

薬物によるフレイルと認知障害を防ぐ

Drug-induced frailty and cognitive impairment

東京大学医学部附属病院老年病科

秋下雅弘*

はじめに

認知症薬物療法には老年医学的視点が必須である。つまり、認知症の多くは生活習慣病を背景として発症するため多病であり、そのため併存疾患の管理をどうするかが問題となる。特に薬物有害事象と服薬管理への配慮は欠かせない。本稿では、高齢者に多く使われる薬物によるフレイルと認知障害を中心に、認知症者に対する薬物療法の注意点を解説する。

1. 高齢者のポリファーマシー

高齢者はいくつもの疾患や症候を有するため、ポリファーマシー（polypharmacy、多剤服用）になりやすい。我々が行った老年科5施設の外来調査¹⁾では、65～74歳で平均約4種類、75歳以上では約5種類の薬剤が処方されていた。また、筆者の施設で認知症精査入院した患者の平均服薬数も約5種類であった。ポリファーマシーには、薬物相互作用およ

び処方・調剤の誤りや飲み忘れ・飲み間違いの発生確率増加に関連した薬物有害事象の増加の他に、薬剤費の増大、服用する手間やQOLという問題がある。有害事象の発生は薬剤数にほぼ比例して増加するが、6種類以上が入院患者の有害事象全般²⁾、5種類以上が通院患者の転倒リスク³⁾と関連するため（図1）、5～6種類以上をポリファーマシーの目安とするのが妥当であろう。ただ、最近は、「複数の薬剤を併用することに伴う諸問題」をポリファーマシーとする考え方に拡大してきており、3～4種類でも問題があればポリファーマシーであり、10種類でも問題がなければ該当しないといえる。要するに数は目安で、本質的にはその中身が重要である。

多病が高齢者におけるポリファーマシーの主因であり、特別な配慮をしなければポリファーマシーを回避することは難しい。エビデンスの妥当性、対症療法の効果、非薬物療法など、処方の際に見直す

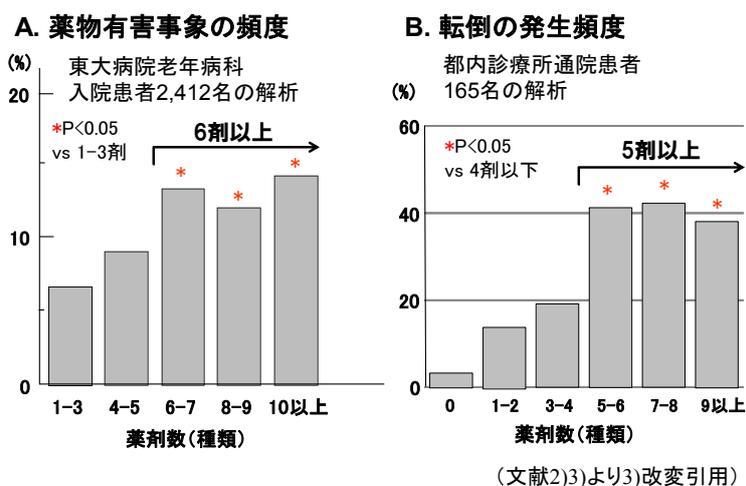


図1 ポリファーマシーと薬物有害事象の関係

* Masahiro Akishita, M.D., Ph.D.: Department of Geriatric Medicine, The University of Tokyo Hospital

表 1 薬剤起因性老年症候群と主な原因薬剤

症候	薬剤
ふらつき・転倒	降圧薬（特に中枢性降圧薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬）、睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、てんかん治療薬、抗精神病薬（フェノチアジン系）、パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）、抗ヒスタミン薬（H2 受容体拮抗薬含む）、メマンチン
記憶障害	降圧薬（中枢性降圧薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬）、睡眠薬・抗不安薬（ベンゾジアゼピン）、抗うつ薬（三環系）、てんかん治療薬、抗精神病薬（フェノチアジン系）、パーキンソン病治療薬、抗ヒスタミン薬（H2 受容体拮抗薬含む）
せん妄	パーキンソン病治療薬、睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬（三環系）、抗ヒスタミン薬（H2 受容体拮抗薬含む）、降圧薬（中枢性降圧薬、 β 遮断薬）、ジギタリス、抗不整脈薬（リドカイン、メキシレチン）、気管支拡張薬（テオフィリン、アミノフィリン）、副腎皮質ステロイド
抑うつ	中枢性降圧薬、 β 遮断薬、抗ヒスタミン薬（H2 受容体拮抗薬含む）、抗精神病薬、抗甲状腺薬、副腎皮質ステロイド
食欲低下	非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、アスピリン、緩下剤、抗不安薬、抗精神病薬、パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、コリンエステラーゼ阻害薬、ビスホスホネート、ビグアナイド
便秘	睡眠薬・抗不安薬（ベンゾジアゼピン）、抗うつ薬（三環系）、過活動膀胱治療薬（ムスカリン受容体拮抗薬）、腸管鎮痙薬（アトロピン、ブチルスコポラミン）、抗ヒスタミン薬（H2 受容体拮抗薬含む）、 α グルコシダーゼ阻害薬、抗精神病薬（フェノチアジン系）、パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）
排尿障害・尿失禁	抗うつ薬（三環系）、過活動膀胱治療薬（ムスカリン受容体拮抗薬）、腸管鎮痙薬（アトロピン、ブチルスコポラミン）、抗ヒスタミン薬（H2 受容体拮抗薬含む）、睡眠薬・抗不安薬（ベンゾジアゼピン）、抗精神病薬（フェノチアジン系）、トリヘキシフェニジル、 α 遮断薬、利尿薬

（厚生労働省「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」より引用）

点はいくつもある。特に、個々の病態や日常生活機能、生活環境、患者の意思・嗜好に基づいて処方薬の優先順位を決めることが重要である。

2. 薬剤起因性老年症候群としてのフレイル、認知障害

高齢者の薬物有害事象は、アレルギー症状や薬剤性腎障害・肝障害としてよりも老年症候群として現れることが多く、薬剤起因性老年症候群と呼ばれる。ふらつき・転倒、抑うつ、記憶障害、せん妄、食欲低下、便秘、排尿障害・尿失禁などが代表的であり（表 1）、薬物とは関係なく高齢者によくみられる症状なため、薬剤性と気付きにくく発見が遅れることが特徴である。

このうち、記憶障害とせん妄、抑うつが認知障害に関わる症候であり、ふらつき・転倒、抑うつ、食欲低下、便秘は身体的フレイルに関わる。フレイルは、加齢に伴って生理的予備力／ストレス抵抗性が低下した、頑健と要介護との中間的狀態と定義され、身体的、精神心理的、社会的要素からなる。したがって、認知障害や抑うつは精神心理的フレイルに含まれるが、ここではサルコペニア（sarcopenia、加齢性筋肉減少症）や低栄養など身体的要素をフレイル

として扱う。ふらつき・転倒はフレイル・サルコペニアの代表的表現形かつアウトカムであり、抑うつは廃用性筋萎縮と食欲低下を介して、便秘は食欲低下を介して、食欲低下は栄養摂取不足によりフレイル・サルコペニアの原因となる。

3. フレイル、認知障害の原因となる薬物

表 1 に示した薬物がフレイルや認知障害の原因となる薬物であり、その多くは「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」⁴⁾にある「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に含まれている。同リストの詳細は日本老年医学会のホームページにも掲載されているので参照いただきたい。

これらの薬物の薬理作用を理解していれば、効果の裏返しとしての有害事象を想像することは難しくない。フレイルと認知障害の双方に関わる薬物として、ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬と抗コリン系薬物が挙げられる。ベンゾジアゼピンには中枢神経抑制による認知機能低下と筋弛緩作用がある。アセチルコリンという神経伝達物質に拮抗する抗コリン系薬物が神経系に有害な作用を有することは自明である。これらの有害事象は臨床的にも数多くの研究で（しかし、そのほとんどは観察研究であるが）

示されている。特に、抗コリン系薬物はポリファーマシーとの関連が深く、多数の併存疾患でそれぞれの疾患に対して抗コリン系薬物が処方される結果、抗コリン作用の力価が高くなると認知症あるいはアルツハイマー病の発症リスクが高まることが示されている⁵⁾。

このような臨床的エビデンスに基づいて「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」では、高齢の患者に使用すると認知機能障害（せん妄・認知機能低下・認知症）をきたす可能性のある薬物には何が
あるか？という CQ（クリニカルクエスチョン）に
対して、

- ・ 抗コリン作用をもつ薬物〔フェノチアジン系などの抗精神病薬、三環系抗うつ薬、パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）、第一世代ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬、頻尿治療薬など〕は、認知機能障害と関連するため減量または中止を検討する。（エビデンスの質：中、推奨度：強）
- ・ 向精神薬（抗不安薬、抗精神病薬、睡眠薬、抗うつ薬）は抗コリン作用と同様、認知機能障害と関連する可能性がある。（エビデンスの質：低、推奨度：弱）
- ・ 特に、ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬、オキシブチニンは、せん妄・認知機能低下・認知症発症に関連することが強く示されている。（エビデンスの質：高、推奨度：強）

と記載されている。

以上のように、薬物が標的臓器以外にも作用をもたらす可能性を常に考慮し、新たな症候がみられる場合にはまず有害事象を念頭に置いた問診と検索を進めることが重要である。

おわりに

糖尿病や高血圧などの生活習慣病はフレイルと認知障害の危険因子であるため、少なくとも中高年期はその厳密な管理に努めることが重要である。しかし、高齢期、特に 75 歳以上で生理的予備能が低下した状態になると厳密な管理に伴う有害事象がむしろフレイル、認知障害を招くことに注意が必要である。このように、認知機能やフレイルを考慮した生物学的年齢に基づいて治療の益と害のバランスを考慮することが極めて重要である。

文 献

- 1) Suzuki Y, Akishita M, Arai H, Teramoto S, et al: Geriatr Gerontol Int, 6:244-247 (2006).
- 2) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, et al: High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. Geriatr Gerontol Int, 12:761-2 (2012).
- 3) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, et al. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. Geriatr Gerontol Int, 12:425-30 (2012).
- 4) 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 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」研究班編集. 日本老年医学会, 東京 (2015) .
- 5) Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. JAMA Intern Med, 175:401-7(2015).

この論文は、平成 30 年 7 月 28 日（土）第 32 回老年期認知症研究会で発表された内容です。