

## 医薬ジャーナル 論壇

## 認知症高齢者と薬剤師

寺田 智 祐\*

認知症高齢者は、大きな医療・社会問題となっている。今後もその数は爆発的に増加することが予測され、2025年には、65歳以上の高齢者の約20%に達すると言われている。最近、米国における大規模コホート研究の結果、抗コリン薬の継続的な投与が、認知症発症のリスク因子となり得ることが明らかにされた。実態の詳細は不明であるが、ポリファーマシーが問題となっている本邦でも、おそらく状況は変わらないであろう。「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」では、認知機能の低下のリスクがあるため、特に慎重な投与を要するリストにあげられている医薬品も少なくない。近年は、中枢移行性の抑えられた抗コリン薬も多く上市されていることから、代替薬の提案などを通して、薬剤誘発性認知症の発生抑制に、薬剤師も貢献していくことが重要であろう。

## 認知症高齢者の実態と将来予測

先日、Driving Miss Daisy (1989年、米国)という映画を見た。この映画は、人種差別、老人同士の友情など、色々な観点から批評されているが、筆者が個人的に印象に残ったのは、後半の認知症の下りである。40年以上も前には、認知症に適応を有するような医薬品はなかったであろう。また、患者の数も少数で、映画のような手厚いケアが可能であったかもしれない。

そもそも認知症は、かつて痴呆症と呼ばれ、侮蔑的なニュアンスが含まれていた。社会的な要因も大きいので、病気という認識はほとんどなかったのかもしれない。現在では病態解明も進み、主に基質性と血管性の病態に分類されている。日本では、2004年に、「『痴呆』に替わる用語に関する検討会」が設置され、「痴呆」に替えて、「認知症」が最も適当な用語であると答申を行った。それから10余年、認知症高齢者は大きな医療・社会問題となっている。2015年には、省庁横断的な施策「認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)」も新たに策定された<sup>1)</sup>。

認知症の有病率の実態はどうであろうか?福岡県久山町では、1985年から65歳以上の高齢住

民を対象に、精度の高い認知症の疫学調査が行われ、その結果を元に将来推計も実施されている。直近の報告によると、わが国の認知症高齢者の予測数は、2025年で約650万~700万人、2060年で約850万~1,150万人に達するとされている<sup>2)</sup>。また、新オレンジプランの資料<sup>1)</sup>では、2012年における認知症の有病者数は462万人で、これは65歳以上の高齢者の15%に相当するとある。2025年には、さらに約20%に増加すると予測されている。

個人的には、なるべく楽観的に考えたいが、社会学者や経済学者が描くシナリオは、いずれも悲観的な見解が多く、そうもいかない。一人の医療人として何ができるのか、まさに「大海の一滴」の心境である。新オレンジプランの中では、「薬剤師の認知症対応力向上」が新たな施策として盛り込まれているが、どの程度の薬剤師がこの課題に真摯に向き合っているであろうか。

久山町の研究に戻る。認知症有病率に関連するリスク因子を探索した結果、「加齢、女性、糖尿病の有病率が、認知症の有病率と正の関連を認めた」とある。一般に、認知症のリスク因子としては、「加齢、遺伝因子、高血圧、糖尿病」などが知られている。ちなみに、防御因子としては、「運動、

\*滋賀医科大学教授・医学部附属病院薬剤部長(てらだ・ともひろ)

食事因子、余暇活動、社会的参加」などである。これらのリスク因子と防御因子のバランスを図りながら、認知症発症の予防を行うのであるが、もし普段服用している医薬品が認知症発症のリスク因子だったらどうであろうか？

### 薬剤誘発性認知症

2015年3月のJAMA Intern Med誌に、抗コリン薬服用と認知症発症リスクに関する、大規模コホート研究成果が発表された<sup>3)</sup>。抗コリン作用には、中枢神経系への有害事象として記憶力や注意力の障害、せん妄を誘導することが知られている。しかし、医薬品による認知機能障害の発現に関しては、確固たるエビデンスがなかった。アルツハイマー型認知症で汎用されているドネペジルは、アセチルコリンエステラーゼを可逆的に阻害し、脳内アセチルコリン量を増加させるが、抗コリン薬による認知症発症というのは、ちょうどこの逆の作用と言える。

この研究では、65歳以上の認知症のない高齢者3,434名が登録された。平均7.3年間の追跡の結果、797名(23.2%)が認知症を発症している。この間、各高齢者に対する抗コリン薬の投薬量を、TSDD (total standardized daily dose) という指標を利用して算出している。すなわち、処方された抗コリン薬の投与量 (mg) × 処方数 (tablet) を、別途定められている高齢者の1日推奨投与量 (mg) で割り算し、SDDを求める。処方されているすべての抗コリン薬のSDDを足し算することによって、TSDDを求めている。例えば、抗コリン薬が、1日推奨投与量の2倍量で90日分処方されていれば、SDDは180である。それに、別の抗コリン薬が、1日推奨投与量で30日分処方されればSDDは30、前者の180と合わせて、TSDDは210となる。

TSDDの大きかった上位3位の薬効群としては、抗不安薬(全TSDDの63.1%)、抗ヒスタミン薬(17.2%)、過活動膀胱治療薬(10.5%)であった。各群で最も処方されていた医薬品は、ドキシペミン(三環系抗うつ薬、日本では未発売、筆者注)、クロルフェニラミン、オキシブチニンであった。

TSDDと認知症の発症率を見ると、TSDD >

1,095 (= 365 × 3、筆者注) の場合、認知症全体の発症リスクが1.54倍、アルツハイマー病では1.63倍と有意に増加した。TSDD > 1,095 とは、抗コリン薬を1剤、標準投与量で3年間服用した場合や、抗コリン薬を3剤、標準投与量で1年間服用した場合が該当する。TSDDが90未満ではリスクの増加はなく、それを超えるとリスクが増大していき、> 1,095で初めて有意になる、という結果である。

### 過活動膀胱治療薬の使い方 ～ガイドラインより～

普段何気なく飲んでいる薬が、認知症発症のリスクを上げているとは、かなり衝撃的な内容の論文である。実態の詳細は不明であるが、ポリファーマシーが問題となっている本邦でも、おそらく状況は変わらないであろう。先の論文で、TSDDの大きかった抗コリン薬のうち、過活動膀胱治療薬を例にして、日本のガイドラインを見てみたいと思う。

日本排尿機能学会の過活動膀胱診療ガイドライン第2版では、「軽度の認知症を有する高齢過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬は推奨されるか？」に対して、「軽度の認知症を有する高齢者においても、抗コリン薬の有効性と安全性は確認されており、抗コリン薬の投与は可能であるが (レベル1)、中枢性副作用の報告についてはエビデンスレベルの高い報告は少なく、認知機能悪化の例も報告されていることから、注意深い投与が必要である(レベル5)」とある<sup>4)</sup>。(注:下線は筆者)。ここで、レベル1は複数の大規模RCT(ランダム化比較試験)に裏打ちされる、レベル5は後ろ向きの症例研究か専門家の意見に裏付けられる、とガイドラインで定義されている。一方、「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」を見てみると、排尿障害の項目にある「ムスカリン受容体拮抗薬の投与で認知機能は低下するか？」に対して、「ムスカリン受容体拮抗薬は中枢神経系の副作用を及ぼす可能性があり、メタ解析が行われている。経口オキシブチニンは認知機能を低下させる可能性があり、高齢者には可能な限り使用を控える。(エビデンスの質:高、推奨度:強)」とある<sup>5)</sup>。

(注：下線は筆者)。前者では、抗コリン薬を特定している訳ではないが、両ガイドラインの書きぶりの違いには戸惑いを感じる。薬剤師としては、どう対応したら良いのだろうか。

薬物動態の専門家でもある薬剤師として、思い浮かぶことがある。それは、すべての抗コリン薬が、一様に中枢移行している訳ではないということである。事実、近年使用されている抗ヒスタミン薬や過活動性膀胱治療薬は、中枢移行性の低いものが主流である。オキシブチニンは、他の過活動膀胱治療薬に比べて、脂溶性が高く、脳内/血漿中濃度比が高いことが報告されている<sup>6)</sup>。認知症の発症を少しでも抑制するためには、中枢移行性の低い抗コリン薬を優先して使用すべきであるし、こういった抗コリン薬の適正使用の推進が、薬剤師の認知症対応力向上のための一つの方向性だと思う。

### 高齢者薬物療法における薬剤師の役割

「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」では、上述した過活動膀胱治療薬のほかに、例えば、三環系抗うつ薬、第一世代 H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬では認知機能低下のリスクがあるため、これら医薬品の高齢者への投与は、可能な限り使用を控えることが推奨されている。また、同ガイドラインでは、新しく「薬剤師の役割」が章立てされている。サマリーにある9つのクリニカルクエスションでは、推奨度はいずれも「強」である。例えば、「漫然と繰り返し使用されている薬を、薬剤師が見直すことは有効か？」に対して、「漫然と繰り返し使用されている薬による薬物有害事象の発現頻度は高いため、薬剤師が定期的に処方を見直すことで薬剤数の削減、薬物有害事象や医療費の抑制につながる。(エビデンスの質：高、推奨度：強)」とある。

このように、高齢者薬物療法の適正化における、薬剤師への期待は大きい。しかし、エビデンスのほとんどは、いずれも国外からのものである。ちなみに、今回紹介した JAMA Intern Med 誌の筆頭著者である Gray 氏は、University of Washington 勤務の PharmD である。今後、超高齢化の波が一気に押し寄せる日本から、積極的にエビデンスを発信していくことは、揺らぎつつ

ある薬剤師職能への信頼回復に、必要不可欠であろう。もちろんこの中には、薬剤誘発性認知症への対応も含まれるべきである。

### おわりに

冒頭で触れた映画は、認知症が進んだ主人公が心穏やかに過ごす様子で幕を閉じる。彼女のように人間としての尊厳が保たれた状態で、人生の最期を迎えられたら良いが、現在の認知症を取り巻く環境は極めて厳しい。薬剤誘発性認知症は、医療界の隠れた大きな問題であるが、この難問に対して、薬剤師ができることはたくさんある。目の前にある処方の適正化に丁寧に取り組むことが、踏み出すべき第一歩であろう。

### 文 献

- 1) 厚生労働省：認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～. [http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12304500-Roukenkyoku-Ninchishougyakutaiboushitaisakusuishinshitsu/02\\_1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12304500-Roukenkyoku-Ninchishougyakutaiboushitaisakusuishinshitsu/02_1.pdf)
- 2) 厚生労働省：日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究. <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201405037A>
- 3) Gray SL, et al : Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia : a prospective cohort study. JAMA Internal Med 175 (3) : 401-407, 2015.
- 4) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編：過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 東京. p.37-40, 2015.
- 5) 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：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 領域別指針・過活動膀胱. メジカルビュー社, 東京. p.120-123, 2015.
- 6) Callegari E, et al : A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. Br J Clin Pharmacol 72 (2) : 235-246, 2011.