資料２

高齢者で特徴的な薬物有害事象

国立研究開発法人
国立長寿医療研究センター
National Center for Geriatrics and Gerontology

溝神　文博

June 23, 2017

高齢者に発生した薬物有害事象

薬疹

褥瘡

症例を通して薬物有害事象を考える

症例1

薬疹→多形滲出性紅斑

83歳　女性

現病歴：深夜に発疹が出現し、近医にて点滴、内服をもらったが改善せず当院受診、薬疹にて入院

既往歴：糖尿病、骨粗鬆症、高尿酸血症、高脂血症、高血圧症、不眠症

持参薬：近医処方：8剤処方（9成分）

リナグリプチン錠5mg
アロプリノール錠100mg
ラロキシフェン錠60mg
テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠
アルファーカルシドール0.5μg
アムロジピン錠50mg
プラバスタチン錠5mg
ゾルピデム錠5mg

国立長寿医療研究センター皮膚科　磯貝医師より提供

症例1

被疑薬

- アロプリノールが被疑薬として疑わしいが、ポリファーマシーであり、被疑薬の推定が難しい

経過

- PSL15mg内服するも改善がなく、薬剤性を疑い内服薬を中止した。しかし、紅斑が拡大し特徴的な標的状病変(target lesion)がみられ、多形滲出性紅斑となり、発熱も39℃を越えたためPSLを増量し、その後改善し退院となった。

問題点

- 高齢者であり、ポリファーマシー、薬物相互作用、薬物体内動態の変化などが影響した可能性がある。

症例2

背部褥瘡

被疑薬：？？？？？

83歳　女性

既往歴：糖尿病、アルツハイマー型認知症

認知症の中核症状の進行と筋力低下があるが、杖を使い歩くことが可能であった。

- 2～3週間前から立てない、歩けない、頷く程度の発語しかない状況が続き、微熱があり受診。簡単な指示動作に従うことは可能。精査の結果、脳梗塞所見なし。入院時に発症直後の背部褥瘡を発見。
- 夫と義妹と３人暮らし主介護者は夫
- 介護サービスの利用はなし

薬物有害事象と判断した経緯

持参薬鑑別及び面談

- 夫への面談：薬の管理、インスリン投与、服薬介助（口に直接薬を運ぶ）は夫が行っているが、薬の名前などは覚えておらず、薬識は乏しいが、服薬忘れなどはなかった。効果が無いためリーゼは服用していなかった。
- 持参薬鑑別：眠剤の薬袋に男性の名前が記載されており、旦那さんが不眠で使用していた薬であった。
- 本人への面談：「最近眠剤が青い薬になってから　眠気が強く日中寝るようになった。」との回答。

持参薬

・ファモチジン錠10mg
　　2T　朝夕食後
・プラバスタチン錠10mg
　　1T　夕食後
・クロチアゼパム錠5mg
　　3T　毎食後
・ドネペジル錠5mg
　　2T　朝食後
・インスリン アスパルト（3:7)

夫

・トリアゾラム.25mg錠
　　1T　不眠時

症例2

原因探索

- 不眠を訴えた患者に夫が自己判断にてトリアゾラム0.25mgを服用させたことにより、過鎮静→無動(akinesia)となったと推察され、イスに長時間座っていたことで背もたれで圧迫され背部褥瘡を発症したと推察された。老年科医・皮膚科医・薬剤師にて原因を検討した結果、原因を特定できた。

経過

- 原因薬物の中止により、ADLが上昇し褥瘡も改善し退院

問題点

- 有害事象の背景として認知症に伴う薬剤過敏、夫の薬物に対する認識の低さ

治療経過

外来受診時

Drug-induced pressure ulcer（薬剤誘発性褥瘡）

No.	年齢	性別	認知症	併存疾患	被疑薬	発症前の身体的ADL	褥瘡発症部位	褥瘡深達度	治療経過
1	85	女	DLB	変形性膝関節症	オランザピン	介助歩行可能	右踵	IV	6ヶ月後治癒
2	78	女	AD	膝関節炎	フルボキサミン メマンチン バルプロ酸	自立歩行可能	仙骨部	IV	14週後治癒
3	84	女	AD	糖尿病 ペースメーカー装着	トリアゾラム	自立歩行可能	背部 左大転子	IV	16週後治癒
4	80	男	AD NPH	COPD サルコペニア	リルマザホン	介助歩行可能	仙骨部	IV	11週後改善のち肺炎にて死亡

被疑薬の中止によりADLの改善、褥瘡も治癒

Mizokami F. et al., J Dermatology 436–438 2016

向精神薬の投与量と踵骨部褥瘡の発生の関係性

	(部位)	踵骨部 n = 20	非踵骨部 n = 96	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値
性別	男	11	47	1.27 (0.49-3.28)	0.623
	女	9	49		
年齢　平均値（歳）		58.3 ± 9.2	65.6 ± 9.9		< 0.001**
発生場所	院内	17	90	0.38 (0.09-1.51)	0.183
	院外	3	6		
身体拘束	(+)	11	24	3.67 (1.38-9.72)	0.008**
	(−)	9	72		
生活自立度	B1-C2	9	59	0.51 (0.20-1.33)	0.174
	J1-A2	11	37		
OH スケールの危険要因	H	9	58	0.54 (0.21-1.31)	0.204
	L	11	38		
CGI-S　平均値（点）		6.26 ± 0.81	5.18 ± 1.16		0.001**
CPZ 換算値　平均値（mg）		1200.3 ± 1121.5	639.5 ± 638.6		0.178
CPZ 換算値	900mg 以上	9	22	2.75 (1.05-7.35)	0.042*
	900mg 未満	11	74		
DAP 換算値　平均値（mg）		25.0 ± 23.7	13.3 ± 13.7		0.049*
DAP 換算値	30mg 以上	7	9	5.21 (1.71-16.0)	0.003**
	30mg 未満	13	87		

*：$p < 0.05$，**：$p < 0.01$　Mann-Whitney's U test，χ^2 検定

抗精神病薬をクロルプロマジン(CPZ)換算値、抗不安薬及び睡眠薬をジアゼパム(DAP)換算値で数値化し、踵骨部褥瘡の危険因子を調査したところCPZ換算値およびDAP換算値が踵部褥瘡発生のリスクファクターとなる可能性がある。

定岡摩利他　日本褥瘡学会誌18(1) 23-29. 2016

薬剤誘発性褥瘡は潜在的に多い？

薬剤誘発性褥瘡と薬疹

- 薬剤誘発性褥瘡：2013年10月～2014年9月の期間で4症例* *Mizokami F. et al., J Dermatology 436–438 2016
- 薬疹：2013年10月～2014年9月の期間で入院を伴う患者は、5症例でうち75歳以上は3症例

薬剤誘発性褥瘡の問題点

- 一般的な褥瘡と鑑別が非常に難しい
- 医療従事者での認知度が極めて低い

薬剤誘発性褥瘡の潜在的な患者数は多い可能性がある

薬物有害事象

直接作用（副作用）

加齢に伴う薬物体内動態の変化、ポリファーマシーに伴う薬物相互作用、薬物感受性の変化などにより、薬が直接影響を及ぼして引き起こす事象

若年者でも起こる（一般的）

症例1

薬の影響（薬剤過敏）

副次作用（老年症候群）

薬の作用に身体機能の低下、疾患の影響、服薬アドヒアランスの低下、老年症候群の増悪など、患者背景も影響を与え起こる。間接的あるいは副次的に起こる事象。

薬だけが原因でない場合が多い

高齢者特有

症例2

薬の影響+介護者の影響

薬物有害事象の特徴

特徴	直接作用	副次作用
年齢	若年でも起こる	高齢者特有
代表例	薬剤過敏（薬疹）、検査値異常、肝機能低下、腎機能低下、口腔乾燥、排尿障害、下痢、便秘、ふらつき、低血圧、薬剤性パーキンソニズムなど	転倒・骨折、褥瘡、食欲不振、廃用症候群など
影響因子	薬物体内動態の変化、薬物相互作用、過量投与ポリファーマシー、薬剤過敏	ADLの低下、疾患の影響服薬アドヒアランスの低下医療・介護による問題ポリファーマシー
添付文書	記載ある	記載がないものもある
医療従事者間の認識	認識されている	認識されていないことが多い

高齢者薬物有害事象の考え方

	免疫学的副作用 直接作用	臓器機能依存的副作用 （薬理学的副作用）	ADL依存的副作用 副次作用
例：眠剤	薬剤過敏（薬疹）	傾眠	薬剤誘発性褥瘡 転倒・骨折

溝神、磯貝 2017

まとめ

高齢者の薬物有害事象を発見するには

- 生理機能の低下、薬物体内動態の変化、ポリファーマシーの影響や薬物相互作用などの影響を考慮する。
- 服薬アドヒアランス低下、患者の医療・介護の利用状況といった薬に関連する要因にも注意が必要である。
- 薬を取り巻く問題を捉えるために患者背景を含めた包括的な視点が求められる。