
認知機能低下に影響を与える薬物 日本版抗コリン薬リスクスケールを 中心に

Medications Associated With Cognitive Impairment: Focus on the Japanese Anticholinergic Risk Scale

国立長寿医療研究センター 薬剤部¹⁾
国立長寿医療研究センター 長寿医療研修部 高齢者薬学教育研修室²⁾

溝神 文博^{1,2)*}

はじめに

認知症を有する高齢者では、複数の慢性疾患を併存しやすく、慢性疾患を2疾患以上持つ状態であるマルチモビディティ (multimorbidity) を呈することが多い。こうした多疾患併存は疾患管理を複雑化させ、結果として複数の薬剤が処方される契機となる。特に降圧薬、糖尿病治療薬、鎮痛薬、睡眠薬、抗精神病薬など多様な薬剤が併用される傾向にある。国内の報告では、認知症高齢者の約6割が6剤以上の薬剤を服用しており、その割合は年々増加している¹⁾。また、マルチモビディティを有する認知症患者は、非認知症患者に比べて服用薬剤数が有意に多い傾向が示されている。これは、疾患の多様化や治療ガイドラインの細分化に加え、多医療機関受診や対症療法薬の追加が背景にある。結果として、認知症患者におけるポリファーマシーは、薬物有害事象や処方カスケードを誘発し、症状の悪化やQOLの低下へとつながる重要な課題となっている。

認知症における多剤内服のリスクは、単に薬剤数の増加にとどまらない。抗コリン薬やベンゾジアゼピン系薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗パーキンソン病薬などは、認知機能低下、せん妄、転倒

などの老年症候群を引き起こしやすいことが知られている。特に抗コリン薬はアセチルコリン神経伝達を阻害し、注意・記憶・見当識障害を悪化させることが報告されている^{2,3)}。一方、睡眠薬や抗不安薬の長期使用は昼間の傾眠、筋力低下、ふらつき、転倒・骨折のリスクを高める。これらの薬剤はしばしば複数併用されるため、薬理作用の重複や相互作用が生じやすく、薬物有害事象の早期発見や原因薬の特定が難しいという臨床的課題を有している。

さらに、ポリファーマシーは認知機能および身体機能に複合的な影響を及ぼす。薬剤による中枢神経抑制や抗コリン作用は、注意力や遂行機能の低下をもたらし、ADL (日常生活動作) 能力を損ない、転倒や入院のリスクを高める⁴⁾。実際、6剤以上の服用は転倒リスクを有意に増加させることが報告されており⁵⁾、多剤内服とADL低下の間には双方向的な悪循環が存在する。また、認知機能低下の進行に伴い服薬アドヒアランスが低下し、服用エラーや重複服薬を引き起こすことも少なくない。このように、ポリファーマシーは認知症の進行と機能低下を加速させる要因であり、早期からの包括的介入体制の構築が求められている。

* Fumihiko Mizokami: Department of Pharmacy, National Center for Geriatrics and Gerontology
Department of Education and Innovation, Training for Pharmacy, National Center for Geriatrics and Gerontology

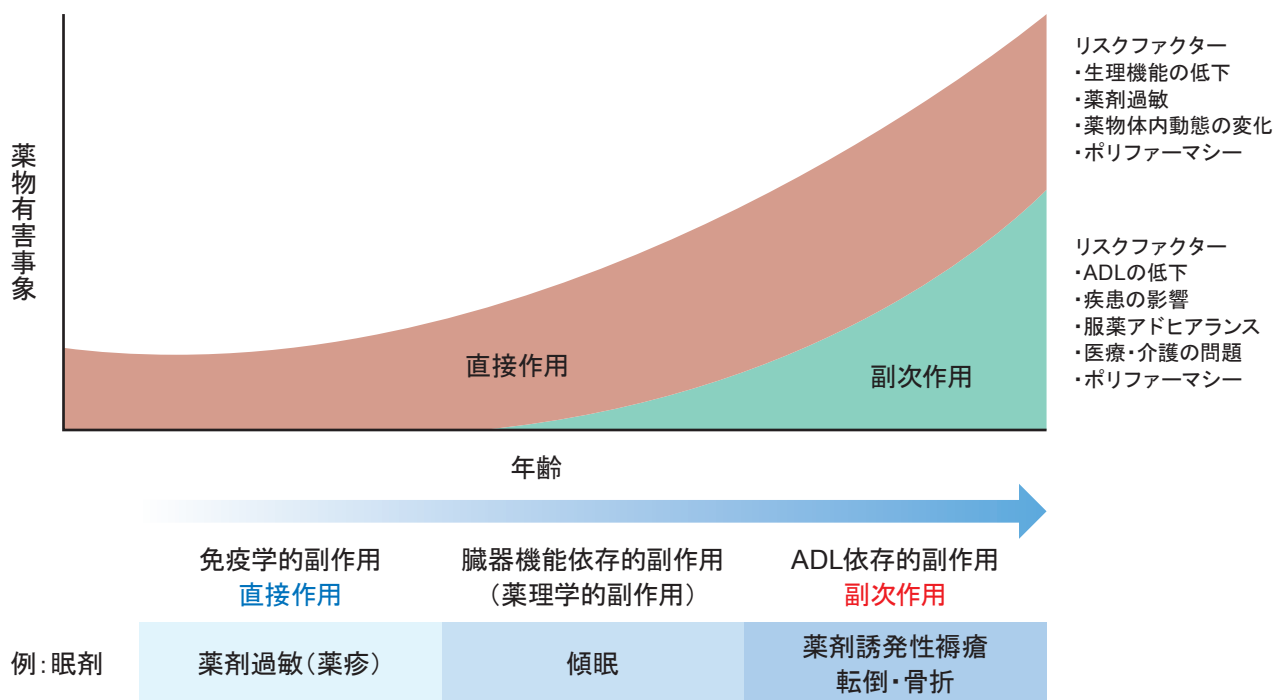
ポリファーマシーによる影響（薬物有害事象と処方カスケード）

①薬物有害事象

薬物有害事象は「薬物投与によって生じるあらゆる好ましくない医療上の出来事」と定義されているが、高齢者では若年者と比較して原因となる薬物が特定しにくく、定型的な副作用よりも老年症候群のような非定型的な症状が現れやすい。服用薬剤数と薬物有害事象の発生頻度には密接な関連があり、薬剤数が増えるほど薬物有害事象の発生リスクが高まる⁶⁾。古いデータでは、東京大学老年病科の研究（1995-1998）によれば、特に75歳以上では15%に達すると報告されている⁷⁾。また、2020年の研究では、日本の5つの大学病院の老年病棟において、1,155名の非常に高齢な患者（平均年齢82.8歳）のうち15.4%に薬物有害事象が発生し、7剤以上の多剤使用と緊急入院がリスク要因とされている⁸⁾。日本での薬物有害事象の発生頻度は、さほど変わっていないことが伺える。

高齢者における薬物有害事象は、単に薬効の増強として発現する場合だけでなく、老年症候群の悪化として現れることが多い（図1）。例えば、睡眠薬を使用する際、若年層や健常な高齢者でも、免疫学的副反応として薬剤過敏が生じることがあ

るが、加齢に伴い、臓器機能が低下したプレフレイル状態になると、同じ薬剤が傾眠など臓器依存的な副作用として発現する。さらに、ADLの低下したフレイル高齢者では、転倒や骨折、薬剤誘発性褥瘡などの老年症候群の悪化が引き起こされることが多い。薬物有害事象の発現要因としては、以下の3つが考えられる。①薬剤自体の要因：副作用や薬物相互作用、ポリファーマシー、特に慎重な投与を要する薬物（Potentially Inappropriate Medications:PIMs）などの影響。②身体機能の要因：加齢に伴う生理機能の低下、薬物動態（ADME）の変化、視力や聴力、手指機能の低下、嚥下や認知機能の低下などが挙げられる。③人的要因：Medication Errorや過小医療、介護者の対応なども含まれる。これらの要因はしばしば複合的に作用し、薬物有害事象の発現機序が複雑化するため、慎重な観察が必要となる。特に高齢者では、薬物有害事象が老年症候群の悪化として表れやすく、しばしばその区別がつきにくい。さらに、添付文書に明示されていない症状も多く、医療従事者が薬物有害事象として認識しにくいいため、見過ごされるリスクが高い。したがって、医療者は薬剤による影響を常に疑い、患者の症状に対して包括的かつ注意深く観察することが重要である。



第2回高齢者医薬品適正使用検討会の資料 平成29年6月23日より引用

図1 高齢者薬物有害事象の考え方

②処方カスケード

処方カスケードは、薬物有害事象が新たな疾患や症状と誤認され、さらに新しい薬が処方される一連のプロセスである。特に高齢者においては、薬物有害事象が見逃されがちであり、それがポリファーマシー状態を悪化させる要因となる。高齢者には、薬物有害事象として薬剤起因性老年症候群が発生することが多く見られる（表1）。これらの症候群は、単純な薬疹とは異なり、ふらつき・転倒、骨折、食欲不振、便秘など、の高齢者特有の症状で、老年症候群が、薬剤が原因として発現することが多く、加えて、これらの症状は薬剤の作用だけでなく、加齢に伴う身体機能の低下が合併し、症状が増強されることが多いのが特徴である。日本の高齢者における処方カスケードの実態を検討した研究では、75歳以上の外来患者を対象に薬剤起因性老年症候群と処方カスケードの発生率が調査された。結果、薬剤起因性老年症候群は全体の約

6%に認められ、そのうち約3割で処方カスケードが疑われた。特に食欲不振が最も多く報告され、薬剤起因性老年症候群を介して新たな薬物治療につながるリスクが示唆されている⁹⁾。

認知機能に影響を与える薬物

認知機能低下は、加齢や疾患のみならず、薬剤によっても引き起こされることが知られている。代表的な薬剤群として、抗コリン薬のほか、ベンゾジアゼピン系薬、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、抗精神病薬、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、オピオイド、抗てんかん薬、ステロイドなどが挙げられる。これらは中枢神経系への影響を介して注意力・記憶・判断力を低下させ、せん妄や認知症様症状を誘発することがある。特に複数薬剤の併用は、累積的に認知機能障害リスクを高める要因となる。なかでも抗コリン薬は、アセチルコリン受容体遮断を介して中枢神経系に作用し、認知症の発症や

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（ H_2 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（ H_2 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（ H_2 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、ネオフィリン）、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（ H_2 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（ H_2 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（ H_2 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

高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）P10より引用

進行に関与する薬物として注目されている。日本老年薬学会が公開した「日本版抗コリン薬リスクスケール」は、高齢者で使用される抗コリン薬158薬剤を評価し、抗コリン薬負荷を可視化することで認知機能低下の予防に寄与することを目的としている¹⁰⁾。特に、総抗コリン薬負荷が高いほど認知機能低下や認知症リスクが上昇する傾向が示されており、確実性は限定的ながらも関連があると報告されている¹¹⁾。高スコア薬には三環系抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、抗精神病薬が多く、過活動膀胱治療薬や消化管鎮痙薬も日本版スケールで高リスクと評価されている。一方で、スコアが低い薬剤でも高齢者や長期服用者では影響を及ぼす可能性があるため注意が必要である。抗コリン薬による認知機能低下のリスクを最小化するためには、抗コリン薬負荷の定期的な評価と、可能な限り抗コリン作用の少ない薬剤への切り替えが重要である。これらの取り組みは、認知症の発症予防および進行抑制の観点からも不可欠である。

おわりに

認知症を有する高齢者における多剤内服は、マルチモビディティや多医療機関受診を背景とした必然的な結果であり、その対応には単なる減薬ではなく包括的なアプローチが求められる。薬物療法の最適化には、高齢者総合機能評価 (CGA) を基盤とした多職種連携が不可欠であり、処方見直しと服薬支援を一体的に進めることが重要である。

Reference

- 1) 厚生労働省. 高齢者医薬品適正使用検討会 (第2回) 資料2 高齢者の医薬品使用の現状について; 2017. <https://www.mhlw.go.jp/content/11125000/0000162473.pdf>.
- 2) Gray Shelly L, Anderson Melissa L, Dublin Sascha, Hanlon Joseph T, Hubbard Rebecca, Walker Rod 他. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA internal medicine*. 2015; 175 (3) : 401-7.
- 3) Gray Shelly L, Dublin Sascha, Yu Onchee, Walker Rod, Anderson Melissa, Hubbard Rebecca A 他. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *Bmj*. 2016; 352: i90.
- 4) Mueller C., Molokhia M., Perera G., Veronese N., Stubbs B., Shetty H. 他. Polypharmacy in people with dementia: Associations with adverse health outcomes. *Exp Gerontol*. 2018; 106: 240-5.
- 5) Kojima Taro, Akishita Masahiro, Nakamura Tetsuro, Nomura Kazushi, Ogawa Sumito, Iijima Katsuya 他. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatrics & gerontology international*. 2012; 12 (3) : 425-30.
- 6) Kojima Taro, Akishita Masahiro, Kameyama Yumi, Yamaguchi Kiyoshi, Yamamoto Hiroshi, Eto Masato 他. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatrics & gerontology international*. 2012; 12 (4) : 761-2.
- 7) 鳥羽研二, 秋下雅弘, 水野有三, 江頭正人, 金承範, 阿古潤哉 他. 老年者の薬物療法 薬剤起因性疾患. *日本老年医学会雑誌*. 1999; 36 (3) : 181-5.
- 8) Kojima Taro, Matsui Toshifumi, Suzuki Yusuke, Takeya Yasushi, Tomita Naoki, Kozaki Koichi 他. Risk factors for adverse drug reactions in older inpatients of geriatric wards at admission: multicenter study. *Geriatrics & gerontology international*. 2020; 20 (2) : 144-9.
- 9) Hasegawa Sho, Mizokami Fumihiro, Mizuno Tomohiro, Yabu Takeshi, Kameya Yoshitaka, Hayakawa Yuji 他. Investigation of geriatric syndromes associated with medication in Japan using insurance claims data. *Geriatrics & gerontology international*. 2024; 24 (1) : 61-7.
- 10) 日本版抗コリン薬リスクスケール作成ワーキンググループ 溝神文博, 水野智博, 田口怜奈, 那須いずみ, 新井さやか, 東 敬一郎, 松本彩加, 亀井美和子, 小島太郎, 阪井丘芳, 柴田ゆうか, 竹屋 泰, 茂木正樹, 山田静雄, 秋下雅弘; 一般社団法人日本老年薬学会. 日本版抗コリン薬リスクスケール. *日本老年薬学会雑誌*. 2024; Vol.7 (S1) : pp.1-26.
- 11) Taylor-Rowan Martin, Edwards Sophie, Noel-Storr Anna H, McCleery Jenny, Myint Phyoe K, Soiza Roy 他. Anticholinergic burden (prognostic factor) for prediction of dementia or cognitive decline in older adults with no known cognitive syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 (5) .

この論文は、2025年10月25日 (土) 第26回北海道老年期認知症研究会で発表された論文です。