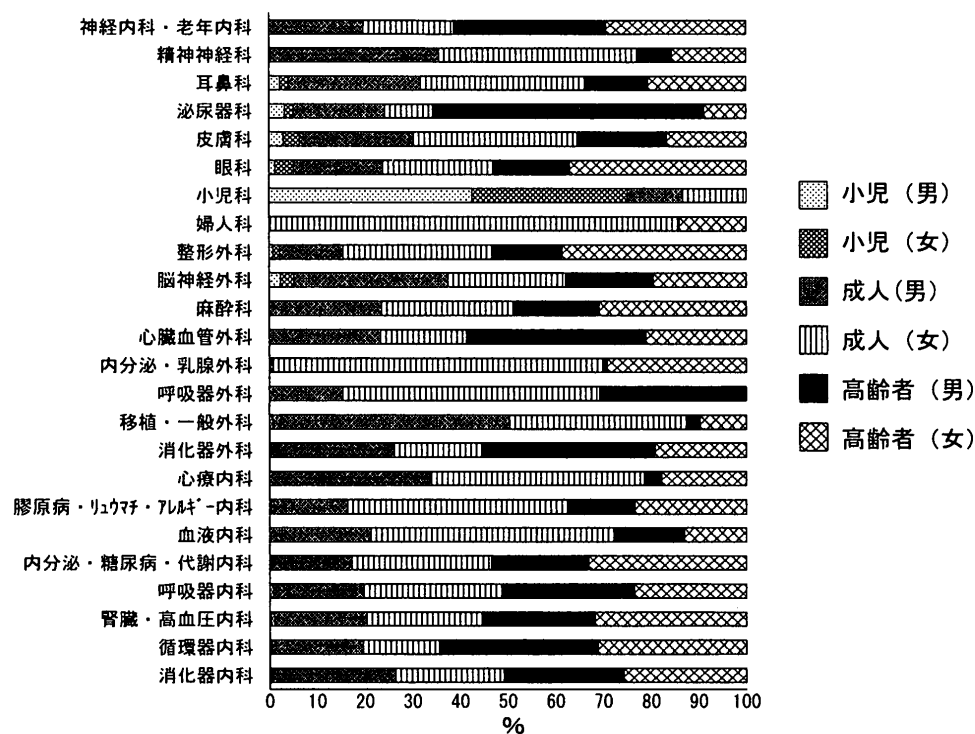


図1. 各診療科における小児，成人，高齢者の分布と男女比

代謝内科, 腎臓・高血圧内科および循環器内科であった。男性高齢患者の占める割合が高い診療科は, 神経内科・老年内科, 泌尿器科, 心臓血管外科, 消化器外科, 循環器内科で, 女性高齢患者が多い科は, 眼科, 整形外科, 麻酔科, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 腎臓・高血圧内科であった。

小児, 成人, 高齢者における複数診療科の受診率を図2に示した。加齢に伴って, 複数の診療科に受診する割合および受診診療科数が増加していた。高齢者では2つ以上の診療科を受診する患者が17.7%存在していた。

図3に2週間以上の長期投薬を受けている患者を年齢階層別に示した。61~70歳の年齢層の患者が最も多い

が, 50歳を超えると処方せん受付枚数が一気に増加し, 全体の71.6%を占めていた。

患者一人あたりの処方医薬品数を診療科別に示した(図4)。神経内科・老年内科, 精神神経科, 心臓血管外科, 移植・一般外科, 膠原病・リウマチ・アレルギー内科, 腎臓・高血圧内科, 循環器内科などの診療科において一人あたりの平均処方医薬品数が多く, 一人あたり平均4種類以上の医薬品を処方されていた。神経内科・老年内科, 心臓血管外科, 腎臓・高血圧内科および循環器内科は, いずれも高齢者の受診率が高い診療科で, 高齢者の処方医薬品数の多さを反映していると考えられる。また, 成人患者の受診率が高い移植・一般外科は, 腎移

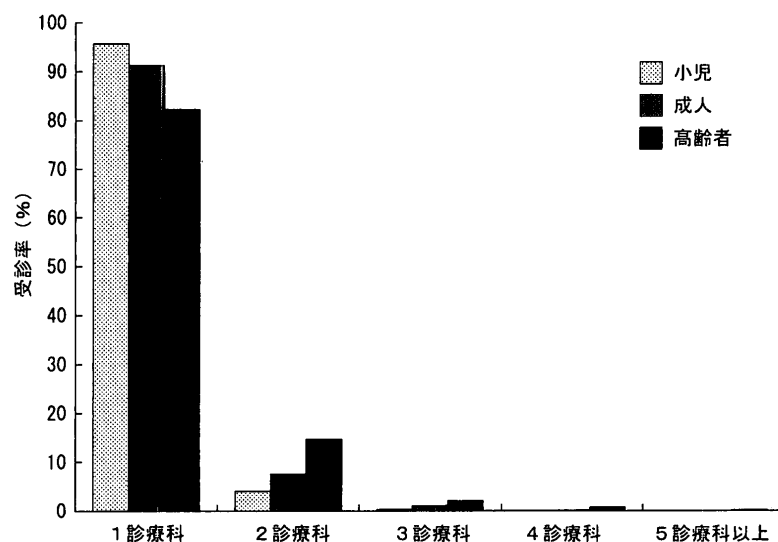


図2. 小児, 成人, 高齢者の複数診療科受診率

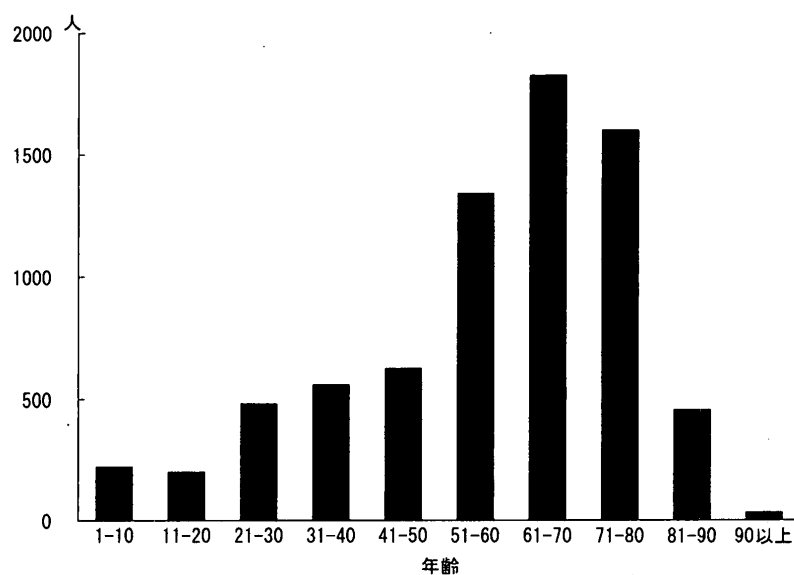


図3. 処方せん受付患者数の年齢別分布

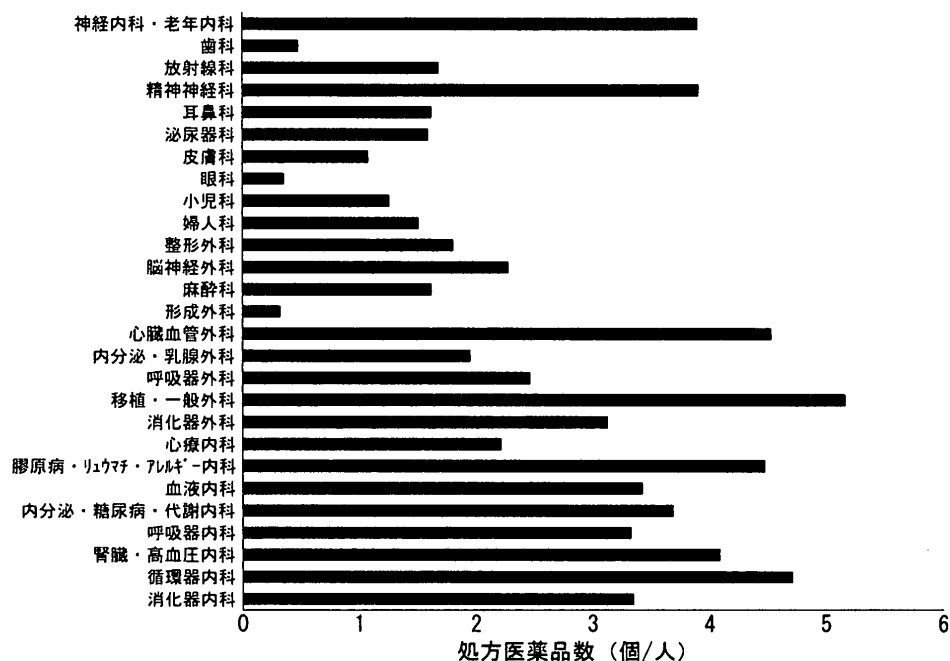


図4. 各診療科における一人当たりの処方医薬品数平均値

植患者の免疫抑制療法における処方医薬品数の多さが反映されていた。さらに精神神経科、膠原病・リウマチ・アレルギー内科も成人患者の受診率が高く、単剤ではコントロール困難な精神疾患や膠原病などによって処方医薬品数が多かったことが考えられる。

併用医薬品数を年齢階層別に示した(図5)。さらに、小児、成人および高齢者の3群間の比較を図6に示した。併用医薬品数は、加齢とともに増加傾向にあり、小児群より成人群が、成人群より高齢者群が有意に多く処方されていた。小児では平均2剤、成人では3～4剤、高齢者では4～5剤併用されていた。6剤以上の医薬品を処方されていた患者は、小児で1.3%、成人で14.2%、高齢者で27.6%であった。さらに、10剤以上の医薬品を処方されていた患者は、小児で0.2%、成人で2.6%、高齢者で7.0%であった。また、複数の診療科に受診し15剤以上の医薬品の投薬を受けていた患者は41人で、このうち30人が高齢者であった。最も多い併用医薬品数は20剤でいずれも70歳代の4人の患者であった。

相互作用医薬品の組み合わせ数と併用医薬品数の関係を図7に示した。併用医薬品数が増えるに伴って、相互作用を引き起こす医薬品の組み合わせ数が有意に増加していた($p < 0.0001$)。

相互作用の組み合わせの発生頻度に対する受診診療科数の影響を表1に示した。複数の診療科を受診する患者は、単一の診療科を受診する患者よりその発生が有意に高かった($p < 0.001$)。相対危険率は2.19 (95%信頼区

間: 1.91–2.50)であり、複数受診する患者は単一受診する患者に比べ相互作用が指摘されている医薬品の併用が2倍になる危険性が示唆された。

相互作用の組み合わせの発生頻度に対する加齢の影響を表2に示した。その発生頻度は小児、成人、高齢者群の間で有意に差があった($p < 0.001$)。調整化残差のグラフから、成人と比較して小児は薬物相互作用の医薬品併用頻度が少なく、高齢者は高いことが示唆された。

考 察

高齢患者では、成人患者に比べて服用する医薬品が多いことは容易に想像される。しかし、高齢患者群と非高齢患者群との間でどの程度の相違があるのかを調査した報告は少ない²⁾。そこで今回、当院での外来受診患者において実態調査を行った。

神経内科・老年内科、泌尿器科、心臓血管外科、消化器外科、循環器内科では、高齢者でも特に男性の占める割合が高かった。これは、消化器系や泌尿器系および心血管・循環器系の疾患において高齢で男性であることが危険因子であることを示唆した。また、高齢で女性であることが危険因子となる疾患は、内分泌・糖尿病・代謝系、眼、麻酔・整形外科系の疾患であることが示唆された。高齢の女性患者は、閉経やホルモンバランスの変化など体内環境が大きく変化する年齢を過ぎた後、リウマチや骨粗しょう症などの疼痛および炎症性疾患を発症しやすいことが考えられる。

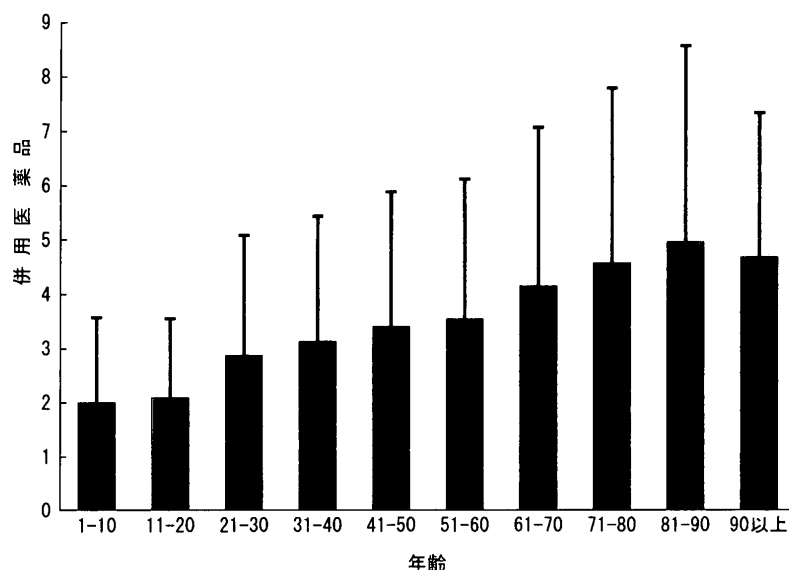


図 5. 加齢にともなう併用医薬品数の変化
平均値 ± 標準偏差

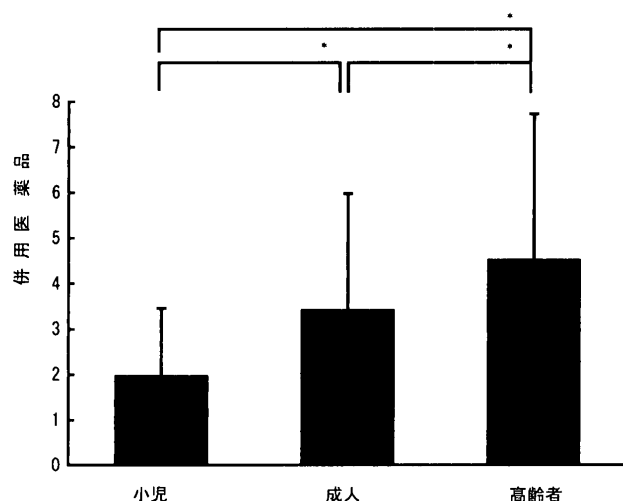


図 6. 小児, 成人, 高齢者における併用医薬品数の違い
平均値 ± 標準偏差, * $p < 0.0001$

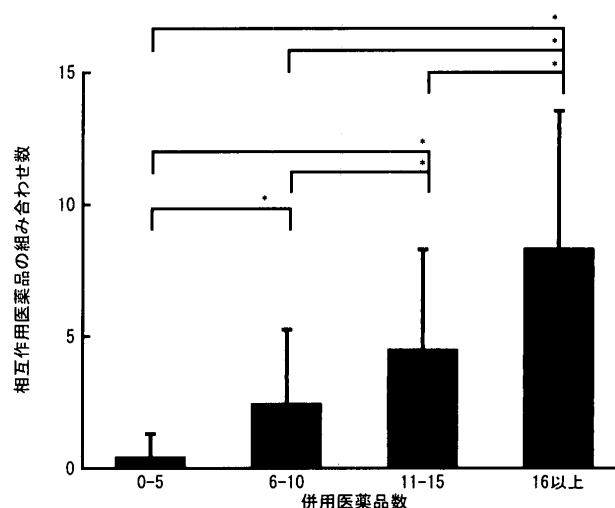


図 7. 併用医薬品数と相互作用医薬品の併用頻度の関係
平均値 ± 標準偏差, * $p < 0.0001$

加齢とともに複数の診療科を受診する傾向にあり、高齢患者の17.7%は2つ以上の診療科を受診していた。また、複数の診療科を受診することによる相互作用医薬品の併用頻度は2倍に増加するため、高齢者では処方する医薬品に注意が必要である。飯田らは複数診療科受診の実態調査において、加齢にともなう受診診療科数の増加や20.9%の高齢者が複数の診療科を受診する結果を報告している²⁾。さらに、彼らは複数診療科を受診することによる医薬品相互作用の発生危険度も調査し、単一診療科の受診よりも相対危険度が2倍になることを報告している。これらはわれわれの結果と一致している。また、

高齢男性では内科・泌尿器科・外科の組み合わせが多く、女性高齢者では、内科・整形外科・外科の受診が多いとも述べている。彼らの報告は約10年前に発表されたデータであるが、われわれの調査結果とほぼ同じであった。これは高齢になることで性差が顕著になる疾患に帰するためであろうと考えられる。

長期投薬を受けている患者の年齢分布をみると、50歳を超えると急増し、全患者の約72%を占めるに至っていた。この結果は、前述の心臓血管系および循環器系の診療科へ的高齢患者の受診率が高いことを考え合わせると生活習慣の影響が大きく反映されてくる年齢であること

表 1. 相互作用医薬品の併用頻度と受診診療科数の関係

相互作用	診療科		合計
	単一	複数	
無	4084	458	4542
有	2216	543	2759
合計	6300	1001	7301

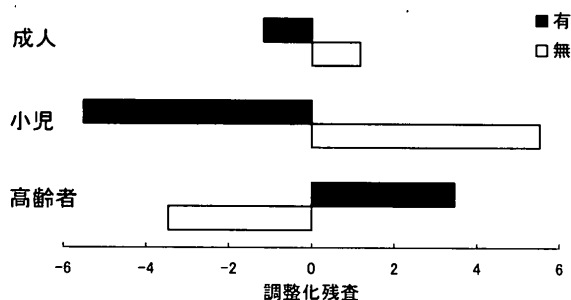
$$\chi^2=132.8 \quad (p<0.001)$$

$$\text{相対危険率}=2.19 \quad (1.91-2.50)$$

表 2. 加齢にともなう相互作用医薬品の併用頻度の変化

相互作用	年齢分類			合計
	小児	成人	高齢者	
無	248	2359	1935	4542
有	75	1394	1290	2759
合計	323	3753	3225	7301

$$\chi^2=36.5 \quad (p<0.001)$$



が推測される。50歳は慢性疾患罹患の入り口で、50歳になる前からの生活習慣の改善が望まれる。

高齢患者の受診率が高い診療科（神経内科・老年内科、心臓血管外科、腎臓・高血圧内科、循環器内科）では一人あたりの処方医薬品数が多いことから、高齢患者は単一診療科においても処方薬が多いことが示唆された。しかし、泌尿器科のように高齢者の受診率が高いが処方医薬品数はそれほど多くはない診療科もあった。これは、臓器別・病態別診療の特徴であり少ない処方医薬品数でもコントロール可能な症状をもつ患者が多いことによるものと考えられる。さらに診療科の受診数が多いことは、各診療科で症状に対応する医薬品が当然処方されるため、高齢者では非高齢者よりも多くの医薬品が処方されると考えられる。実際、図5に示したように加齢に伴って併用医薬品数が増加する傾向にあり、小児、成人、高齢者の3群で比較すると、この順に併用医薬品は

有意に増加していた。武立らも、加齢とともに処方医薬品数は増加することを報告している⁴⁾。彼らは高脂血症治療薬の処方実態調査を行い、50歳から75歳までの患者が占める割合が非常に多く、80歳以上では8剤から9剤もの医薬品が使用されていることを示した。また、遠藤らは、医薬品の多剤併用による有害事象発生のリスクについて報告している⁵⁾。彼らは、医薬品個々について添付文書の中に記載されている重大な副作用を取り出し、それらが多剤併用することによってどのくらい重複するかについて調査した。併用医薬品が12種類の場合、ほぼ100%の割合で重大な副作用が重複し、8種類以上の重大な副作用が重複することを報告している。このように高齢者では、併用医薬品数の増加にともなう相互作用医薬品の併用頻度の増加によって、有害事象発生のリスクが非常に高くなることが考えられる。

今回の調査結果から、高齢者では服用する医薬品が多くなるため、飲み忘れなどのコンプライアンスの低下、さらに医薬品相互作用などによる有害事象発生のリスクが高くなることが示唆された。また高齢者では、薬物の代謝・排泄の生理的な減少が背景に存在するため、医薬品相互作用だけではなく過量投与による有害事象の発生にも細心の注意が必要である。実際、神村らはブレイブイド報告症例において高齢者で報告数が多いことを述べている。すなわち、高齢者では薬学的問題点が発生しやすいことを示している⁶⁾。

高齢者における薬物の動態学的研究は、以前から行われてきた。この研究成果は、高齢者と非高齢者での薬物の体内における動態の相違を明らかにし、高齢者における適正な薬物療法を得るための科学的な根拠を提供してきた。これは、高齢者における薬物の過量投与や薬物間相互作用による有害事象の発生を減少させることに寄与したと考えられるが、高齢者は多数の医薬品を服用しているため過去の制限された条件での研究データでは予測し得ない薬物間相互作用による有害事象も発生することが考えられる。したがって高齢患者への処方では、薬物相互作用の観点からできるだけ処方数を少なく、コンプライアンスの面から服用方法や服用回数をできるかぎり単純化すべきである。また、高齢者は複数の医療機関に受診する機会が多いことから、各処方データを複数の医療機関の間で共有できるシステムを構築できれば、薬理的に似た医薬品の重複防止や医薬品による有害事象に対するさらなる医薬品の投与などを防ぐことができるであろうと考える。

引用文献

- 1) 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, 長野宏一朗, 須藤紀子, 吉栖正雄, 難波吉雄, 松瀬健, 大内尉義, 第40回日本老年学会学術集会記録<シンポジウムⅡ: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, **36**, 181-185(1999).
- 2) 飯田真彦, 福田義哉, 脇靖男, 三溝和男, 石塚英夫, 石倉千代治, 複数診療科受診の実態と薬物相互作用の危険性, 病院薬学, **23**, 256-262(1997).
- 3) メディカルアシスト編, “99年版相互作用ガイドブック, 第4版”, メディカルアシスト, 東京, 1999.
- 4) 武立啓子, 田中依子, 小杉義幸, 長坂達夫, 処方せんデータベースを活用した処方実態調査, 一高脂血症治療薬の適正使用に関する考察一, 医療薬学, **27**, 442-451(2001).
- 5) 遠藤敏成, 渡辺直, 後藤憲一, 久津間信明, 駒田富佐夫, 斎藤侑也, 小林大介, 森本雍憲, 多剤併用処方に見られる重大な副作用重複の現状, 医療薬学, **28**, 157-163(2002).
- 6) 神村英利, 林香苗, 野見山純子, 奥野順子, 林富士子, 金子幸弘, 藤川忠之, 松岡寿江, 青木知子, 真鍋礼子, 井上敬章, 篠栗病院からのプレアボイド報告の現状, 日病薬誌, **38**, 43-46(2002).