

高齢者の薬剤起因性精神症状

小田 陽彦*

抄録：認知症診断では治療可能性のある認知症を最初に探ることが重要である。薬剤起因性認知機能低下は意外に多い。「認知症が疑われた308人のうち35人（11%）が薬剤起因性認知機能低下だった」という報告もある。また、薬剤起因性精神症状が認知症の行動・心理症状と誤診され、精神科に「認知症」という触れ込みで他科が紹介してくる事例もよく経験する。リエゾンバトルである。「他科の処方には口出ししにくい」などという消極的姿勢はあり得ない。薬剤起因性精神症状の解決策は原因薬剤の中止しかないので、精神科医がある程度他科の知識を持った上で薬剤中止について他科医師を説得する姿勢が求められる。また、ベンゾジアゼピン受容体作動薬を精神科医が無思慮に投与し、高齢者の薬剤起因性精神症状を作っている事例も散見されるので、高齢者にはベンゾジアゼピン受容体作動薬を使わないという姿勢も重要である。抗認知症薬も精神症状を悪化させることがあるので、異常が認められた場合には適切に投与を中止する必要がある。

精神科治療学 34(11); 1297-1302, 2019

Key words : dementia, benzodiazepine, promethazine, proton pump inhibitor, histamine 2 receptor antagonist

I. はじめに

高齢者は薬物有害事象の頻度が高く、しかも重症例が多い。認知症が疑われた308人のうち35人（11%）が薬剤起因性認知機能低下だったという報告もある⁹⁾。有害事象は精神神経系や循環器系、血液系など多臓器に出現する。本稿では精神症状に関する有害事象を起こす薬剤について概説する。

II. ムスカリン受容体拮抗作用の過活動膀胱治療薬

切迫性尿失禁、頻尿を呈する過活動膀胱に対してムスカリン受容体拮抗作用を持つ抗コリン薬が多く使用されている。しかし抗コリン薬の過活動膀胱に対する有効性を検証した50編のプラセボ対照 RCT に関する系統的レビューでは、1日あたりの切迫性尿失禁ならびに頻尿の回数は、プラセボ群は前者が1.06回、後者が1.2回それぞれ減少したのに対し実薬群のそれは前者が1.73回、後者が2.06回にとどまり、ささやかな有効性しか期待できないと示された⁹⁾。ムスカリン受容体は膀胱平滑筋のみならず脳内にも分布しており、覚醒、注意、記憶機能等に関する重要な役割を果たしていると考えられている。ムスカリン受容体拮抗作用を持つ抗コリン薬はこれらの機能を阻害することによ

Drug-induced psychological symptoms in elderly people.

*兵庫県立ひょうごこころの医療センター

〔〒651-1242 兵庫県神戸市北区山田町上谷上字登り尾3〕

Haruhiko Oda, M.D., Ph.D.: Hyogo prefecture - Hyogo Mental Health Center, 3, Noborio, Kamitanigami, Yamada-cho, Kita-ku, Kobe-shi, Hyogo, 651-1242 Japan.

り認知機能障害やせん妄等の精神症状を起こすことがある。特に oxybutynin は臨床試験に関するレビューで認知機能障害をきたす危険が示されており注意を要する。高齢者ではコリン分泌能が低下しており副作用が顕在化しやすい。また、もともと認知症性疾患を合併している場合、薬剤による精神症状と原疾患によるそれとを区別することは困難なので、副作用が見過ごされやすい。特にレビー小体型認知症の脳ではコリンアセチルトランスフェラーゼの活性が低下しているため、抗コリン薬による副作用が出現しやすい。ムスカリン受容体拮抗作用を持つ抗コリン薬の過活動膀胱への有効性はプラセボをささやかに上回る程度とわかっているため、副作用が疑われた際は中止ないしは変薬が可能かどうか処方医に照会するのが肝要である。

III. 骨粗鬆症治療薬と高カルシウム血症

骨粗鬆症治療薬として用いられる活性型ビタミンD製剤とカルシウム剤はいずれも高カルシウム血症をきたし得る。高カルシウム血症は便秘、吐き気、嘔吐、のどの渇き、倦怠感といった身体症状の他にせん妄、錯乱、昏睡などの精神症状も起こすので、認知症に伴う行動・心理症状と誤診される恐れがある。高カルシウム血症を放置しておくことで胃酸分泌作用による胃潰瘍、血中のカルシウムが大量に尿に排出されることによる尿路結石、輸入細動脈の収縮等による急性腎不全などが起こることがある。活性型ビタミンD製剤やカルシウム剤は内科、整形外科等でよく用いられているが、尋常性乾癬等に対して用いられるマキサカルシトール軟膏またはローションも高カルシウム血症をきたし得る活性型ビタミンD製剤なので、内服薬だけではなく外用薬にも注意を要する。不穏や意識障害をきたしている患者が高カルシウム血症の原因薬剤を中止するだけで劇的に改善することもある。なお、細胞機能の維持・調整に重要なのはイオン化カルシウムだが、血中カルシウムの約4割はアルブミンと結合してイオン化していない。高齢や低栄養状態などによって低アルブミン血症をきたしている場合、それが原因で実測カルシウ

ム濃度が低く出る傾向がある。このため、血中カルシウムを測定する際に低アルブミン血症がある場合はアルブミン値による補正をする。

$$\text{補正カルシウム濃度 (mg/dl)} = \text{実測カルシウム濃度 (mg/dl)} + \{4 - \text{血清アルブミン値 (g/dl)}\}$$

高齢で経口摂取不良のために低栄養状態になっている場合などは、カルシウムの実測値のみを見ていると高カルシウム血症を見逃す恐れがある。

IV. H2受容体拮抗薬によるせん妄

ヒスタミンはH2受容体に作用し胃酸分泌を促進させる。胃酸分泌が過多となると胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎などの消化器疾患が起きる。H2受容体拮抗薬は胃内のH2受容体に拮抗的に作用することによって胃酸分泌を抑制し、胃潰瘍などの消化器疾患の予後を劇的に改善させる。有効性の高い薬なので漫然と長期的に使用されがちであり、副作用に注意を要する。H2受容体拮抗薬は覚醒や記憶に関係する脳内ヒスタミン受容体にも拮抗的に作用し、せん妄や認知機能低下などの認知症と誤診されやすい精神症状をきたすことがある。ゆえにH2受容体拮抗薬の投与中に認知症が疑われた際は中止ないしは変薬を検討する。2018年に出された厚生労働省の高齢者の医薬品適正使用の指針(総論編)は、高齢者に対してH2受容体拮抗薬を「可能な限り使わない」よう推奨している³⁾。

V. PPI や H2受容体拮抗薬長期投与に伴うビタミンB12吸収障害

ビタミンB12欠乏症が生じると、錯乱、傾眠、集中力低下、無気力、妄想、記憶障害などの認知症のような精神症状が出現することがある。65~99歳の外来連続症例152人を対象にビタミンB12を検査した研究によると、14.5%にビタミンB12欠乏症がみられたとされており、高齢者においてビタミンB12欠乏症は稀ではないと言える⁸⁾。ビタミンB12が食品から体内に吸収される際、食品中のビタミンB12を蛋白質から切り離すのが胃酸である。よって、PPI (proton pump inhibitor) やH2受容

体拮抗薬といった胃酸分泌抑制薬を長期に投与するとビタミンB12吸収障害によるビタミンB12欠乏症を起し得る。アメリカの健康保険加入者約20万人を対象にした調査によると、H2受容体拮抗薬またはPPIを2年以上投与されるとビタミンB12欠乏症を発症する確率が上がった(H2受容体のオッズ比は1.25, PPIは1.65)⁹⁾。ゆえに胃酸分泌抑制薬が長期投与されている事例で認知症のような症状が出現した際は、血中ビタミンB12を測定する必要性が高いと言える。

VI. 第一世代抗ヒスタミン薬によるせん妄

ヒスタミンは鼻粘膜に作用して鼻水やくしゃみを起こす。第一世代抗ヒスタミン薬はヒスタミンの働きを妨げることによって鼻水やくしゃみを抑える。また、肥満細胞のH1受容体に作用することによってアレルギー反応を抑える。これらの薬理作用により第一世代抗ヒスタミン薬は総合感冒薬やアレルギー治療薬として広く用いられている。また、promethazineのように抗精神病薬によるパーキンソニズムの治療薬として精神科領域で用いられるものもある。

ヒスタミンは脳内において覚醒や学習、記憶に関係する働きをしている。アルツハイマー型認知症患者は重症であればあるほど脳内のヒスタミンレベルが低下しており、認知症症状と何らかの関係があると考えられている。第一世代抗ヒスタミン薬は脂溶性が高く血液脳関門を容易に通過する。このため脳内に移行し脳内のヒスタミンの作用を妨げることにより、眠気、認知機能低下、せん妄などの精神症状を引き起こす。また、ヒスタミンH1受容体とムスカリンM1受容体の構造は類似しており、第一世代抗ヒスタミン薬は抗ヒスタミン作用のみならず抗コリン作用も有する。この抗コリン作用によってもせん妄、認知機能低下をきたし得る。よって、高齢者には第一世代抗ヒスタミン薬をできるだけ使わないのが肝要である。2018年に出された厚生労働省の高齢者の医薬品適正使用の指針(総論編)は、高齢者に対して第一世代抗ヒスタミン薬を使うと認知機能低下、せん妄、口腔乾燥、便秘のリスクがあるので「可能な

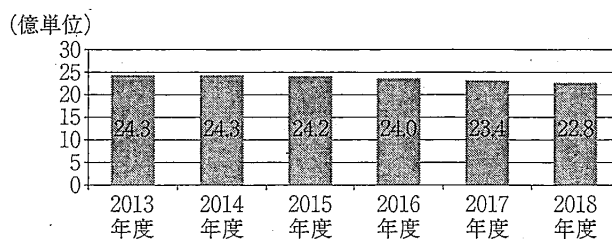


図1 ベンゾジアゼピン受容体作動薬の数量の推移(各年度4～9月の調剤分の合計)(文献4より引用)

限り使用を控える」よう推奨している³⁾。

これらの事情により、第一世代抗ヒスタミン薬を使っている患者に認知症のような症状が出現した際は、変薬ないしは投与中止を試みる必要がある。日常的によく経験するのは総合感冒薬(たいてい第一世代抗ヒスタミン薬が含まれている)を飲み始めてからせん妄をきたす事例や、慢性期の統合失調症で長期的に副作用止めとしてpromethazine等の第一世代抗ヒスタミン薬を投与されていて認知機能低下をきたす事例などである。いずれも原因薬剤を中止することによってせん妄や認知機能低下が劇的に改善することがあるので、薬剤起因性精神症状をまず疑うという姿勢が肝要である。なお、市販の総合感冒薬もたいてい第一世代抗ヒスタミン薬が含まれているので、お薬手帳の確認だけでは不十分で、一般用医薬品にも目を配る必要がある。また、花粉症やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の治療薬としては中枢移行性の少ない第二世代抗ヒスタミン薬が登場しており、代替薬として使用可能である。第二世代抗ヒスタミン薬はヒスタミンH1受容体に特異的に結合し、ムスカリンM1受容体にはあまり結合しないため抗コリン作用は少ない。よって、アレルギー疾患のある高齢者に第一世代抗ヒスタミン薬が使用されていて精神症状を呈している場合は、積極的に第二世代抗ヒスタミン薬に切り替えるべきと言える。

VII. ベンゾジアゼピン受容体作動薬によるせん妄

ベンゾジアゼピン受容体作動薬は抗不安、鎮静、

表1 諸外国におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬の規制・推奨

イギリス	漸減期間を含め4週間まで
フランス	不眠に対しては4週間まで、不安に対しては12週間まで
カナダ	2週間まで
デンマーク	不眠治療に対しては2週間まで、不安に対しては4週間まで

睡眠導入、抗けいれんなど様々な効果を持つが、その裏返しとして脱抑制、過鎮静、眠気、筋弛緩といった様々な副作用も持つ。さらに、2週間以上使用することにより依存が形成される危険があることから、2017年3月にベンゾジアゼピン受容体作動薬の添付文書が一斉に改訂され依存の危険性が明記されることになった。また、2014年以降、診療報酬改定のたびに睡眠薬や抗不安薬の処方制限が徐々に厳しくなっている。例えば2018年改定では多剤処方の減算範囲が拡大し、4種類以上の抗不安薬および睡眠薬が新たに減算されることになった。

ただ、2019年6月26日の中央社会保険医療協議会（中医協）資料によると、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の数量は減少傾向にあるものの大きく変化していない（図1）⁴⁾。

すなわち現行の処方制限はまだ不十分であり、中医協がさらなる規制の厳格化を求めるのは避けられないと思われる。ちなみに諸外国におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬の規制・推奨は表1の通りとなっている。

また、国連機関の調査によると諸外国と比べて日本では異常な量のベンゾジアゼピン受容体作動薬が使用されているとわかっている（図2）⁵⁾。

住民1,000人が54.2人分の薬を毎日使用しているということは、日本人の約5%がベンゾジアゼピン受容体作動薬を日常的に使用している計算となる。さらに、高齢になるとベンゾジアゼピン受容体作動薬の副作用が出現しやすくなることも知られている。高齢者で目立つ副作用は、せん妄、認知機能低下、転倒・骨折、運動機能低下などであり、認知症と誤診されやすい薬剤起因性精神症状が多い。よって高齢者へのベンゾジアゼピン受容

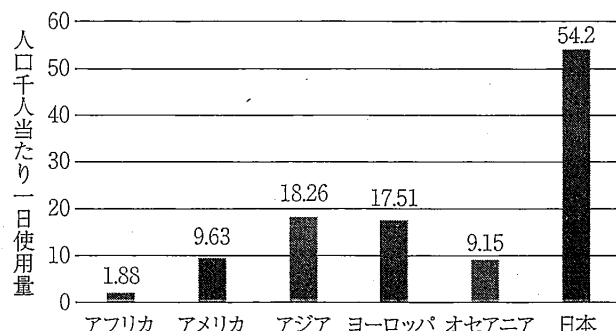


図2 2011-2013年のベンゾジアゼピン受容体作動薬（睡眠薬）使用量（文献2を参考に筆者が作成）

体作動薬の投与は避けるべきであり、2018年に出された厚生労働省の高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）は、ベンゾジアゼピン系催眠鎮静薬（brotizolam, flunitrazepam, nitrazepam など）は「特に慎重な投与を要する」、長時間作用型（flurazepam, diazepam, haloxazolam など）は「使用するべきでない」、triazolam は健忘のリスクがあり「使用はできるだけ控えるべき」、非ベンゾジアゼピン系催眠鎮静薬（zopiclone, zolpidem, eszopiclone）も転倒・骨折のリスクが報告されており「その他ベンゾジアゼピン系と類似の有害事象の可能性がある」、ベンゾジアゼピン系抗不安薬（alprazolam, etizolam など）は「可能な限り使用を控える」とそれぞれ推奨している³⁾。その割に精神科以外の科では患者が高齢になればなるほどベンゾジアゼピン受容体作動薬が投与される傾向があり、2011年のレセプト調査によると通院精神療法を算定されていない、すなわち精神科以外の科の外来患者約65万人のうち、抗不安薬または睡眠薬の処方を受けたのは14.4%で、年齢が高くなるほど処方割合が増えた。例えば50～64歳の処方割合は10%強にとどまったのに対し75歳以上では25%を越えた¹⁾。

これらの事情により、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は特に注意を要する薬と言える。認知症と診断する前に必ずお薬手帳を見てベンゾジアゼピン受容体作動薬の有無を確認し、内服しているのであれば中止を促すという対応が望ましい。急激な中止による離脱症状の危険があるので漸減終了が原則だが、せん妄をきたし興奮している事例な

どでは急激な中止もやむを得ないと思われる。精神症状があるのに向精神薬を中止するという介入は一見奇妙だが、ベンゾジアゼピン受容体作動薬には脱抑制などの奇異反応があること、薬を飲んでいるのに精神症状が残っているということはその薬が効いていない証拠であること、薬を止めてみないと薬剤起因性精神症状なのか認知症に伴う行動・心理症状なのかは鑑別できないことなどを考えると、精神症状があるからこそベンゾジアゼピン受容体作動薬を中止する必要があると言える。

VIII. 抗認知症薬による精神症状

抗認知症薬はコリンエステラーゼ阻害薬とNMDA受容体拮抗薬の2種類あるが、いずれも共通の副作用として焦燥、興奮があるので、精神症状が目立つ症例への投与は慎重を要する。NMDA受容体拮抗薬であるmemantineには鎮静作用があるとする独自論考が一部にみられるが、memantineの添付文書の重大な副作用の欄には「精神症状(激越、幻覚、錯乱等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと」と記載されているので、memantineを鎮静目的に使用するのは危険である。特に家族が添付文書を読んでいた場合は説明に窮することになるので、memantine投与中の患者に精神症状(激越、幻覚、錯乱等)があらわれた場合は添付文書通りに適切に中止するのが安全である。なお、コリンエステラーゼ阻害薬によって抑うつ、不安、アパシー、無関心が改善するという証拠も乏しく、添付文書にはそのような旨の記載が見当たらないことから、コリンエステラーゼ阻害薬を賦活目的に使用するのも危険である。

なお、抗認知症薬はアルツハイマー型認知症の病態生理を前提に開発されたものであり、一部例外を除けばアルツハイマー型認知症以外の認知症には理論的に効かない。例えばレビー小体型認知症患者を対象にrivastigmineの有効性を検証したプラセボ対照無作為化二重盲検試験において、rivastigmineにはレビー小体型認知症の精神症状と認知機能を改善させる効果がないという証拠が

得られている⁷⁾。前頭側頭葉変性症に対して抗認知症薬を使うとかえって精神症状を悪化させるという報告もあるので、投与されていて精神症状で難儀している場合は真っ先に抗認知症薬を中止すべきである。

IX. おわりに

原因薬剤を放置しながら薬剤起因性精神症状が治ることはあり得ない。精神科医が高齢者の精神症状に対応する際は、他科の薬であっても積極的に切り込む、向精神薬での精神症状悪化は絶対に防ぐといった姿勢が求められる。

文 献

- 1) 荒川亮介, 奥村泰之, 池野敬ほか: ナショナルデータベースを用いた外来診療における抗不安薬・睡眠薬の処方実態の検討. 臨床精神医学, 44; 1003-1010, 2015.
- 2) International Narcotics Control Board: Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. Chapter III—Psychotropic substances, 2015. (https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2015/English/Supp/AR15_Availability_E_Chapter_III.pdf) (引用日: 2019年8月31日)
- 3) 厚生労働省: 高齢者の医薬品適正使用の指針(総論編), 2018年5月29日 (https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/kourei-tekisei_web.pdf) (引用日: 2019年8月31日)
- 4) 厚生労働省: 中央社会保険医療協議会第417回総会資料, 2019年6月26日 (<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000522374.pdf>) (引用日: 2019年8月31日)
- 5) Lam, J.R., Schneider, J.L., Zhao, W. et al.: Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA, 310; 2435-2442, 2013.
- 6) Larson, E.B., Kukull, W.A., Buchner, D. et al.: Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. Ann. Intern. Med., 107; 169-173, 1987.
- 7) McKeith, I., Del Ser, T.; Spano, P. et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: A randomised, double-blind, placebo-controlled in-

- ternational study. *Lancet*, 356; 2031-2036, 2000.
- 8) Pennypacker, L.C., Allen, R.H., Kelly, J.P. et al. : High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 40; 1197-1204, 1992.
- 9) Reynolds, W.S., McPheeters, M., Blume, J. et al. : Comparative effectiveness of anticholinergic therapy for overactive bladder in women : A systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*, 125; 1423-1432, 2015.