○薬剤誘発性認知症について

薬剤誘発性認知症・認知障害は薬剤の毒性により生じることが知られており、覚醒度を低下させる薬剤や強い抗コリン作用を持つ薬剤は、特に認知症・認知障害をきたしやすいといわれています。地域高齢者を対象とした前向きコホート研究では、抗コリン薬の使用は用量依存性に全認知症及びアルツハイマー病の発症を増加させることが報告されています。そこで今回、薬剤により誘発される認知症や認知障害の原因薬剤、臨床的特徴について以下に紹介します。

Ⅰ．原因薬剤

ほとんどすべての薬剤が、認知障害の原因となり得ます。ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬等、覚醒度を低下させる薬剤や、強い抗コリン作用をもつ薬剤は特に認知障害をきたしやすいとされています。特に認知障害の原因となりやすい薬剤を**表１**に示します。

表１：認知機能障害を生じやすい薬剤（主な当院採用薬）

系統	一般名	当院採用薬
ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬	エチゾラム	エチゾラム錠 0.5mg
	ジアゼパム	セルシン散 1%、セルシン錠 2mg ダイアップ坐剤 4・6・10、ホリゾン注射液 10mg
	トリアゾラム	ハルシオン錠 0.25mg※
	ニトラゼパム	ネルボン散 1%
抗精神病薬	クロルプロマジン	コントミン糖衣錠 12.5mg・25mg
	リスペリドン	リスペリドン錠 1、リスペリドン内用液 1mg/mL
抗パーキンソン病薬	トリヘキシフェニジル	アーテン錠 2mg
	ビペリデン	アキネトン錠 1mg、アキネトン注射液 5mg
三環系抗うつ薬	アミトリプチリン	トリプタノール錠 10
	イミプラミン	トフラニール錠 10mg※
抗てんかん薬	フェニトイン	アレビアチン散 10%、アレビアチン錠 100mg
H_2受容体拮抗薬	ニザチジン	アシノン錠 75mg
	ファモチジン	ファモチジン OD 錠 20mg、ファモチジン散 10%
第一世代 H_1受容体拮抗薬	d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	d-クロルフェニラミンマレイン酸塩徐放錠 6mg エンペラシン配合錠
	ジフェンヒドラミン塩酸塩	レスタミンコーワ錠 10mg
	シプロヘプタジン塩酸塩	ペリアクチン散 1%
	ヒドロキシジン塩酸塩	アタラックス P 注射液、アタラックス錠 10mg
	ヒドロキシジンパモ酸塩	アタラックス P 散

※院外専用採用薬

1）抗コリン作用を持つ薬剤

抗コリン薬は、神経伝達物質のアセチルコリンがアセチルコリン受容体（ムスカリン受容体）に結合するのを阻害する薬剤の総称であり、認知機能障害の原因となる薬剤の一つです。抗コリン作用をもつ薬剤は多数あり（**表 2**）、特に抗パーキンソン病薬のトリヘキシフェニジル、ピペリデン、第一世代 H_1 受容体拮抗薬および H_2 受容体拮抗薬は、「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）によると、75 歳以上の高齢者において「特に慎重な投与を要する」とされています。また、単独では抗コリン作用が大きくない薬剤でも、併用することで抗コリン作用が増加し、認知機能障害を生じやすくなります。抗コリン薬による認知機能障害としては、記憶力低下、注意力低下、せん妄が挙げられ、特に高齢者で生じやすく、抗コリン薬によるせん妄は、焦躁感や幻視を伴うことが多いです。

表 2：抗コリン作用をもつ薬剤

抗コリン薬	アトロピン、鎮痙剤（スコポラミン）、抗パーキンソン病薬、過活動膀胱治療薬、気管支拡張剤
向精神薬	三環系抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬、フェノチアジン系薬
H1 受容体拮抗薬	第一世代
循環器系薬	ジソピラミド、キニジン

2）ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬

ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬において、鎮静作用が長く続く薬剤でアルツハイマー病等の認知症が生じやすいことが分かりました。

「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）では、75 歳以上の高齢者において「特に慎重な投与を要する」とされています。また、トリアゾラム（超短期作用型）、エチゾラム（短期作用型）は健忘、依存のリスクが高いことが指摘されており、睡眠薬・抗不安薬を使用する際には、ベンゾジアゼピン系は極力用いずに、代替薬として非ベンゾジアゼピン系の薬剤を少量、短期間使用することが推奨されています。ベンゾジアゼピン系薬の長期服用による認知機能障害として、空間視力障害、IQ の低下、協同運動障害、言語性記憶および注意力の障害が報告されています。ベンゾジアゼピン系薬による認知機能障害は、特に長時間作用型の薬剤の服用、高齢、男性、飲酒、抗コリン作用を有する向精神薬の服用で生じやすいです。

3）抗精神病薬

抗精神病薬は、統合失調症や双極性障害などの精神疾患などに使用されています。抗精神病薬の中枢性副作用として錐体外路症状、せん妄、過鎮静などが知られていますが、これらの有害事象は複数の抗精神病薬を内服している患者および高齢者で生じやすいです。抗精神病薬による認知機能障害は、抗コリン作用が大きく影響すると考えられています。フェノチアジン系抗精神病薬は強い抗コリン作用を有し、記憶障害が生じやすいです。抗コリン作用をもつ薬剤による記憶障害は短期間の投与では可逆的で、投与中止により改善するといわれています。

4）抗パーキンソン病薬

パーキンソン病の進行とともに、幻視や認知症を高頻度に生じるため、抗パーキンソン病薬の副作用による認知機能障害か、パーキンソン病（レビー小体病）そのものの進展による認知機能障害

かを判別することはしばしば困難です。薬剤性の認知機能障害の危険因子としては、高齢、認知症の合併、高用量の抗パーキンソン病治療薬が挙げられます。また、抗コリン薬投与により記憶障害、実行機能障害を惹起することがあるため、認知症のある患者および高齢者では使用を控えるべきです。

５）抗うつ薬

抗うつ薬の使用者と非使用者に対する 9 年後の認知症発症の相対危険度※※は、3.89（3.08-4.92）と報告されました。抗うつ薬の種類では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI 使用者の認知症発症の相対危険度が 3.66、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 SNRI が 4.73、三環系抗うつ薬が 3.26、四環系抗うつ薬が 6.62、モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）が 4.94、セロトニン遮断再取り込み阻害薬（SARI）は 4.48 という報告でした。

【※※相対危険度とは、疫学における指標の一つで「相対リスク」とも呼ばれ、曝露群と非曝露群における疾病の頻度を比で表したもの】

６）抗てんかん薬

抗てんかん薬は、認知機能障害の原因となります。フェニトイン、プリミドン、フェノバルビタールでは比較的重い認知機能障害がみられることがありますが、バルプロ酸、カルバマゼピンおよび新規抗てんかん薬では認知機能障害は生じても軽度のことが多いです。抗てんかん薬服用中のせん妄や認知機能障害は、脳に器質的疾患を有する患者、高齢者、痙攣発作後に生じやすいですが、器質的疾患によるものか、抗てんかん薬の副作用による症状かを鑑別するのはしばしば困難であります。

７） H_2 受容体拮抗薬

H_2受容体拮抗薬によるせん妄は、高齢者、腎機能障害のある患者、H_2受容体拮抗薬の血中および脳脊髄液中濃度が高い患者に生じやすいです。H_2受容体拮抗薬は抗コリン作用を有しており、抗コリン作用によるせん妄の可能性があります。

８）過活動膀胱治療薬

頻尿、切迫性尿失禁を呈する過活動膀胱に対しては、抗コリン薬（ムスカリン受容体拮抗薬）を使用することが多いです。高齢者の過活動膀胱による症状に対してはムスカリン受容体拮抗薬が有効ですが、ムスカリン受容体拮抗薬は中枢神経系の副作用をきたす可能性があります。

９）副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは、慢性の認知機能障害を来たす原因薬剤の一つです。副腎皮質ステロイドによる認知機能障害は用量依存性であり、プレドニゾロンの投与量が 40mg/日以下では認知機能障害の生じた患者は 1.6%であったのに対して、41～80mg/日では 4.6%、80mg/日以上では 18.4%の患者に認知機能障害が生じたという報告があります。副腎皮質ステロイドによる認知機能障害では、注意力や記銘力の低下が生じます。

１０）非ステロイド抗炎症薬（nonsteroidal anti inflammatory drugs：NSAIDs）

NSAIDs は記銘力障害をはじめとした認知機能障害およびせん妄をきたす原因薬剤の一つです。アスピリン、ナプロキセン、イブプロフェン、インドメタシン、スリンダクによる認知機能障害が報告されています。

１１）循環器系治療薬

多くの循環器系治療薬が精神状態、認知機能に影響を及ぼすと考えられています。認知機能障害をきたす循環器系の薬剤としてはジゴキシンがよく知られています。ジギタリス中毒の症状としては、食欲不振、嘔吐などの消化器症状、複視などの視覚異常、高度の徐脈や発作性心房性頻拍などの不整脈の他にせん妄、失見当識などの認知機能障害をきたすことがあります。また、ジゴキシンによる認知機能障害はジゴキシン血中濃度が治療域の患者においても生じ得るため注意が必要です。

β遮断薬は心臓のβ_1受容体に対する遮断作用により、陰性の変時作用、変力作用をもち、心不全、狭心症、高血圧に対して使用されます。β遮断薬はうつ状態、鎮静、疲労感、幻覚、せん妄、不安などの精神症状を惹起しうることが知られています。

Ⅱ．薬剤による認知症の臨床的特徴

薬剤による認知症は治療可能な認知症に分類され、早期に発見すれば認知症の治癒も見込まれます。一方で薬剤性の認知症の多くは、アルツハイマー病などを基礎疾患として発症することが多く、原因薬剤を中止して一過性に認知機能が改善しても、完全に認知症が治癒することは少ないです。薬剤による認知症は、次のような特徴を有します。

① 注意力低下が目立つ
② 薬剤服用による認知機能障害の経時的変化がみられる
③ せん妄に類似した症状を呈する場合がある
④ 薬剤中止により認知機能障害が改善する
⑤ 薬剤の過剰投与により認知機能障害が悪化する

Ⅲ．おわりに

認知障害を生じる薬剤は多く存在するため、服用薬の多い場合には原因薬剤の特定が困難となります。処方薬の数を最小限とし、副作用の少ない薬剤を選択して慎重に処方量の調整を行う必要があります。また、常に副作用の発現に注意をはらうなど、薬剤による認知障害の予防と早期発見が重要となります。

【参考資料】
SDIC 学術版　No.648　2018 年 3 月
各薬剤添付文書　　より抜粋・加筆