〈原 著〉

高齢者の服薬状況および副作用に関する検討

秋下 雅弘¹⁾ 大内 尉義¹⁾ 鳥羽 研二¹⁾ 水野 有三²⁾
 和田 博夫¹⁾ 溝口 環¹⁾ 服部 明徳³⁾ 中村 哲郎³⁾
 福地義之助¹⁾ 折茂 肇¹⁾

〈要 約〉 老年者における投薬の実態調査を行い、薬剤服用コンプライアンスおよび副作用の出現頻度に関して加齢の影響を検討した。当科外来患者（222例、平均70.2歳）、における服薬状況を主治医が各薬剤毎に残薬数を聞き取り、加齢、疾患数、薬剤の種類と服薬コンプライアンスとの関連を検討した。また当科入院患者（282例、平均68.0歳）について入院前、退院時、退院6ヵ月後の投薬数の変化を比較した。さらに副作用の出現頻度についても検討を加えた。外来、入院患者ともに加齢に伴い投薬数が増加したが、一疾患あたりの投薬数には加齢変化は認められなかった。入院後平均投薬数は入院前より有意に増加していた。また高齢者（65歳以上）の緊急入院症例における平均投薬数は待機入院に比し有意に多かった（ $p<0.01$ ）。薬剤の服用率は高齢者ほど有意に高く（ $p<0.05$ ）、80歳以上では80%近くの患者がほとんど残さず服用していた。入院患者の薬剤による副作用の出現率は全体で18.8%であり、60歳以上では、加齢と共に副作用出現頻度が増加していた。高齢者における副作用増加の一因として、疾患数の増加による投薬数の増加、薬の副作用と気付かず服薬をつづけること等の関与が示唆された。

Key words : 高齢者、薬剤副作用、コンプライアンス

緒 言

高齢者では生理諸機能の加齢変化にともない、薬物による副作用は増加するといわれている。しかし薬物動態や薬力学的問題だけではなく、高齢者に特有の病態、投薬の実態および服薬態度などの問題が副作用の発現に影響している可能性も指摘されている。このような因子の一つに加齢に伴う患者一人あたりの投薬数の増加（polypharmacy）が指摘されており、このため高齢者では服薬コンプライアンスの低下が指摘されているが¹⁾²⁾、一方低下していないとする報告もある³⁾。また薬剤副作用の頻度も加齢とともに増加することが諸外国から報告されているが^{4)~6)}、わが国では特定の薬剤でみたものを除きいまだ報告がない。

そこでわれわれは外来および入院症例における投薬の実態調査を行い、加齢と投薬数、服薬コンプライア

ンスおよび副作用出現率との関係について検討した。

対象および方法

当科外来症例222例、平均年齢70.2歳（男性；96例、平均年齢68.9歳、30～86歳、女性；126例、平均年齢71.2歳、47～89歳）について服薬状況を調査し、加齢、疾患数、薬剤の数および種類との関係について検討を加えた。薬剤の服用率は、患者来院時に各薬剤毎に主治医が患者から残薬数を聞き取り、投薬4週間分に対する残薬数が1～2日分を95%、1週間分を75%、2週間分を50%とした。各症例の服用率は、服用薬剤の平均値を算出し、95%以上、75～95%、50～75%、50%以下と分類した。また平成元年3月から平成3年3月までの当科入院症例282例、平均年齢68.0歳（男性；165例、66.4歳、女性；117例、70.3歳）を対象としてカルテ調査を行い、入院前、退院時、退院6ヵ月後での投薬数の変化、緊急入院と待機入院での投薬数の違いについて検討した。さらに入院症例について自覚症状および検査データから副作用を調べ、その出現頻度についても検討を加えた。統計学的検討は、 χ^2 検定もしくはt検定を用い、成績の数値は平均±標準誤差で表した。

1) M. Akishita, Y. Ouchi, K. Toba, H. Wada, T. Mizoguchi, Y. Fukuchi, H. Orimo : 東京大学医学部老年病学教室

2) Y. Mizuno : 関東中央病院代謝科

3) A. Hattori, T. Nakamura : 東京都老人医療センター内分泌科

受付日：1994.11.10, 採用日：1994.12.22

図1 外来症例における症例一人あたりの投与数 (A) および一病名あたりの投薬数 (B) を年代別に示した。

成績

(1) 加齢と投薬数

まず外来症例で年齢と投薬数の関係を見ると、一人あたりの平均投薬数は加齢と共に増加していた (図1 A)。しかし一病名あたりの投薬数をみると年齢による差は認められなかった (図1 B)。入院症例についても、平均投薬数が外来症例より約1剤多いことを除いて同様の結果であった。

(2) 入院前後での投薬数の変化

65歳以上の高齢者で、65歳未満共に、入院前に比べて退院時には平均投薬数が有意に増加 (約1剤) しており、退院6ヵ月後でもほぼ退院時の投薬数と変わらなかった (図2)。

(3) 緊急入院と待機的入院での入院前投薬数の違い

65歳未満の若年者では明らかな差はなかったもの

の、65歳以上の高齢者では緊急入院の方が待機的入院に比べて入院前投薬数が有意に多く (図3)、この結果

図3 緊急入院症例と待機的入院症例における入院前の一人あたりの投薬数。*: $p < 0.01$

図2 入院前後での症例一人あたりの投薬数の変化。*: $p < 0.01$, N.S.; 有意差なし

図4 外来症例における年代別薬剤服用率 (症例毎)

図5 入院症例における年代別薬剤副作用出現頻度 (60歳以上)

は疾患一つあたりの投薬数でも同様であった (緊急入院; 2.7 ± 0.6 , 待機的入院; 1.5 ± 0.1 , $p < 0.01$)。

(4) 加齢と服薬コンプライアンス

薬剤の服用率は高齢者ほど有意に高く (図4), 薬をほとんど残さず服用する者の割合は60歳未満では50%以下であったのに対して, 80歳以上では80%近くに達した。また投薬数と服用率のあいだには有意な相関は認められなかった。

(5) 加齢と薬剤副作用出現率

入院症例の薬剤による副作用の出現頻度は全体で18.8%であり, 60歳以上では, 加齢とともに副作用の出現頻度が増加していた (図5)。若年者においてほとんど認められず, 高齢者に認められた主な副作用は, 精神神経障害 (1.8%) および菌交代現象 (2.6%) であった。

考 察

従来, 加齢に伴い薬剤副作用の出現頻度は増加するとされる^{4)~6)}。しかしながらわが国では, 薬剤別にみた報告⁷⁾以外このような研究は十分に行われていない。今回の調査結果においては高齢者ほど薬剤副作用の頻度は高く, 80歳以上では60歳代の約3倍であった。同年代での副作用発現率を比較した場合, 今回の調査の数値は米国における調査⁵⁾のものに近かったが, 他国の国での結果とは必ずしも一致しない⁴⁾⁶⁾。この差が生じた原因として, 施設間で患者の疾病分布, 投薬内容が異なること, 副作用の診断基準をどこにおくかで結果が異なるという問題が考えられる。

高齢者において副作用出現頻度が増加する原因としては, まず第一に薬物の体内動態の加齢変化が挙げられる。加齢と共に生理諸機能は低下し, その結果一定

量の薬剤に対する副作用の出現頻度は加齢と共に増加すると考えられる⁷⁾。

一方, 高齢者では保有疾患数の増加, 複数の診療科への受診に伴う投薬数の増加⁸⁾が副作用出現頻度の増加に関連するとされる。われわれの調査でも, 患者一人当たりの投薬数は高齢者ほど多かった。ただここで疾患数当たりの投薬数をみると加齢変化は認められず, 投薬数の増加は疾患数の増加によるものと考えられる。薬剤副作用による入院が投薬数の増加と関連していたという報告⁹⁾など投薬数が増えると副作用の出現率も増加する¹⁰⁾ことがすでに報告されているように, 疾患数の増加に伴う投薬数の増加が高齢者における副作用出現頻度増加の一因となっていることは十分に考えられる。

今回のわれわれの調査で, 入院により投薬数は増加し, また緊急入院の方が待機的入院より外来時の投薬数が多いという結果が得られた。一般的に外来患者より入院患者, また待機的入院より緊急入院の方が重症であることを考慮すると, この結果は患者の重症度と投薬数との関係を示唆するものである。重症患者で生理諸機能の面からも副作用の危険が大きいことを考えると, 重症患者の投薬数が必要以上に多くならない様に注意しなければならないと思われる。

高齢者の薬物療法において問題とされるものに服薬コンプライアンスがある。従来高齢者では一般成人に比して服薬コンプライアンスが不良であるとする報告が多かった¹⁾²⁾。その原因として投薬数の増加, 知的機能の低下や医師とのコミュニケーションの不足による飲み忘れ, 用法の誤りなどが指摘されている。一方, 高齢者のコンプライアンスは若年者よりむしろよいとする報告もみられる³⁾。我々の調査でも高齢者の方が服薬コンプライアンスは良好であった。また服薬コンプライアンスと投薬数との間には有意な相関は認められなかった。インタビュー法による調査のため過大評価している可能性もあるが, 高齢者では投薬数が多いにもかかわらず服薬コンプライアンスがよいという結果は上島らのもの³⁾と一致している。上島らは患者の服薬意識についても調査しているが, 薬が多いと感じながらも仕方がないと考えきちんと服用しているというわが国の高齢者の特徴を指摘している。

高齢者の服薬コンプライアンスと副作用の出現頻度との関係について検討した報告はみられない。従来の高齢者の副作用頻度に関する報告は入院患者についてのものであり, 入院中の服薬コンプライアンスはほぼ

100%近いと考えられる。したがって服薬コンプライアンスと副作用出現頻度との関係を明らかにするためには外来患者について副作用調査を行う必要があるが、副作用の全容を追跡することは容易ではない。高齢者の方がコンプライアンスがよいとすれば高齢者で投薬数が増加することで副作用の危険性が増す可能性がある。一方、コンプライアンスが不良の場合主治医が薬剤の効果を見誤り過量投与から副作用の危険が生じる可能性がある。また反対に服薬により体調不良を感じている患者でコンプライアンスが低下しているという報告があるが³⁾、高齢者の症状の発現は時に非定型的であったり、発現が弱いと、副作用の出現に気付くのが遅れ、服薬中止が遅れる可能性もある。

本研究でも認められたように高齢者では加齢にともなう生理機能の低下及び薬剤服用形態の変化を背景として薬剤副作用の頻度は増加するとされている。しかし、わが国には高齢者での薬剤副作用と薬物動態ならびに薬剤服用状況との関係を総括的に説明しうのようなデータが集積しておらず、今後の大規模調査が待たれるところである。また投薬する立場にある医師としては、薬剤の投与量、投薬数、コンプライアンス、合併症の存在（他科受診するものも含めて）など、高齢者で副作用の出現率に影響しうる因子を常に考慮しつつ診療を行う必要がある。

文 献

- 1) German PS, Klein LE, McPhee SJ, Smith CR: Knowledge of and compliance with drug regimen in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30: 568—571.
- 2) Cooper JK, Love DW, Raffoul RR: International prescription nonadherence (noncompliance) by the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30: 329—333.
- 3) 上島悦子, 三上 洋, 森本茂人, 池上博司, 三木哲郎, 榎尾和子, 他: 老年患者の服薬コンプライアンス. *日老医誌* 1992; 29: 855—863.
- 4) Hurwitz N: Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *Br Med J* 1969; 1: 536—539.
- 5) Seidl LG, Thornton GF, Smith JW, Cluff LE: Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1966; 119: 299—315.
- 6) Levy M, Kewitz H, Altwein W, Hillebrand J, Eliakim M: Hospital admissions due to adverse drug reactions. A comparative study from Jerusalem and Berlin. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17: 25—31.
- 7) 石崎高志: 老年者の薬物療法. *日老医誌* 1992; 29: 10—16.
- 8) 村井淳志, 松本光弘: 老年科外来患者の多科受診と多剤服用の実態. *日老医誌* 1993; 30: 208—211.
- 9) Col N, Fanale JE, Kronholm P: The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990; 150: 841—845.
- 10) May FE, Stewart RB, Cluff LE: Drug interactions and multiple drug administration. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 322—328.

Abstract

Compliance with Prescriptions and Adverse Drug Reactions in the Elderly

Masahiro Akishita¹⁾, Yasuyoshi Ouchi¹⁾, Kenji Toba¹⁾, Yuzo Mizuno²⁾,
Hiroo Wada¹⁾, Tamaki Mizoguchi¹⁾, Akinori Hattori³⁾,
Tetsuro Nakamura³⁾, Yoshinosuke Fukuchi¹⁾
and Hajime Orimo¹⁾

We performed a survey concerning prescriptions in the elderly to investigate the influence of ageing on compliance and the occurrence of adverse drug reactions. First, we surveyed 222 outpatients attending at our department (average 70.2 y.o.). The physicians in charge examined the account of remaining medicines, and we analyzed the relationship between the compliance with prescriptions, age, diseases and medicines. Secondly, we surveyed 282 inpatients (average 68.0 y.o.). We compared the number of prescriptions before hospitalization, at discharge and 6 months after discharge. We also examined the frequency of adverse drug reactions. The number of medicines, which were prescribed

for both in- and outpatients, increased according to age. However, no ageing effect on the number of prescriptions per disease was found. The average number of prescriptions per patient at discharge significantly increased compared to that before hospitalization. The average number of prescriptions of the elderly (above 65 y.o.) admitted at emergency case was significantly more than regularly admitted elderly ($p < 0.01$). The rate of proper medication taking was significantly higher in the elderly than in the young ($p < 0.05$). The total percentage of adverse drug reactions among inpatients was 18.8%. Among the patients aged above 60 y.o., the frequency of adverse drug reactions increased according to age. Increased number of the prescribed medicines might be involved in the cause of increased adverse drug reactions in the elderly.

Key words: *Elderly, Drug compliance, Adverse drug reactions*

(Jpn J Geriatr 1995; 32: 178—182.)

¹⁾Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, University of Tokyo

²⁾Department of Metabolism, Kanto Central Hospital

³⁾Department of Endocrinology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital