

特 集

高齢者医療の現状と展望 —各領域のトピックス—

加齢による薬物動態と薬力学の変化 update

獨協医科大学 薬理学講座

藤田 朋恵

緒 言

高齢者では臓器の生理機能が喪失するとともに多剤併用や長期服用が多く、その結果薬物に対する感受性が上がり成人に比べて薬物有害反応（いわゆる副作用）が多くなることが予測される。薬物に対する感受性は薬物動態と薬力学の変化によって決められる。はじめに加齢による薬物動態の変化を概説し、次いで循環系と精神系に作用する薬物について加齢による薬力学の変化を含めて述べる。これらの薬物に関する記載は、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 に定められている「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」と「開始を考慮すべき薬物のリスト」を参考とした（表 1）¹⁾。

1. 加齢に関連する薬物動態の変化

1.1 吸 収

消化管吸収に影響する要因には、胃酸分泌、消化管運動、消化管への血流、小腸での吸収能がある。これらは疾患によって変化することが多いとされ、加齢による変化について一定の見解は得られていない^{2,3)}。胃粘膜の萎縮によって胃酸分泌の低下があれば、アスピリンのような酸性薬物（マイナスに荷電する）は、水素イオンが少なくなるためマイナスに荷電する割合が増え、消化管の脂質膜を透過せず吸収が低下する。

経口投与された薬物は、消化管で吸収を受けたのち門脈を経由して血液中に入る。この間薬物は小腸、そして主に肝臓において代謝されるため、血液中に入る量は少なくなる。これを初回通過代謝という。初回通過代謝の割合は薬物によって異なる。加齢によって肝重量や肝血流量は低下するため、初回通過代謝の高い薬物、例えば、 β 遮断薬（プロプラノロール）、カルシウム拮抗薬（ニフェジピン）、ベンゾジアゼピン系睡眠薬（トリアゾラム）の血液中に入る量は増加する³⁾。

1.2 分 布

加齢により身体の筋肉や水分の割合は減少し、脂肪の割合は増加する。そのため、水溶性の薬物は組織への分布が減少し、投与後の血中濃度の上昇が速く、高くなる。このような薬物にはアミノグリコシド系抗菌薬（ゲンタマイシン）、強心配糖体（ジゴキシン）、気管支拡張薬（テオフィリン）、 H_2 受容体遮断薬（シメチジン）がある³⁾。一方、脂溶性の薬物は組織分布が大きくなるため薬物の体内からの消失時間は長くなる。このような薬物にはバルビツール酸系麻酔・睡眠薬（チオペンタール）、抗不整脈薬（リドカイン）がある³⁾。

血漿中のタンパク濃度の変化によっても薬物の分布は影響を受ける可能性がある。薬物は血漿タンパクと相互作用し、タンパクに結合した薬物は血液中を循環し、遊離した薬物は毛細血管を経て組織へ分布する。通常は遊離した薬物が作用部位に到達し薬理作用を現す。血漿タンパクは主にアルブミン、グロブリン (α , β , γ)、フィブリノーゲンから成り、全血漿タンパクの 60~70% を占めるアルブミンが主要な薬物結合タンパクで、酸性薬物（ジアゼパム、フェニトイン、ワルファリン、サリチル酸）が主に結合する。グロブリンにはステロイドホルモン、脂溶性ビタミンなどが特異的に結合する。 α グロブリンの一つ、 α_1 酸性糖タンパクには塩基性薬物（リドカイン、プロプラノロール）が結合する^{3,4)}。加齢によってこれらのタンパク濃度は大きく変わらないと考えられているが、ワルファリンやフェニトインのようなタンパク結合率の高い薬物では 99% から 98% にわずかに減少した場合、遊離薬物は 1% から 2% と 2 倍にも増加し薬効が増強する可能性がある。しかし、同時に遊離型は代謝、排泄されやすく、全体として薬効が相殺されるため臨床的には問題にならないと考えられている⁵⁾。

1.3 代 謝

代謝を担うのは主に肝臓であり、薬物はシトクロム P450 による第 I 相反応と抱合酵素による第 II 相反応を

表1 特に慎重な投与を要する薬物 (A) および開始を考慮すべき薬物 (B) のリスト

	分類	代表的薬物	主な副作用・理由	推奨される使用法
A	抗精神病薬	定型抗精神病薬 (ハロペリドール, クロルプロマジン); 非定型抗精神病薬 (リスペリドン, オランザピン, アリピプラゾール)	錐体外路症状, 過鎮静, 認知機能低下, 脳血管障害と死亡率の上昇. 非定型抗精神病薬には血糖値上昇のリスク	定型抗精神病薬の使用はできるだけ控える. 非定型抗精神病薬は必要最小限の使用にとどめる.
	ベンゾジアゼピン系 睡眠薬・抗不安薬	フルラゼパム, ハロキサゾラム, ジアゼパム, トリアゾラム, エチゾラム	過鎮静, 認知機能低下, せん妄, 転倒・骨折, 運動機能低下	長時間作用型は使用するべきではない. トリアゾラムは健忘のリスクがあり使用するべきでない. 使用する場合最低必要量をできるだけ短時間使用に限る.
	三環系抗うつ薬	アミトリプチリン, クロミプラミン, イミプラミン	認知機能低下, せん妄, 便秘, 口腔乾燥, 起立性低血圧, 排尿症状悪化, 尿閉	可能な限り使用を控える.
	SSRI	パロキセチン, セルトラリン, フルボキサミン	消化管出血リスクの悪化	SSRI は慎重投与
	ジギタリス	ジゴキシン	ジギタリス中毒	0.125mg/日以下に減量する. 血中濃度や心電図によるモニターを行う.
	ループ利尿薬	フロセミド	腎機能低下, 起立性低血圧, 転倒, 電解質異常	必要最低限の使用にとどめ, 適宜電解質・腎機能のモニタリングを行う.
	β 遮断薬	プロプラノロール, カルテオロール	呼吸器疾患の悪化や喘息発作誘発	気管支喘息や COPD では β_1 選択的 β 遮断薬に限る.
B	ACE 阻害薬	エナラプリル, リシノプリル, イミダプリル, テモカプリル	高 K 血症, 空咳	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) とは併用しない

日本老年医学会 (編). 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 より作成, 一部改変.

経て水溶性に変化し, 尿中に排泄される. 加齢により肝重量, 肝血流は減少する³⁾. そのため, 1.1 の項で述べたように初回通過代謝の高い薬物, すなわち肝臓での除去効率 (代謝と排泄を含む) の高い薬物は影響を受け血中濃度が上昇する. 表 2 に肝臓での除去効率の違いによる薬物の種類をまとめる. 除去効率の高い順に加齢による影響を受けやすい. また, 加齢による代謝酵素活性自体への影響について一定の見解は得られていないが一般的に第 II 相反応の方が第 I 相反応より小さいと考えられている. 例えばグルクロン酸および硫酸抱合によって代謝される鎮痛薬のアセトアミノフェンは加齢による薬物半減期の延長はほとんどなかった⁶⁾. また, 除去効果が低い第 I 相反応で代謝される薬物として, テオフィリン, フェニトインは高齢者で軽度の代謝の低下が示唆された⁷⁾. 他に定型抗精神病薬のハロペリドールやプロトンポンプ阻害薬のオメプラゾールについても同様の結果

が示された. しかし, 遺伝的に代謝酵素活性の高い高齢者では代謝の低下が顕著であった⁷⁾. 以上から, 高齢者では肝臓での除去効率の低い薬物であっても, 遺伝素因によって代謝の低下が増強することがある. そのため副作用の発現に注意し, とくに治療域と中毒域に近い薬物では血中濃度モニタリングを行うことが推奨される.

1.4 排泄

薬物は代謝を受けずに, あるいは代謝物となって, とくに水溶性薬物が脂溶性薬物よりも容易に排泄される. 排泄には胆汁・糞中排泄と腎排泄がある. 胆汁・糞中排泄は血液中から肝細胞内へ移行し, 胆汁へ排泄されるものと消化管上皮から直接分泌されるものがある. 胆汁排泄機能に関して老齢ラットでは若齢ラットに比べ胆汁分泌を促すタウロコール酸投与下の胆汁流量および胆汁酸分泌は低下することが示されているが⁸⁾, 高齢者におい

表2 肝臓での除去(代謝, 排泄)効率の違いによる代表的薬物の種類

低い (<0.3)	中間 (0.3-0.7)	高い (>0.7)
カルバマゼピン	アスピリン	アルプレノロール
ジアゼパム	キニジン	デシプラミン
インドメタシン	コデイン	リドカイン
ナプロキセン	ニフェジピン	モルヒネ
ニトラゼパム	ノルトリプチリン	ニトログリセリン
トリアゾラム	ミダゾラム	ペンタゾシン
フェノバルビタール		プロプラノロール
フェニトイン		ベラパミル
プロカインアミド		
テオフィリン		
バルプロ酸		
ワルファリン		

上記薬物は肝臓で少なくとも30%が除去される。

Rowland M, Tozer TN 著. Clinical Pharmacokinetics, Concepts and applications, 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1995 より作成, 一部改変.

て薬物の胆汁排泄が低下するか, 肝クリアランス低下に影響するかは明らかでない。腎排泄は薬物排泄の主要なルートと考えられており, 糸球体濾過, 尿細管分泌, 尿細管再吸収の3つの異なる過程からなる。糸球体濾過は分子量約5,000以下の薬物は自由に濾過されるがタンパクに結合した薬物は濾過されない。尿細管分泌は主にトランスポーターを介した能動輸送により行われ, 尿細管再吸収は主に受動輸送され, 薬物の脂溶性, 尿pH, 尿量によって影響を受ける。加齢によりネフロン数と腎血流は低下し, それらによる機能変化は腎臓全体に同程度に影響すると考えられている⁹⁾。従って, 腎排泄性の薬物で, 治療域が狭いあるいは高齢者で慎重投与が必要とされる薬物については糸球体濾過量の低下に合わせて投与量を減らす必要がある。そのような薬物にはゲンタマイシン, 利尿薬, ジゴキシン, β 遮断薬, 気分安定薬のリチウムがある³⁾。なお, ジゴキシンは糸球体濾過とP糖タンパク質を介する尿細管分泌により排泄されるが¹⁰⁾, P糖タンパク質を含む薬物トランスポーターの加齢による影響はわかっていない。

2. 循環器作用薬の加齢に関連する薬物動態と薬力学の変化

2.1 抗凝固薬

加齢はワルファリンによる出血リスクを上昇させる因子である¹¹⁾。高齢者と若年者でワルファリンの薬物動態に違いはなかったが, 高齢者において若年者より投与量が少ないにもかかわらずトロンボテストによる抗凝固

作用が低値であった¹²⁾。このことから薬力学の変化により高齢者で感受性が増加したことが示された。

新しい抗凝固薬のトロンピン直接阻害薬(ダビガトラン)や合成Xa因子阻害薬(リバーロキサバン)も高齢者においてワルファリンと同等の出血リスクのあることが報告されている^{13,14)}。機序は明らかでないが両薬物とも腎排泄されるため, 腎機能低下による血液中濃度の増加によるかもしれない。

2.2 ジゴキシン

1.2と1.4で述べたように, ジゴキシンの組織分布は減少し, また腎排泄は低下する結果, 高齢者では若年者に比べ投与後の血中濃度が上昇し, 半減期が延長する³⁾。高齢者ではジギタリス中毒と呼ばれる不整脈, 悪心・嘔吐, せん妄などの症状が現れやすい。そのため急速飽和量, 維持量ともに減らし, 血中濃度や心電図によるモニターをするなど, 観察を十分に行い, 慎重に投与する必要がある。

2.3 利尿薬

フロセミドの静脈内投与によるナトリウム利尿作用の最大効果が高齢者では薬物の尿細管分泌量の低下を伴って若年者に比べ減弱する¹⁵⁾。一方で, 高齢者では利尿による急な循環血漿量の低下は生理的に脱水, 血圧低下, めまい, 失神, 低ナトリウム血症, 低カリウム血症などを起こすリスクがある。

2.4 β 遮断薬

1.1で述べたようにプロプラノロールは肝臓での初回通過代謝が高く、加齢による影響を大きく受けるため高齢者で血中濃度は増加する。しかし、薬力学については β 刺激薬による心拍数増加に対する抑制作用は高齢者で減弱していた³⁾。従って高齢者において観察される作用の変化がどちらの方向になるかの予測は難しいが、一般的には過度の降圧、徐脈を避けるため少量から投与を開始することとされている。

2.5 カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬には血管平滑筋のL型カルシウムチャンネルに親和性の高いもの（ニフェジピン、アムロジピンなど）と心臓のL型カルシウムチャンネルに親和性の高いもの（ベラパミル、ジルチアゼムなど）がある。1.1で述べたようにこれらは肝臓での初回通過代謝の大きい薬物である。ニフェジピンは高齢者で若年者に比べ血中濃度は増加し、血行力学の面では、高齢者で心拍数増加を伴わずに血圧は低下したが、若年者では血圧は低下せず頻脈のみを認めた。これらの結果から高齢者では薬物の血中濃度増加と圧受容体反射低下によりニフェジピンの降圧作用に対する感受性は高いことが示された¹⁶⁾。ベラパミルにおいても高齢者で血中からの薬物の代謝、排泄能が低下し、薬理作用である心拍数低下への影響は高齢者でより顕著で、心電図PR間隔の延長も遷延化した¹⁶⁾。薬物動態の変化によってベラパミルに対する感受性が上がったことが考えられた。以上から、過度の降圧、徐脈に注意し、少量から投与を開始する必要がある。

2.6 ACE阻害薬

多くのACE阻害薬は経口吸収を良くするためにプロドラッグとして投与され、肝臓で加水分解により活性代謝物に変化する。排泄経路は腎臓で糸球体濾過と尿細管分泌によって排泄されるが、より新しいACE阻害薬では胆汁と腎の両方で排泄されるものがある。若年者と高齢者で腎排泄型のエナラプリル、胆汁・腎排泄型のベナゼプリルの薬物動態と薬力学を比較した研究がある。それぞれの活性代謝物の血中濃度は高齢者で若年者に比べエナラプリルで2倍、ベナゼプリルで1.4倍であったが、前者が有意な上昇であり、胆汁・腎排泄型のACE阻害薬が加齢による薬物腎排泄の低下を代償することが示された。血圧降下作用については高齢者で降圧の絶対値は大きかったがベースラインからの変化は高齢者と若年者で差はなく¹⁶⁾、加齢による血行動態への影響は認めなかった。しかし、一般的には高齢者では初回投与時の低

血圧のリスクを考慮し低用量から開始する。また、ACE阻害薬の腎臓への薬理作用である高カリウム血症の出現に注意する必要がある。

3. 中枢神経作用薬の加齢に関連する薬物動態と薬力学の変化

3.1 ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬

高齢者ではベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬に対する感受性は高いことが知られている。これは薬物動態あるいは薬力学のいずれかの変化に基づくことが考えられている。基本的に肝臓において代謝を受けるが多くは肝臓での除去効率の低い薬物であるため加齢による薬物動態の変化は少ないと考えられる。しかし、トリアゾラムは除去効率が0.296と低～中間の薬物であり¹⁷⁾、高齢者で血中濃度の増加と鎮静の増強がある¹⁸⁾。また、ジアゼパムでは鎮静に必要な血中濃度は20歳から80歳の間で2～3倍減少し、加齢により薬力学が変化する可能性がある¹⁶⁾。ミダゾラムでは高齢者と若年者で脳波検査を用いて薬物動態と薬力学の関係を調べ、薬物動態に違いはなく、脳波上の最大効果の50%をもたらず濃度が高齢者で若年者に比べ低いことが示された¹⁹⁾。以上から、高齢者では臨床的に問題になる過鎮静、健忘、せん妄、筋弛緩、転倒・骨折などを予防するために少量から投与を開始する必要がある。

3.2 抗精神病薬

抗精神病薬には特有の副作用が多くあり、高齢者では錐体外路症状（パーキンソニズム、アカシジアなど）、起立性低血圧、抗コリン作用（排泄障害）、心電図QT延長、過鎮静、認知機能低下などが問題とされている³⁾。このような副作用の出やすさについては薬物動態と薬力学の両方の変化に基づくことが考えられている。薬物動態の変化について、定型抗精神病薬のハロペリドールに関して1.3でも述べたが、加齢と遺伝的に高い代謝酵素活性が血中濃度を上昇することが報告されている⁷⁾。非定型抗精神病薬のリスペリドンについて投与量当たりの薬物および活性代謝物の血中総濃度は加齢によって高くなることが示された²⁰⁾。リスペリドンは肝臓で第1相反応によって代謝されほとんどが活性代謝物になり、活性代謝物は腎から排泄される。従って、薬物動態の変化には肝代謝だけでなく腎排泄の低下も関与する可能性がある。薬力学の変化については、定型抗精神病薬のクロルプロマジンやハロペリドールにより起立性低血圧が生じやすく、これは高齢者で末梢の α 遮断作用による圧受容体反射機能の低下が大きな要因と考えられている。錐体外路症状について、比較的高齢の統合失調症患者

13名を対象として放射性物質で標識した D₂ 受容体リガンドを用いたポジトロン断層撮影法が行われた。リスベリドン投与後の線条体における D₂ 受容体占有率は薬物および活性代謝物の血中濃度が上がるに従って非線形に上昇し、50%受容体占有率をきたす血中濃度は既報の若年者の値と同であった。しかし、錐体外路症状が現れた7名の患者で同占有率は34~79%であり、若年者で錐体外路症状が現れるとされる80%以上より低かった²¹⁾。このことから錐体外路症状は薬物動態の変化でなく、薬力学の変化により感受性が上昇したためであることが示唆された。定型抗精神病薬はドパミン受容体だけでなくヒスタミン、アドレナリン α 、ムスカリン受容体などを遮断するため副作用の頻度も高くなる。以上から高齢者では定型抗精神病薬の使用はできるだけ控え、非定型抗精神病薬の初回投与量を少量とすることが推奨される。

3.3 抗うつ薬

三環系抗うつ薬はセロトニントランスポーターとノルアドレナリントランスポーターに親和性をもち、セロトニン、ノルアドレナリンの再取り込みを阻害するが、ヒスタミン受容体、ムスカリン受容体、アドレナリン α 受容体にも親和性がある。従って、高齢者ではヒスタミン受容体阻害による眠気、せん妄が、抗コリン作用による口渇、便秘、尿閉、認知機能低下、せん妄が、 α 受容体阻害による起立性低血圧が問題となる。他にナトリウムチャンネル阻害作用による心電図QT延長による催不整脈作用も重要な副作用である。肝臓でシトクロム P450 による酸化的代謝に続いてグルクロン酸抱合を受け、主に腎臓から排泄される。高齢者での薬物動態の変化に関して個体差が大きいことや若年者との比較試験が少ないことから一定の結論は得られていない²²⁾。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) はセロトニントランスポーターへの親和性が高く、三環系抗うつ薬と異なり、ノルアドレナリントランスポーターや他の受容体やナトリウムチャンネルへの親和性は低い。そのため上記の副作用は少ない。一方でセロトニン受容体刺激症状である嘔気、嘔吐の消化器症状の頻度が高いこと、高齢者ではとくに抗利尿不適合分泌症候群による低ナトリウム血症を起こしやすいことが報告されている²³⁾。また、NSAIDs、アスピリン、ワルファリンなどの抗血栓薬との併用で出血のリスクが高くなることが報告され、これは血小板へのセロトニンの取り込みが抑制されるためと考えられている²⁴⁾。SSRIはシトクロム P450 による酸化的代謝を受け主に腎臓から排泄される。三環系抗うつ薬に比べて半減期が長く、シトクロム P450 に対する阻

害作用があることが特徴である。後者に関しては薬物を併用時に薬物自体の、あるいは併用薬の作用が増強するリスクが高まる。加齢による薬物動態の変化は三環系抗うつ薬と同様、一定の結論は得られていない²²⁾。以上から高齢者では三環系抗うつ薬は控え、SSRIは少量から投与を開始することが推奨される。

4. 結 論

本稿では加齢による薬物動態と薬力学の変化について、とくに循環系と精神系の薬物を中心に述べた。高齢者では臓器機能の比較的保たれている健康な高齢者もいるため、薬物動態や薬力学の個体差は大きいと考えられる。個々の患者に応じて薬物と用量を選択し、慎重に観察することが大切である。

文 献

- 1) 日本老年医学会 (編) : 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 株式会社メジカルビュー社, 東京, pp26-33, 2015.
- 2) Hurwitz A1, Brady DA, Schaal SE, et al : Gastric acidity in older adults. *JAMA* **278** : 659-662, 1997.
- 3) Mangoni AA, Jackson SH : Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics : basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* **57** : 6-14, 2004.
- 4) 後藤茂, 金尾義治 (編) : 薬学生のための生物薬剤学第2版, 廣川書店, 東京, pp112-113, 2000.
- 5) Benet LZ, Hoener BA : Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* **71** : 115-121, 2002.
- 6) Divoll M, Abernethy DR, Ameer B, et al : Acetaminophen kinetics in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* **31** : 151-156, 1982.
- 7) Schwartz JB : The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* **82** : 87-96, 2007.
- 8) Schmucker DL : Liver Function and Phase I Drug Metabolism in the Elderly. A Paradox. *Drugs Aging* **18** : 837-851, 2001.
- 9) Davies DF, Shock NW : Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* **29** : 496-507, 1950.
- 10) Okamura N, Hirai M, Tanigawara Y, et al : Digoxin-cyclosporin A interaction : modulation of the multi-drug transporter P-glycoprotein in the kidney. *J*

- Pharmacol Exp Ther **266** : 1614-1619, 1993.
- 11) Poli D, Antonucci E, Grifoni E, et al : Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol* **54** : 999-1002, 2009.
 - 12) Shepherd AMM, Hewick DS, Moreland TA, et al : Age as a determinant of sensitivity to warfarin. *Br J Clin Pharmacol* **4** : 315-320, 1977.
 - 13) Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al : Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation : an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* **123** : 2363-2372, 2011.
 - 14) Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al : Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* **130** : 138-146, 2014.
 - 15) Andreasen F, Hansen U, Husted SE, et al : The influence of age on renal and extrarenal effects of frusemide. *Br J Clin Pharmacol* **18** : 65-74, 1984.
 - 16) Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT : Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* **35** : 49-64, 1998.
 - 17) Boxenbaum H : Human In Vivo Competitive Inhibition of P450 Substrates : Increased Plasma Concentrations as a Function of Hepatic Extraction Ratio and Percent Inhibition. *J Pharm Pharmaceut Sci* **2** : 89-91, 1999.
 - 18) Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, et al : Sensitivity to triazolam in the elderly. *N Engl J Med* **324** : 1691-1698, 1991.
 - 19) Albrecht S, Ihmsen H, Hering W, et al : The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* **65** : 630-639, 1999.
 - 20) Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, et al : Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* **19** : 395-401, 2005.
 - 21) Uchida H, Kapur S, Mulsant BH, et al : Sensitivity of older patients to antipsychotic motor side effects : a PET study examining potential mechanisms. *Am J Geriatr Psychiatry* **17** : 255-263, 2009.
 - 22) 藤井久彌子, 下田和孝 : 高齢者の薬物療法の問題点 精神科領域疾患. *臨床薬理* **39** : 18-24, 2008.
 - 23) Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, et al : Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors : a review of spontaneous reports. *CMAJ* **155** : 519-527, 1996.
 - 24) Oka Y, Okamoto K, Kawashita N, et al : Meta-analysis of the risk of upper gastrointestinal hemorrhage with combination therapy of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biol Pharm Bull* **37** : 947-953, 2014.