

5. 高齢者の薬物療法と QOL

三上 洋 萩原 俊男*

〈要 約〉 高齢者の生活の質 (QOL) は健康状態、罹患疾患による身体症状や ADL の影響を受けやすく、さらに加齢とともに低下する。このような背景を有する高齢者に対して薬物療法を行う際には、薬物自体の作用の他に、QOL を低下させる原因である薬剤の副作用に留意し、治療薬の選択には注意が必要である。可能な限り QOL への影響が評価された薬物で処方を行うことが望ましい。高齢者に対しては、残された生活の「量」と「質」とのバランスを常に考慮して診療、ケアにあたる必要がある。

Key words：高齢者、薬物療法、高血圧、降圧薬、QOL

(日老医誌 1999; 36: 186—190)

1. はじめに

高齢者では加齢に伴う薬物動態や薬力学の変化に伴って、薬物の血中濃度が上昇傾向となる。このため高頻度に薬物の副作用がみられる。また、多病に対する多剤併用による危険な薬物相互作用の頻度の上昇が見られる。しかも、このような薬物の副作用の症状が、いわゆる老年症候群様の症状を呈し得るので発見が遅れて重症化する事も多い。このように高齢者に対して薬物療法を行う際には、生活の質 (Quality of life: QOL) を低下させる大きな原因となりうる薬剤の副作用に留意する必要がある。しかし、これらの副作用が高齢者の QOL を低下させるのは自明のことであり、それは可能な限り防がねばならない。

本稿では、薬物療法以前の高齢者の QOL を規定する因子についての報告を概観し、さらに、高齢者に多い高血圧そのものが QOL にどのような影響を与えるか、また、降圧治療が QOL に与える影響について文献的に、また自験例をまじえて紹介し、高齢者の薬物療法における QOL をいかにして保持すべきかについて述べる。

2. 老年者の QOL に影響を与える因子

老年者の QOL に影響を与えるとしては次のような背景の特徴が上げられる。まず、①喪失感に伴ううつ傾向、②知的機能の低下・痴呆の問題、③慢性合併症の影響などがあげられる。②については、最近 Starr ら¹⁾が示したように、健常な老年者では、加齢による生理的な知的機能や認知機能の低下そのものは緩徐に進行するもので

あるが、慢性疾患を合併した場合は加齢に伴う知的機能の低下は明らか加速される。そのため設問を明快に分かりやすくするなどの工夫も必要で、時間をかけて聞くなどの配慮も必要である。さらに、別に知的機能を評価することも必要である。この目的には、わが国では改訂長谷川式簡易知能評価スケール²⁾や、Folstein³⁾の Mini mental state test (MMS) などの質問票が汎用されている。

③の慢性疾患の影響について、以下に最近の Kempen ら⁴⁾の報告を紹介する。彼らは、北オランダにおいて地域に在住する5,279名の後期壮年～高齢者を対象に、Health-Related QOL (健康関連の QOL) を Medical Outcome Study (MOS) Short-Form General Health Survey (SF-20) を用いて評価した。評価項目は、身体機能、役割機能、社会的機能、健康感覚、体性疼痛、精神健康にわたり、19の慢性疾患から8つの代表的な疾患罹患者ごとに集計して、疾患ごとの QOL の対比を行った。

各種疾患の中で高血圧罹患率は22.5%と最も高率で、心疾患、慢性関節リウマチ (RA)/関節疾患などが続いていた。また、それぞれの疾患の他にも複数の疾患を合併していることが判明した。次に、慢性疾患患者とこれらの疾患を全く有しない“健康高齢者”を比較すると、圧倒的に後者の方が QOL の得点は良好であった。図1は、9つの慢性疾患の QOL の得点を年齢、性別補正したものの比較であるが、高血圧を第一の合併症とする場合の QOL 得点は、他の疾患に比して良好であった (体性の疼痛に関しては低得点が良好な状態を表す)。特に、慢性関節リウマチ/関節疾患や腰痛患者では、QOL 得点が低値を示しており、体性の疼痛による身体活動の制限が QOL に悪影響を与えることが理解される。

次に、Anderson ら⁵⁾は、高齢者における高血圧の非

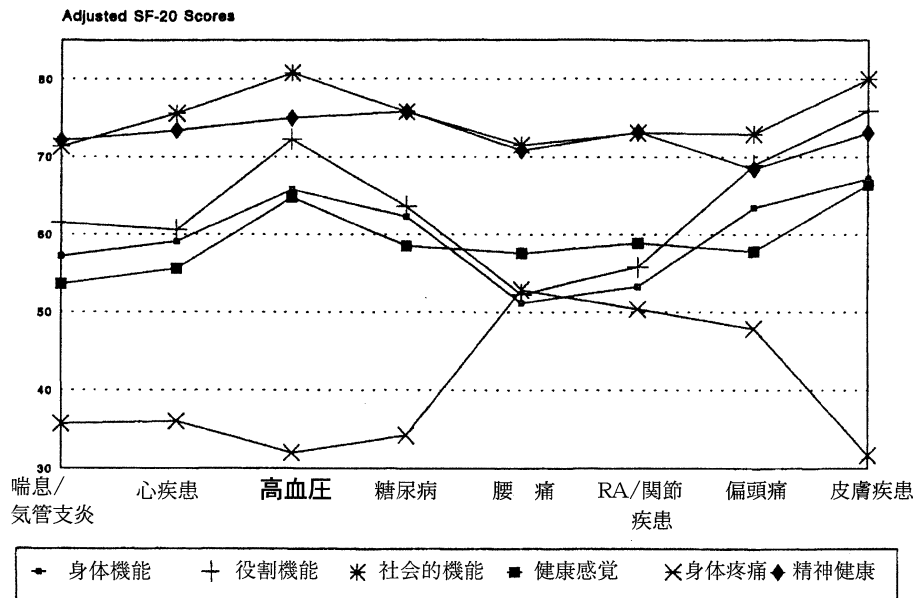


図1 Mean scores of medical outcome study short-form general health survey (SF-20) for 8 chronic conditions among 5279 Dutch elderly, adjusted for gender, age, level of education, and number of comorbid conditions. From Kempen et al.⁴⁾

薬物療法による介入試験 (TONE 研究) のベースラインデータを検討する事により治療下の高血圧患者の QOL の諸側面の評価と、治療降圧薬による QOL の差の有無を検討した。対象は、米国各地の降圧療法下にある 60～80 歳の高血圧患者 975 名で、単剤で血圧値が <145/85mmHg にコントロールされているもの、または併用療法であっても単剤に減量可能であったものである。また、癌、心不全、活動性の冠動脈疾患、発症 6 カ月以内の脳卒中・心筋梗塞等の重篤な合併症や障害のない例に限っている。ベースラインにおいて、(1) Medical Outcome Study Short Form-36 Item Health Survey (MOS SF-36) により身体症状、情緒的健康感、活力の要素を、(2) Center for Epidemiologic Studies-Depression Short Form (CES-D) により、うつ傾向の要素を、(3) Jenkins Sleep Problems Scale により睡眠障害を評価した。

この研究の対象は、同じく MOS SF-36 を用いて調査した、米国の全国平均と比較すると、男女とも身体症状・精神症状項目ともに平均より高いスコアを有する集団であった。男女の比較を行うと、使用降圧薬は男では、カルシウム (Ca) 拮抗薬が最も多く、あとは変換酵素阻害薬、利尿薬、β 遮断薬の順、女では利尿薬、Ca 拮抗薬、変換酵素阻害薬、β 遮断薬の使用頻度順であった。さらに、身体症状を把握するため、別に設けた 34 項目の症状リストから、現在悩まされている症状の重症度 (0, 1, 2, 3 点) のスコアの総和と、最重症症状を呈した項目数とを調査した。

その結果、使用降圧薬によっては QOL レベルに差は認められなかった。少なくとも 1 項目以上身体症状を有するものが、男 95%、女 98% の高頻度に見られ、また、女の方が身体症状スコアが高値を示し (8.2 対 10.2)、1 症状以上について最重症を示したものの頻度も女の方が高かった。このため、SF-36 による身体 QOL 項目、活力、睡眠状況で、男の方が有意にスコアが高値を示した。年齢別に集計すると、SF-36 で評価した QOL の身体項目は、女では加齢とともに低下し、身体症状のスコアを 4 分割すると、症状の重いほど、また最重症項目数の多いほど QOL が低下が有意に認められた。また、非肥満者と肥満者では、男女とも非肥満者の方が身体 QOL 項目が有意に低下しており、その差は女の方が大きく認められた。しかし、肥満度別、性別で精神 QOL 項目には差はなかった。このように TONE 研究のベースラインデータでは、身体的症状の有無、特に痛みを伴い日常生活動作 (ADL) を低下させる症状の有無が、高齢高血圧患者の QOL レベルを決定する最も大きな因子であり、その原因の究明と症状の改善が QOL の改善につながる事が示唆された。

次に、荻原を中心に行った高齢高血圧患者の QOL の評価の成績について述べる。我々は高齢者疾患診療における QOL 評価の具体例として、独自に開発した質問票を用いて高齢高血圧症患者の QOL の評価を行ってきた。我々の質問票は外来での診療時に迅速に評価できるよう、簡潔・明快・簡単な設計とし、老年者に適した質

問項目を選択し、38項目からなっている⁶⁾。一般症状、仕事・家事・趣味の実行と満足感、身体症状、睡眠尺度、情緒状況、知的機能、性的機能、社会的関係、生活満足度、自己調節、活力などに分け、性的機能の問題では、異性への関心の有無が有るかどうかを質問した。

以下に述べるのは、塩酸カルテオロールの高齢高血圧症患者における有用性と QOL に対する影響を検討した際の治療前段階 QOL の分析結果である⁷⁾。対象は、全国115施設の外来通院中の60歳～88歳（平均年齢 69 ± 6 歳）の軽・中等症高血圧患者362名（男：139名，女：223名）である。治療開始前血圧平均： $170 \pm 14/94 \pm 9$ mmHgで、上述した質問票による QOL 評価と臓器障害・高血圧重症度との関連を検討した。その結果、QOL の全体的レベルを年齢階層別に検討すると、年代を経るに従って有意な低下が認められた。QOL 項目別検討では、「仕事・家事・趣味の実行と満足感」を除けば、年齢とともに有意にスコアが低下する。性的機能は加齢により低下が著しく、他の項目に比してスコアが極端に低い。性別の検討では、男が有意に QOL のレベルが高かった（全般症状・性的関心・社会的関係で有意）。しかし、高血圧重症度・臓器障害の指標（血圧のレベル、WHO の病期分類、合併症の有無、心胸郭比、心電図異常）に関し QOL の有意な差を認めなかった。

3. 高齢者高血圧治療と QOL

a. 欧米での検討結果—SHEP を中心に—

Applegate⁸⁾は、最近のレビューの中で SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) における QOL 評価について述べている。小規模のサブスタディーとして利尿薬とプラセボの QOL への影響評価の報告は1988年 Gurland ら⁹⁾によって行われているが、1994年に全体的に拡大評価した結果を Applegate は報告している。

SHEP の対象は、60歳以上の4,736名の高血圧患者（収縮期血圧 ≥ 160 mmHg かつ拡張期圧 < 90 mmHg）であった。薬剤への割付前の血圧は、平均 $170/77$ mmHg、男女比43:57、黒人比率は14%であった。二重盲検法により、プラセボ群と実薬群とに分け、実薬はステップ1としてクロルサリドン 12.5 mg/日から 25 mg/日を用い、血圧コントロール不能の時は、ステップ2としてアテノロール（ $25 \sim 50$ mg/日）あるいはレセルピン（ $0.05 \sim 0.1$ mg/日）が用いられた。

その結果、約5年間で脳血管障害の致死性障害・心血管系事故の総発件数は実薬群で有意に低率であった。すなわち脳血管事故の発生総数は、利尿薬を用いた実薬群ではプラセボ群に比して37%も抑制され、致死性障害

の発生率に関しては29%の抑制が見られ、患者1,000名について毎年30件の発症を予防したことが示された。このほか、冠動脈疾患は27%の抑制、心不全は55%の抑制を示した。この研究の結果、80歳以上の収縮期高血圧患者に関しても降圧療法の有効性が示された。

QOL の評価に関しては、知的機能障害、うつ症状、気分の変化、ADL への影響について、実薬群とプラセボ群の試験期間前後の QOL スコアの差を比較すると、実薬群の方が全般的に良好な傾向を示したが、有意差は気分の変化についてのみ認められた。全般的 QOL の評価は3つの部分に分けて行われ、「あなたは人生全体についてどう感じますか?」、「あなたの年齢で、あなたの健康状態についてどのように評価しますか?」、「すべてを考慮に入れて、あなたの現在の幸福の程度をどのように評価しますか?」という質問が与えられた。その結果、実薬群、プラセボ群にわけて、治療前後を比較すると両群の間に有意な差は検出されなかった。このように、SHEP では降圧薬療法によって、認知機能、情緒状況、身体的機能、全般的 QOL などの評価に悪影響は見られなかった。

b. その他の検討結果の報告

高齢者高血圧治療の QOL に与える影響に関する研究成績をまとめると表1に示すように相当数に上る。初期の研究としては、二重盲検法を用いて行われた米国の SHEP⁹⁾、VA Cooperative Study¹⁰⁾、英国のMRC Study¹¹⁾などがあり、これらでは利尿薬を中心とする降圧薬が知的機能やうつスコアに悪影響を与えないことが証明されており、高齢者における降圧療法の安全性を強調している。

一方、以後の研究はいわゆる降圧薬による Health-related QOL に対する影響を検討した報告が続いている。最近では、Van Ree ら¹²⁾のフェロジピンの高用量と低用量を用い、二重盲検法でプラセボとの比較を行い、QOL に関しては有意の差を認めなかったと報告されている。また、Chan ら¹³⁾は、ジルチアゼムとリシノプリルの単独、併用の効果をプラセボと比較（二重盲検試験）し、QOL に薬剤群間に差はなく、プラセボ群に比し、実薬群に QOL 改善傾向が見られたと報告している。我々は¹⁴⁾、前述した QOL 評価法を用いて、種々の降圧薬の高齢者高血圧への影響を評価してきた。それによると、変換酵素阻害薬、Ca 拮抗薬、一部の β 遮断薬は QOL を良好に維持ないしは改善し、悪影響が認められなかった（表1）。

表 1 Chronologically Presented Bibliography on the Evaluation of QOL of Elderly Hypertensives in Response to Antihypertensive Therapy.

年	報告者	降圧薬 / 対照薬	QOL 変化・備考
1988	Gurland	サイアザイド vs プラセボ (二重盲検), SHEP (米国)	知能機能, うつスコアの障害なし
	Ogihara	4 種降圧薬比較試験 (日本), カプトプリル, ニカルジピン (↑), ビンドロール (↓), サイアザイド (→)	カプトプリル群, ニカルジピン群で QOL 改善項目が多い.
	Ambrosio	オープン試験 (イタリア), カプトプリル	QOL 全般に改善
	Werning	オープン試験 (西ドイツ), インダパミド	自覚的・他覚的 well-being の改善
1989	Ariani	オープン試験 (イタリア), エナラプリル	心理学的行動テスト, 知的機能改善
	Higaki	オープン試験 (日本), エナラプリル, 合併症を有する患者	QOL 不変, 身体症状改善
1990	Goldstein	VA cooperative Study (米国), 低用量あるいは高用量サイアザイド (二重盲検) ヒドララジン, メチルドパ, メトプロロール, レセルピン併用	各群における認識能, 行動能, うつスコア不変
	Bird	MRC Study (英国), 利尿降圧薬, アテノロール, プラセボ (二重盲検)	各群間で知的機能低下なし, うつスコア不変
	McCarthy	プラセボ対照試験 (米国), ケタンセリン	QOL に対して全般的に好影響
1991	Ogihara	オープン試験 (日本), カルテオロール	QOL に対して全般的に好影響
	Applegate	多施設・二重盲検 (米国), アテノロール, エナラプリル, ジルチアゼム	QOL に対して 3 薬間に有意の差なし
	Scuteri	プラセボ対照試験 (イタリア), ニカルジピン, エナラプリル, プラセボ	知的機能, ADL の改善
1992	Ogihara	オープン試験 (日本), デラプリル 壮年者との比較	QOL に対して全般的に好影響
	Ogihara	オープン試験 (日本), テモカプリル 壮年者との比較	QOL に対して全般的に好影響
	Ogihara	オープン試験 (日本), マニジピン 壮年者との比較	QOL に対して全般的に好影響
1993	Burstzyn	二重盲検 (イスラエル), ペラパミル vs カプトプリル	QOL に対して差なし.
	Novo	オープン試験 (イタリア), カプトプリル単独あるいはサイアザイド併用	QOL を改善.
1994	Croog	多施設・二重盲検 (米国), アテノロール, エナラプリル, イスラジピン	老年女性の QOL に対して 3 薬間に有意の差なし
	Applegate	多施設プラセボ対照二重盲検 (米国), 第一薬: クロルサリドン, 第二薬: アテノロール/レセルピン (SHEP)	知的機能, 情緒, 身体活動, 余暇活動に負の影響なし
1995	Neutel	ペラパミル (→) ≡ プラセボ (→), (二重盲検試験)	徐放錠, 24 時間血圧への影響を評価
	Haneda	ビソプロロール (→)	高齢者・非高齢者で QOL に差なし
	Slovick	ジレバロール (→) < ベンドロフルアザイド (→)	利尿薬群で身体症状でやや良好
1996	Van Ree	フェロジピン: 高用量, 低用量 (→) ≡ プラセボ (→) (二重盲検試験)	24 時間血圧への効果: 低用量のフェロジピンで夜間血圧変化なし
1997	Chan	ジルチアゼムとリシノプリルの単独, 併用の効果をプラセボと比較 (二重盲検試験)	QOL に薬剤群間に差なし, プラセボ群に比し, 実薬群に QOL 改善傾向
	Anderson	利尿薬, β 遮断薬, Ca 拮抗薬, ACE 阻害薬による降圧薬療法下の高齢者の QOL を比較	薬剤群間に身体・活力の QOL 項目の差なし, 男で β 遮断薬でうつ傾向.

(↑): QOL 改善, (→): 不変, (↓): 悪化,

SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program

おわりに

高齢者の QOL は健康状態, 罹患疾患による身体症状や ADL の影響を受けやすいこと, さらに加齢とともに障害されることが示された. 種々の薬物は高齢者の QOL に種々の影響を与え, 副作用はその大きな要因となるの

で, その選択には注意が必要であり, QOL への影響が評価された薬物で処方を構成することが望ましい. 高齢者においては, 残された生活の「量」と「質」とのバランスを常に考慮して診療, ケアにあたる必要がある.

文 献

- 1) Starr JM, Deary IJ, Inch S, et al.: Age-associated cognitive decline in healthy old people. *Age and Ageing* 1997; 26: 295—300.
- 2) 加藤伸司, 長谷川和夫ほか: 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. *老年精神医学雑誌* 1991; 2: 1339—1347.
- 3) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state" a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189—198, 1975.
- 4) Kempen GJ, Ormel J, Brilman EI, Relyveld J: Adaptive Responses among Dutch Elderly: The Impact of 8 Chronic Medical Conditions on Health-Related Quality of Life. *Am J Public Health* 1997; 87: 38—44.
- 5) Anderson RT, Hogan P, Appel L, Rosen R, Shumaker SA: Baseline Correlates with Quality of Life among Men and Women with Medication-Controlled Hypertension. The Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1080—1085.
- 6) 三上 洋: 循環器疾患と QOL (荻原俊男編: 「高血圧と QOL」) 医薬ジャーナル社, 大阪, 1995, pp140—157.
- 7) Ogihara T, Ozawa T, Kuramoto K, et al.: Usefulness of the beta-blocker carteolol and its effect on quality of life in elderly hypertensive patients *Curr Ther Res* 1991; 49: 38—46.
- 8) Applegate WB: Quality of Life during Antihypertensive Treatment. Lessons from SHEP. *Am J Hypertens* 1998; 11: 57S—61S.
- 9) Gurland BJ, Tresti J, Smith WM: Effects of treatment of isolated systolic hypertension on cognitive status and depression in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 1015—1022.
- 10) Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC: Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a department of veterans affairs cooperative study. *Hypertension* 1990; 15: 361—369.
- 11) Bird AS, Blizard RA, Mann AH: Treating hypertension in the older person: An evaluation of the association of blood pressure level and its reduction with cognitive performance. *J Hypertens* 1990; 8: 147—152.
- 12) van Ree JW, van der Pol: Low dosages of felodipine ER once daily as monotherapy in elderly hypertensive patients: effect on ambulatory blood pressure and quality of life. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 613—618.
- 13) Chan P, Lin CN, Tomlinson B, Lin TH, Lee YS: Additive effects of diltiazem and lisinopril in the treatment of elderly patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 743—749.
- 14) 荻原俊男, 三上 洋: Quality of life からみた高齢者における降圧薬治療の確立に関する研究 *臨床薬理の進歩* 1993; 13: 25—39.

Abstract

Quality of Life in the Pharmacologically Treated Elderly Patients

Hiroshi Mikami and Toshio Ogihara*

The quality of life has been shown to decline with advancing age, being affected by health status, physical symptoms due to multiple chronic diseases, and the level of remaining activities of daily living of the elderly. In the pharmacologic treatment of the elderly, attention must be paid to such backgrounds and adverse side effects of drugs must be considered in order to maintain the QOL of the elderly which has already been jeopardized. Therefore, prescriptions should be consist of drugs concerning the effects on the QOL have been established. Physicians and medical personnels treating or caring for the elderly should take into account the balance between the quantity and the quality of their remaining life.

Key words: *Elderly, Pharmacologic treatment, Hypertension, Antihypertensive drugs, Quality of life*
(*Jpn J Geriatr* 1999; 36: 186—190)

*Department of Community Health Nursing and Department of Geriatric Medicine
Osaka University Medical School