

短 報

高齢外来患者における角層水分量および BMI に影響する要因の探索研究

出口昌孝^{1,2}, 榎屋友幸³, 中西賢太郎^{2,4}, 西田圭吾⁵, 大井一弥²

¹ ライフ薬局, ² 鈴鹿医療科学大学大学院薬学研究科 臨床薬理学研究室,
³ 鈴鹿医療科学大学薬学部 医薬品情報学研究室, ⁴ 株式会社メディカルナカニシ,
⁵ 鈴鹿医療科学大学大学院薬学研究科 免疫制御学研究室

An Exploratory Study of Factors Affecting Stratum Corneum Moisture Content and BMI in Elderly Outpatient

Masataka Deguchi^{1,2}, Tomoyuki Enokiya³, Kentaro Nakanishi^{2,4}, Keigo Nishida⁵ and Kazuya Ooi²

¹Life Pharmacy,

²Laboratory of Clinical Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Suzuka University of Medical Science,

³Laboratory of Pharmacoinformatics, Department of Pharmaceutical Sciences,
Suzuka University of Medical Science,

⁴Medical Nakanishi Co., Ltd.,

⁵Laboratory of Immune Regulation, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Suzuka University of Medical Science

Received, January 1, 2020; Accepted, April 16, 2020

Abstract

Aim: In a previous study, we reported on the relationship between gait speed and the number of medications and prescription content. Elderly people frequently complain of dry skin. Therefore, to screen elderly patients with dry skin according to prescription content, we investigated the effects of prescription content on stratum corneum moisture content and body mass index (BMI), which is an indicator of body weight.

Methods: A total of 31 patients over 65 years of age taking five or more medications were enrolled. The stratum corneum moisture content, BMI, and prescription content were evaluated.

Results: The subjects were classified into a laxative medication group and a non-medication group. The stratum corneum moisture content and BMI were significantly lower in the medication group than in the non-medication group. These results suggest that elderly people who take medicated laxatives experience a significant decrease in stratum corneum water content and may develop dry skin.

Conclusions: It was considered necessary to pay attention not only to the number of medications but also to the prescription content.

Key words : prescription contents, stratum corneum moisture contents, laxatives, elderly outpatients, BMI

緒 言

本邦はこれまでにない急速な高齢化の進展の最中にある。このような状況下において、薬局に来局する高齢患者も増加の一途をたどっている。我々薬局薬剤師は、高齢者に特有ないくつかの健康上の問題に直面するが、その1つとして、皮膚のトラブルが挙げられる。高齢者で頻繁にみられる、乾燥皮膚を伴う皮膚バリア機能低下は、慢性的な掻痒を引き起こし、掻破による皮膚の創傷や軟部組織感染症および集中力の低下や睡眠障害などにより、日常生活に悪影響を及ぼすことが報告されている¹⁾。高齢者では皮膚に対する適切なケアは、生活の質

を改善するために重要な要素となる。また、乾燥皮膚が身体的フレイルの指標の1つである体重減少²⁾と関連する可能性があることを示唆する報告もあり³⁾、皮膚の観察を通してフレイルを見出せる可能性がある。

先行研究において我々は、ポリファーマシーに至っている高齢患者の処方内容を精査したところ、フレイルの指標の1つである歩行速度の低下²⁾とカルシウムチャネルブロッカーの服薬が関連していることを見出し、服薬剤数だけでなく処方内容にも注意が必要であることを報告した⁴⁾。角層水分量に影響を与える要因は、季節や室温などいくつか知られているが^{5,6)}、処方内容が角層水分量に及ぼす影響を調査した報告は見当たらない。そこ

連絡先：出口昌孝 〒514-0061 三重県津市一身田上津部田 475-1

で今回我々は、保険薬局において薬局薬剤師が、乾燥皮膚を呈しやすい高齢患者を処方内容に基づきスクリーニングし、患者の生活の質の向上に寄与する介入方法を探ることを目的とし、処方内容が角層水分量および体重の指標である BMI に及ぼす影響を調査した。

方 法

1. 対象

2016年11月から2017年6月および2017年10月から2018年4月に、はあと薬局在宅センター（以下当薬局と略す）に来局した患者のうち、5剤以上の内服薬を定期的に服薬している65歳以上の患者を対象とした。患者が服薬している薬剤は、日本標準商品分類番号中の薬効分類番号⁷⁾に基づき分類した。

2. 調査項目

(1) 服薬剤数

服薬剤数は、角層水分量などを測定した時点において、当薬局で投薬している内服薬の剤数および他の医療機関で処方された内服薬の剤数を合計し算出した。他の医療機関で処方された内服薬は、薬剤師がお薬手帳で確認した。

(2) 角層水分量および body mass index（以下 BMI と略す）の算出

前腕部内側肘と手首の中間点を中心とした、半径3cmの範囲における角層水分量を、携帯型皮膚水分計（インテグラル社、型番：HP10-N）を用いて、非侵襲的に測定した。水分量を測定する際には、当薬局待合室等の外気から独立した室内で、発汗の影響を取り除くため、エアコンディショナーにより室温を常温（15～25℃）の範囲内に保ち、前腕部を衣服から露出した状態で約15分間静置させたのちに、測定を3回行い、その平均値を算出した。本水分計は、静電容量法と呼ばれる方法を用い、角層水分量を静電容量に応じて0 a.u. から99 a.u. (a.u.: arbitrary unit, 任意単位)の相対値で示すものであり、皮膚に含有される水分量が多いほど、その数値は大きくなるものである。BMIは、角層水分量測定時の身長および体重から算出した。

3. 薬剤による角層水分量への影響の評価

縦軸および横軸に、それぞれ患者ならびに薬効分類番号を配置し、ヒートマップを作成した。患者を角層水分量に応じて並びかえることで、特定の薬効分類番号に該当する薬剤の服薬の有無と角層水分量の関連性を視覚的に評価した。関連性があると考えられた薬効分類番号について、処方されている薬剤名を調査し、その薬効に該当する薬剤の服薬群 - 非服薬群間での角層水分量、BMI、服薬剤数および年齢の差を比較した。

4. 統計解析

服薬剤数と角層水分量の相関は、Spearman の相関係

数にて解析した。特定の薬効分類番号に該当する薬剤の服薬群および非服薬群間での角層水分量の差異は、Mann-Whitney *U*-test にて解析した。数値は中央値 [最小値 - 最大値] で表記し、 $P < 0.05$ を有意水準とした。すべての統計解析は、EZR version 1.33（自治医科大学附属さいたま医療センター）を使用した。EZRはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトである⁸⁾。

5. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施し、鈴鹿医療科学大学臨床研究倫理審査委員会にて承認を得て実施した（承認番号274平成28年9月5日）。対象者には説明文書を用いて研究目的・調査方法等について説明を行い、同意書を得た上で調査を実施した。

結 果

対象は31例（男性13例 女性18例、年齢79 [65-89]歳）であった。服薬剤数と角層水分量の間には、有意な相関は認められなかった（図1）。角層水分量に着目してヒートマップを作成した結果、234.制酸剤、235.下剤、浣腸剤を服薬している患者は、角層水分量が低い傾向が視覚的に確認できた（図2）。各患者が服薬している薬剤の内容を調査したところ、234.制酸剤に該当する薬剤は、すべて便秘症に対して処方された酸化マグネシウム製剤であり、235.下剤、浣腸剤に該当する薬剤は、センノシドとピコスルファートナトリウムであったため、酸化マグネシウム、センノシドおよびピコスルファートナトリウムの3剤を便秘薬として、対象を便秘薬の服薬群と非服薬群に分類した。その結果、角層水分量、BMI、服薬剤数および年齢はそれぞれ、服薬群では29.7[17.0-33.7]a.u.、20.7[16.4-27.2]kg/m²、8[5-11]剤、82[70-89]

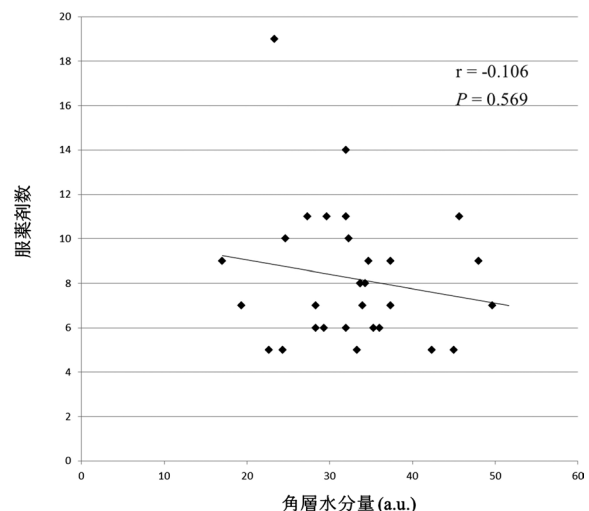


図1 服薬剤数と角層水分量の相関 Spearmanの相関係数にて検定。有意な相関は認められなかった。

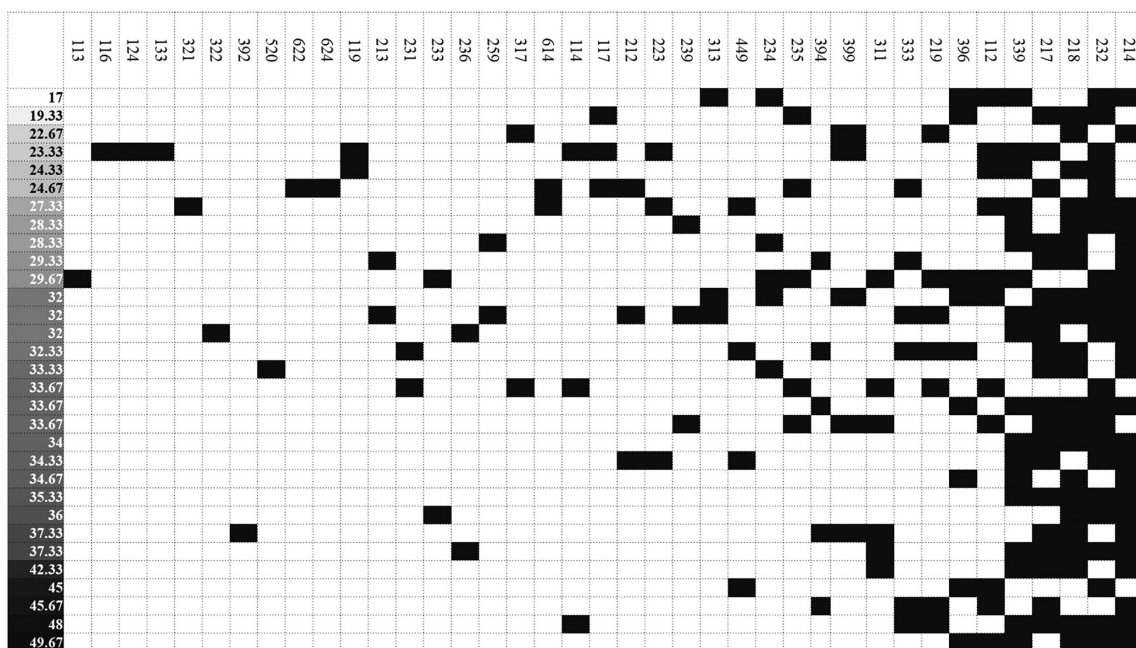


図2 角層水分量に基づくヒートマップ

縦軸：患者 横軸：薬効分類番号. 薬効分類番号 234, 235 の薬剤を服薬している患者では、角層水分量が低い傾向が見られる。

歳, 非服薬群では 34.2[22.7-49.7]a.u., 24.1 [18.4-28.0] kg/m², 7[5-19]剤, 77[65-86]歳であり、角層水分量および BMI は服薬群において有意に低値であった(表 1). 便秘薬服薬群の患者背景を表 2 に示す。

考 察

本研究の結果、服薬剤数と角層水分量の間に関連性はみられなかったが、便秘薬を服薬している患者では角層水分量が減少していることが示された。本研究における便秘薬のうち、センノシドに着目すると、センノシドを有効成分として含むセンナを反復投与したマウスでは、ランゲルハンス細胞が減少するとともに、皮膚バリア機能が低下し、角層水分量の低下がみられたことが先行基礎研究において報告されている^{9,10}。皮膚バリア機能の低下により皮膚の水分保持能が低下し、角層水分量の減少が導かれることは既知の事実である。また、酸化マグネシウムは、腸内において重炭酸塩となり、腸内の浸透圧を高めて腸内腔へ水分を引き寄せ、腸内容物を軟化、膨張させ、腸管に拡張刺激を与え、排便を促し、緩下作用を発揮する¹¹。ピコスルファートナトリウムは、腸内細菌叢にてアシルスルファターゼにより加水分解され活性化型のジフェノール体となり、その腸管蠕動亢進作用および大腸での水分再吸収抑制作用によって瀉下作用を示す¹²。これら 2 剤では、その薬理作用によって腸管での水分再吸収を低下させることにより、体内の水分量を減少させることが、角層水分量低下の要因となると考えられた。このように、薬理作用や考えられる要因は異なる

ものの、便秘薬の服薬が角層水分量の低下を引き起こし、乾燥皮膚を発現させる 1 つの要因となる可能性が考えられた。なお、便秘薬の副作用で下痢が報告されており、これに伴う脱水症状も多く認められるが、本研究の対象者には体調不良を訴える患者は含まれておらず、脱水症状を呈している患者はなかったと考えられる。また、便秘薬と同様、利尿剤においてもその副作用として脱水症状が知られている。便秘薬の服薬群では、利尿薬を服用している患者はなかった。また、本研究の対象群では、利尿剤の服薬群は 2 名のみであり、服薬群 - 非服薬群間で角層水分量の明らかな差はみられなかった。角層水分量は季節により変動することが知られているが⁶、測定時期は服薬群 - 非服薬群間で特定の時期への偏りはみられなかった。

皮膚の状態を観察することは、薬局でも侵襲を伴わず簡便に実施できるため、患者の同意を得やすいフィジカルチェックの 1 つである。薬局薬剤師が高齢患者の状態をよく観察し、十分にフォローできれば、地域住民の健康に大きく寄与することができると考えられる。

また、便秘薬を服薬している患者では BMI が低下していることが示された。フレイルの表現型の 1 つに、体重減少があげられている²。本研究では、体重は単一の時点で測定したのみであるため、各患者の体重が減少傾向にあるか否かは不明である。しかし、今後さらにデータを追加して研究を継続し、便秘薬の服薬と体重減少との関連性をさらに精査することで、要支援要介護リスクの高い患者を見出す新たな方法の開発につながる可能性

表1 下剤の服薬群 - 非服薬群間比較

	服薬群 (n=9)	非服薬群 (n=22)	p value
角層水分量 (a.u.)	29.7 [17.0-33.7]	34.2 [22.7-49.7]	0.0311
BMI (kg/m ²)	20.7 [16.4-27.2]	24.1 [18.4-28.0]	0.0178
服薬剤数	8 [5-11]	7 [5-19]	n.s.
年齢	82 [70-89]	77 [65-86]	n.s.

数値は中央値 [最小値 - 最大値] で表記
Mann-Whitney *U*-test

表2 便秘薬服薬群の患者背景

性別	測定時期 (月)	年齢 (歳)	歩行速度 (m/s)	角層水分量	BMI	皮膚自覚症状 (かゆみ, 湿疹, 乾燥の有無)	服用薬
1 女性	1	70	0.796	29.70	19.33	なし	酸化マグネシウム ピコスルファートナトリウム アジルサルタン グリベンクラミド メトホルミン トコフェロール酢酸エステル アスピリン エルデカルシトール カルバマゼピン トリアゾラム
2 男性	1	77	1.022	17.00	20.69	なし	酸化マグネシウム シタグリプチン ランソプラゾール アスピリン イコサペント酸エチル エドキサバン ベプリジル スポレキサント ゾルピデム
3 女性	2	79	1.401	33.30	18.55	なし	酸化マグネシウム アムロジピン オルメサルタン シンバスタチン 大建中湯
4 女性	3	85	0.909	24.67	16.44	なし	センノシド アムロジピン エソメプラゾール レバミピド ベプリジル ワルファリン クラリスロマイシン エタンブトール シタフロキサシン エチゾラム
5 女性	4	85	0.821	33.67	21.94	なし	センノシド アムロジピン フルバスタチン ランソプラゾール モサブリド エルデカルシトール リセドロン酸ナトリウム アルプラゾラム
6 男性	4	76	1.222	32.00	23.83	乾燥	酸化マグネシウム アムロジピン アジルサルタン シンバスタチン テネリグリプチン グリメピリド アルジオキサ メコバラミン エパルレスタット スルピリド ゾルピデム
7 男性	6	89	1.066	33.67	16.82	かゆみ	センノシド セレコキシブ ランソプラゾール ジメチコン イフェンプロジル アルファカルシドール プロチゾラム
8 男性	10	84	0.969	28.33	20.81	なし	酸化マグネシウム アムロジピン カンデサルタン エゼチミブ クロピドグレル シロドシン
9 女性	12	82	0.745	19.30	27.21	乾燥	センノシド アムロジピン シンバスタチン グリメピリド ラニチジン レバミピド エチゾラム

がある。

本研究では、対象が服薬している下剤が3種類と限定されていた。これら3剤は、本邦での発売からいずれも数十年が経過した古典的な薬剤であるのに対し、近年、クロライドチャンネルアクチベーターであるルビプロストン、胆汁酸トランスポーター阻害剤であるエロピキシバット水和物、ゲアニル酸シクラーゼC受容体作動薬であるリナクロチドなど、新しい作用機序を持つ下剤が多く開発されている。また、ポリエチレングリコールおよびラクツロースのように、古くから便秘症に対する効果は認められていたものの、これまで保険適応のなかった製剤について、新たに慢性便秘症の保険適応を取得し、便秘症治療の新たな選択肢となった薬剤もある。しかし、センノシド、酸化マグネシウム、ピコスルファートナトリウムの3剤は、新規の下剤が多数上市されつつある現在でも多くの患者に広く一般的に使用されており、これら3剤について議論を深めることは、臨床上大きな意義があると考えられる。また、新しく発売された下剤についても、腸管での水分の分泌促進および再吸収抑制作用を持つものが多い。したがって、本研究で見出された便秘薬と角層水分量およびBMIとの関連について、新しく開発された薬剤についてもより深く検討することが必要であると考えられる。

本研究の限界として、1施設のみで実施された研究であり、症例数が少ないため、選択バイアスが生じる可能性があることおよび角層水分量に影響する因子を全て加えて調査できていないため、交絡バイアスが生じる可能性があることがあげられる。その一方で、本研究は前向きに実施されており、また、データ収集はすべての患者において一定の条件下で行うなど、情報バイアスおよび測定バイアスを可能な限り取り除くように実施した。

高齢者は、薬物の代謝および排泄能低下を背景として薬物有害作用が発現しやすい¹³⁾。加えて、体内水分量の減少、尿濃縮力の低下、口渴中枢機能の鈍化、水分摂取の不足などにより、体液不足の状況に陥りやすい¹⁴⁾ことから、若年層では安全に使用できる便秘薬でも、脱水などの有害事象が発現する可能性がある。近年、ポリファーマシーに関する報告が多数されており、そのなかには、服薬剤数増加に伴う転倒¹⁵⁾および薬物有害事象の増加¹⁶⁾の他、死亡率の増加¹⁷⁾、薬物相互作用の増加¹⁸⁾など、服薬剤数増加が患者に及ぼす悪影響についての報告が多い。一方、本研究の結果は、我々が先行研究において言及した、服薬剤数だけでなく処方内容にも注意することの必要性をさらに支持するものであると考えられた。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

引用文献

- 1) Valdes-Rodriguez R, Stull C, Yosipovitch G, Chronic pruritus in the elderly: pathophysiology, diagnosis and management, *Drugs Aging*, 2015, 32, 201-215.
- 2) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al., Frailty in older adults: evidence for a phenotype, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56, M146-M156.
- 3) Iizaka S, Frailty and body mass index are associated with biophysical properties of the skin in community-dwelling older adults, *J Tissue Viability*, 2018, 27, 141-145.
- 4) Deguchi M, Nishida K, Enokiya T, Ooi K, Risk factor analysis of the decrease in gait speed among Japanese older outpatients with polypharmacy, *J Pharm Health Care Sci*, 2019, 5, 23.
- 5) 吉国好道, 田上八朗, 井上邦雄, 山田瑞穂. 生活環境の気温, 湿度が生体の角層水分含有量に与える影響, *日本皮膚科学会雑誌*, 1985, 95, 591.
- 6) 吉国好道, 田上八朗, 白浜茂穂, 佐野勉, 井上邦雄, 山田瑞穂, 身体各部位における皮表角層水分量の季節的变化とそれに関する因子について, *日本皮膚科学会雑誌*, 1983, 93, 491.
- 7) 厚生労働省. “薬効分類表”, (https://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/dl/s1106-11_v.pdf). cited 15 June, 2019.
- 8) Kanda Y, Investigation of the freely-available easy-to-use software “EZR” (Easy R) for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48, 452-458.
- 9) Yokoyama S, Hiramoto K, Yamate Y, Ooi K, Influence of repeated senna laxative use on skin barrier function in mice, *Ann Dermatol*, 2017, 29, 414-421.
- 10) Yamate Y, Hiramoto K, Yokoyama S, Ooi K, Immunological changes in the intestines and skin after senna administration, *Pharm Biol*, 2015, 53, 913-920.
- 11) マグミット®錠インタビューフォーム, 2017年7月改訂, 改訂第7版
- 12) ラキソベロン®内用液0.75%インタビューフォーム, 2010年4月改訂, 改訂第5版
- 13) 日本老年医学会・日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班, 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015, メジカルビュー社, 東京, 2015, p12-16
- 14) Hooper L, Bunn D, Jimoh FO, Fairweather-Tait SJ, Water-loss dehydration and aging, *Mech Ageing Dev*, 2014, 136-137, 50-58.
- 15) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al., High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database, *Geriatr Gerontol Int*, 2012, 12, 761-762.
- 16) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, et al., Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients, *Geriatr Gerontol Int*, 2012, 12, 425-430.
- 17) Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML, Association between polypharmacy and death: a systematic review and meta-analysis, *J Am Pharm Assoc*, 2017, 57, 729-738.
- 18) Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T, The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010, *BMC Med*, 2015, 13, 74.