

第 105 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

薬剤による認知機能障害

水上 勝 義 (筑波大学大学院人間総合科学研究科精神病態医学)

はじめに

高齢者の認知機能障害には多くの原因がある。その原因の一つとして薬剤が挙げられる。薬剤性の認知障害には、急性に出現するせん妄のほかに、慢性的に持続する認知症様状態もみられる。Larson ら (1987) によれば、認知障害を呈した 60 歳以上の 308 名の患者のうち、35 名 (11.4%) に薬剤の影響を認め、10 名 (3.2%) は薬剤が原因の認知症と報告している。また Weytingh ら (1995) は reversible dementia の原因のうち、2 割弱が薬剤によると報告した (表 1)。操作的診断基準で認知症と診断されるにいたる薬剤性認知障害は実際にはそれほど多くはないものの、認知機能障害の一因として常に念頭に置く必要がある。

表 1 回復可能な認知症の原因

	部分改善	寛解	合計 n (%)
うつ病	36	4	40 (23.8)
薬剤	18	13	31 (18.5)
正常圧水頭症	15	1	16 (9.5)
甲状腺疾患	10	1	11 (6.5)
腫瘍	11	0	11 (6.5)
慢性硬膜下血腫	9	1	10 (6.0)
アルコール	7	1	8 (4.8)
B 12 欠乏	5	0	5 (3.0)
肝障害	4	0	4 (2.4)
感染症	4	0	4 (2.4)
その他	13	2	15 (8.9)
特定できず	13	0	13 (7.7)
合計	145	23	168 (100.0)

Weytingh ら (1995) の表を改変

1. 薬剤性認知障害のリスクファクター

薬剤性認知障害を来しやすい患者側の因子としては、高齢、慢性疾患の存在、脳器質性疾患や認知症疾患の存在などが挙げられる。加齢に伴う、代謝・排泄能の低下、吸収遅延、感受性の亢進、血液脳関門の脆弱化などのさまざまな身体的変化が薬剤の副作用の発現に影響する。また、肝臓疾患や腎臓疾患などの身体疾患も薬剤の代謝、排泄を低下させる。さらに脳器質性疾患や認知症疾患では、脳内の種々の神経伝達系が障害されているため、中枢神経系の副作用が出現しやすくなる。たとえば、アルツハイマー病 (AD) やレビー小体型認知症 (DLB) では脳内のアセチルコリン伝達系が強く障害されており、抗コリン性薬剤の影響が大きくなる。また、各種の神経伝達系受容体も変化しているため、薬剤の反応性も変化する。一方、薬剤側の因子としては、服薬量、処方薬剤数、血液脳関門の透過性、認知機能障害を来しやすい薬理作用などが挙げられる (表 2)。Larson ら (1987) によれば、薬剤数が増えるに伴い認知

表 2 薬剤の認知機能障害の要因

患者側の因子

- ・高齢 (代謝・排泄能の低下, 吸収遅延, 感受性の亢進, 血液脳関門の脆弱化など)
- ・慢性疾患の存在
- ・既存の脳器質性疾患や認知症疾患

薬剤側の因子

- ・処方薬剤数, 薬剤投与量
- ・血液脳関門の透過性
- ・薬理作用 (抗コリン作用, 鎮静作用, 神経毒性など)

障害のリスクは増加し、2~3剤では2.7倍に、4~5剤では9.3倍に、6剤以上では13.7倍に上昇すると報告している。かなり古い報告のため、副作用の軽い薬剤が次々と上市されている現在にそのまま適用することはできないが、一つの目安にはなるであろう。

2. 抗コリン作用と認知機能障害

認知障害をきたしやすい薬理作用としては、抗コリン作用（抗ムスカリン受容体阻害作用）、鎮静作用、さらには神経細胞毒性などが代表的なものである。アセチルコリン伝達系は、覚醒、注意、記憶機能と密接な関連があるため、この伝達系の障害で広汎な領域の認知機能の低下が容易に出現する。抗コリン作用を有する薬剤は、多岐にわたるうえに（表3）、これらの薬剤が高齢者に頻用されている。Blazerら（1983）によれば、地域に住む高齢者の23%、ナーシングホームに住む高齢者の60%が抗コリン作用をもつ薬剤を服用しており、2種類以上服用していた者も、地域住民の13%、ナーシングホーム居住者で32%に及んだ。また60歳以上の地域住民を対象にしたコ

ホート研究では、抗コリン薬の使用者は認知症の出現頻度に差を認めないものの、軽度認知機能障害（MCI）の割合は明らかに多かったという（非使用者35%、使用者80%）（Ancelinら、2006）。また、4年間のコホート研究では、継続使用者に認知症の出現率が有意に高く（ $p=0.05$ ）、またApoE4保有者は抗コリン薬の影響をより受けやすいことが報告されている（Carrièreら、2009）。

ムスカリン受容体はサブタイプによって分布が異なり（表4）、大脳皮質や海馬に多く存在するM1やM2受容体への親和性が高いと認知機能への影響が大きくなる。M1受容体はシナプス前膜と後膜に存在し、シナプス後膜の障害によりそれ以降のアセチルコリン伝達の障害が生じるうえに、シナプス前膜のM1受容体の障害によりアセチルコリンの放出抑制が生じるので影響がきわめて大きい（Abramsら、2006）。また、各薬剤の抗コリン作用が軽度であっても多剤併用による抗コリン作用の総和が問題となる。実際の臨床場面では、原因薬剤を一剤に特定できない場合も少なくない。Anticholinergic serum activity（SAA）は、抗コリン作用の指標と考えられており、SAAの高値とせん妄の出現や認知機能の低下が関連すると報告されている（Mulsantら、2003）。

認知症が基礎疾患にある場合、薬剤による認知機能の悪化に気づかれにくい。とくに脳内のアセチルコリン伝達系が障害されているADやDLBでは、薬剤の抗コリン作用が発現しやすいうえに、薬剤による認知機能の悪化を、原疾患の進行と考え、見過ごしやすいため注意が必要である。

表3 抗コリン作用をもつ代表的な薬剤

抗コリン薬：アトロピン、鎮痙薬（スコポラミン、ジサイクロミン）、抗潰瘍薬（プロパンテリンほか）、抗パーキンソン薬（トリフェキシフェニジル、ピペリデンほか）、過活動性膀胱治療薬、気管支拡張薬（イプラトロピウムほか）
向精神薬：三環系抗うつ薬、フェノチアジン系、ベンゾジアゼピン系
H1阻害薬（第一世代）
循環器系薬（シベンゾリン、ジソピラミド、キニジンほか）

表4 ムスカリン受容体の脳内分布

サブタイプ	M1	M2	M3	M4	M5
主な領域	新皮質 海馬 (多)	海馬 脳幹部 (多)	脳全体 (少)	線条体(多) 海馬(少)	黒質(多) 海馬(少)

Abramsら、2006の表を改変

表5 認知機能障害を来すことがある医薬品

1. 抗コリン薬
2. 向精神薬
1) 抗不安薬, 睡眠薬 2) 三環系抗うつ薬
3) フェノチアジン系 4) 炭酸リチウム
3. 抗パーキンソン薬
4. H ₁ 受容体阻害薬 (抗ヒスタミン薬)
5. H ₂ 受容体阻害薬
6. 麻酔薬
7. 鎮痛薬 (オピオイドをふくむ)
8. ホルモン剤 (コルチコステロイド, 甲状腺末)
9. 降圧薬, 循環薬 (ジギタリス, 抗不整脈ほか)
10. 喘息治療薬 (アミノフィリン, テオフィリン)
11. 筋弛緩薬
12. その他
インターフェロン, 抗癌薬, 抗結核薬ほか

3. 認知障害を来すことがある薬剤

認知機能障害を来すことがある薬剤を表5に示した。その中のいくつかについて以下に紹介する。

1) 抗不安薬, 睡眠薬

ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬剤は、過去に用いられていたバルビツレート系薬剤に比較して安全性が高く、現在、抗不安薬としても睡眠薬としても頻用されている。ただし BZ 系睡眠薬は、服薬直後に一過性の健忘が生じたりせん妄を誘発するほか、注意や記憶など日中の認知機能に影響を及ぼすことが知られている。Glass ら (2005) のメタ解析の結果、認知機能障害の頻度は、服用群が 26/530 (4.9%)、プラセボ群が 4/481 (0.8%) であり服用群に有意に高かった (OR 4.78, $P < 0.019$)。長時間作用型 BZ 薬剤の持ち越し効果がしばしば問題となるが、 $\omega 1$ 選択的短時間作用型の BZ 受容体作動薬 (ゾピクロン, ゴルピデム, ザレプロン) における頻度も BZ と差はなかった。このことは比較的安全性が高いと考えられる睡眠薬でも認知機能への影響が出現しうることを示唆している。

BZ 系抗不安薬は鎮静作用や抗コリン作用を有し、さらに高齢者では BZ に対する感受性が亢進していることもあり、せん妄や認知機能障害のり

スクとなる。特にジアゼパムやクロルジアゼポキシドなどの長時間作用型 BZ 薬剤は、高齢者に対して特に注意が必要である (水上, 2005)。また、BZ 系薬剤の長期使用の結果として認知機能低下が出現するかについては未だ定説には到っていない (Verdoux ら, 2005)。いずれにしても BZ 系の薬剤は、安全性に配慮し短時間作用型の薬剤を少量から、効果と副作用を評価しながら用いる。

なおバルビツール系薬剤 (ペントバルビタール, アモバルビタール, バルビタール) は、依存性や副作用などの観点から、麻酔導入以外ほとんど用いられなくなった。睡眠薬として用いた場合、日中の眠気やふらつき等の中枢神経系の副作用の頻度が高く、注意機能や記憶に対する影響も少ない。

2) 抗精神病薬

非定型抗精神病薬は、統合失調症患者の認知機能を改善することが知られている。高齢の統合失調症と失調感情障害患者を対象とした検討でも、リスペリドン 1~3 mg では注意、記憶、実行機能に改善を認め、5~20 mg のオランザピンでも注意や記憶の改善が報告されている (Harvey ら, 2003)。AD 患者の周辺症状に対して非定型抗精神病薬を用いた場合、少量であれば認知機能への影響を認めないとする報告 (Katz ら, 1999) がある。我々も 18 例の認知症患者 (平均年齢 78 歳) の BPSD に 7.4 mg/日のペロスピロンを用いて治療したが、治療前後で MMSE スコアに変化はみられなかった (Sato ら, 2006)。一方で、服用者は認知テストの悪化 (Schneider ら, 2006) や、実行機能や注意機能の障害を認めるとの報告もある (Eggermont ら, 2009)。とくに DLB では抗精神病薬に対する過敏性が認められるため、たとえ非定型抗精神病薬であっても使用に当たっては細心の注意が必要となる。なお、抗コリン作用が大きいフェノチアジン系薬剤の高齢者への使用はできる限り控えるべきであろう。

3) 抗うつ薬

うつ病高齢者に対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) の治療は、認知機能に影響はないか、むしろ改善すると報告されている。三環系抗うつ薬でも抑うつ状態の改善に伴う認知機能の改善はみられるが、抗コリン作用による認知機能の悪化も報告されている。Branconnier ら (1982) は 60 歳以上のうつ病外来患者に対してミアンセリン 30~60 mg, アミトリプチリン 75~150 mg, プラセボ 3 群間で比較し、5 週間後アミトリプチリン群で注意や構成機能の悪化を認めた。AD の抑うつ状態に対しても SSRI や SNRI は認知機能への影響はみられないが、クロミプラミン 100 mg では認知機能の低下が報告されている (Petraçca ら, 1996)。

4) その他の向精神薬

炭酸リチウムによる可逆性の精神活動の緩慢化や言語記憶の低下が報告されている (Pachet と Wisniewski, 2003)。抗てんかん薬も高齢者では、血中濃度依存性に認知機能への影響が出現しやすくなる。フェノバルビタールやプリミドンは、バルプロ酸、カルバマゼピンなどに比較して認知機能への影響が出現しやすいとされる (Gray ら, 1999)。ただし単剤で正常の血中濃度域であれば、認知機能への影響は少ない。平均 77 歳の 38 名の高齢発症のてんかん患者に対してバルプロ酸 (200 mg から開始し、最高 1000 mg) およびフェニトイン (200 mg から開始し、最高 300 mg) を用いて治療した結果、1 年後反応時間に若干の低下を認めたが、即時機能や遅延再生は治療前より改善したことが報告されている (Craig と Tallis, 1994)。

5) 抗パーキンソン薬

抗パーキンソン薬には、レボドパ含有製剤、ドパミン受容体刺激薬 (プラミペキソール、ロピニロール)、ドパミン遊離促進薬 (アマンタジン)、抗コリン薬 (トリヘキシフェニジル、ピペリデ

ン)、モノアミン酸化酵素 (MAO-B) 阻害薬 (セレギリン) など幾種類もあるが、いずれもせん妄の原因となりうることが知られている。認知機能への影響については、抗コリン薬がもっとも問題となる。健常高齢者を対象にしたアマンタジン 200 mg とトリヘキシフェニジル 8 mg を比較した結果、トリヘキシフェニジル群は記憶再生に有意な低下を認めた (McEvoy ら, 1987)。また 2 年以上抗コリン性パーキンソン薬を使用した PD 患者の剖検脳では、神経原線維変化や老人斑が多く出現したと報告されている (Perry ら, 2003)。

6) 抗コリン性過活動性膀胱治療薬

過活動性膀胱は、尿意切迫感を主症状とし、頻尿、夜間頻尿、切迫性尿失禁を伴う。抗コリン薬は膀胱容量の増加と不随意性膀胱収縮の抑制を目的として使用される。オキシブチニンは、膀胱に分布するムスカリン M3 受容体のほかに、M1 に対する親和性も大きいことや分子量も比較的小さく血液脳関門を通過しやすいことから、認知機能への影響が出現しやすいと考えられる (Abrams ら, 2006)。平均 69.2 歳の健常ボランティア 12 名に 5 mg, 10 mg 投与した検討では、記憶、反応時間などに障害がみられた (Kats ら, 1998)。しかし平均年齢 88.6 歳、MMSE 14.5 点の過活動性膀胱を呈したナーシングホームに住む女性患者に対してオキシブチニン 5 mg を 4 週間投与しても、認知機能に影響はなかったとする報告もある (Lackner ら, 2008)。

7) ヒスタミン H1 受容体阻害薬

H1 受容体阻害薬は、第一世代 (クロルフェニラミン、プロメタジン、ヒドロキシジンなど)、第二世代 (セチリジン、エバスタチンなど)、第三世代 (フェクソフェナジンなど) の 3 世代に大別される。第一世代薬剤は最初に開発され、受容体選択性が低く抗コリン作用を有する。また脳脊髄関門を通過しやすい性質のため、鎮静や認知機能の低下をはじめとする中枢神経系の副作用が出現

しやすい (McDonald ら, 2008)。その後副作用の緩和を目的に第二世代や第三世代薬剤が開発された。第二世代以降の H1 阻害薬は、親水性で、かつ末梢の H1 受容体に対する選択性が高いことから、第一世代にみられるような副作用は軽減している (McDonald ら, 2008)。

8) ヒスタミン H2 受容体阻害薬

H2 受容体阻害薬も、せん妄をはじめとする急性の中枢神経系の副作用が高齢者にみられることが知られている。治療開始 2 週間以内に出現することが多く、中止後早期に改善する。シメチジンの報告が多いが、H2 阻害薬の種類による出現頻度の差はみられないとされる。(Cantú と Korek, 1991)。中枢神経系副作用の出現頻度は、地域研究や外来患者を対象とした調査では 0.2% 以下、入院患者を対象とした調査では 2% 以下の報告が多く、実際の頻度はそれほど高くはない (Cantú と Korek, 1991)。シメチジンには CYP450 の 2D6 や 3A4 に対する阻害作用がある。2D6 や 3A4 で代謝される向精神薬は多く、これらの薬剤の代謝の遅延が生じる可能性があるため注意が必要である。

9) オピオイド

オピオイドもせん妄との関連が報告されている。なかでもペチジンは活性代謝産物が長時間作用すること、また抗コリン作用を有することからせん妄のリスクが高いとされる (Moore と O'Keeffe, 1999)。疼痛改善目的でモルヒネを使用する癌患者の認知機能の検討から、反応速度の延長、注意機能、構成能力の低下などが報告されている (Kurita ら, 2009)。オピオイド未使用の患者に静脈内投与を行った場合、認知機能の低下が起こりやすく、一方、長期間内服している患者では、認知機能への影響は小さいとされる (Ersek ら, 2004)。

10) 循環器系薬剤

降圧薬による血圧の急激な低下は意識障害の一

因となるため注意が必要である。レセルピン、メチルドパ、クロニジンはうつ状態を引き起こすことが知られているが、認知機能障害についても注意が必要な薬剤とされる (Gray ら, 1999)。ただし高血圧は認知症のリスク因子であり (Launera ら, 2000)、高血圧に対する適切な治療は、長期的には認知症のリスクを低下させることが考えられる。ジギタリスは、中毒症状としてせん妄や認知症症状を呈する場合がある。またジソピラミドやキニジンなどの抗不整脈薬は抗コリン作用があり、使用に際して注意が必要である。

11) コルチコステロイド

コルチコステロイドはせん妄をはじめ多彩な精神症状の原因となりうるが、認知機能障害の報告ではおもに記憶の障害が報告されている。パルス療法としてメチルプレドニゾロン 500 mg を 5 日間投与した結果、一過性の即時記憶と遅延再生の障害が認められている (Brunner ら, 2006)。プレドニゾロンを 1 年以上継続使用した患者 (平均年齢 51 歳、平均使用量 16.4 mg) では、顕在記憶に障害を認めた。この障害は投与量や期間と関連せず、年齢と関連した (Keenan ら, 1996)。また Varney らは、60~80 mg のプレドニゾロンによる治療で、治療開始後 2~3 ヶ月頃から徐々に認知障害が進行した 6 例を報告している。なかには AD と誤診された例もあった。いずれの症例もステロイドの中止や減量により認知機能が回復した (Varney ら, 1984)。ステロイド剤による認知機能の障害は、コルチゾール受容体を介した海馬神経細胞の機能障害が基盤にあると考えられる。

12) 抗癌薬

癌の化学療法による認知機能への影響についても報告されている。30 の報告のメタ解析を行った Anderson-Hanley ら (2003) によれば、化学療法治療群では、実行機能、言語性記憶などに低下を認めた。乳癌の化学療法に関する Stewart らの検討によれば、化学療法群では、検討した注

意, 作動記憶, 近時記憶, 遠隔記憶, 情報処理速度, 言語, 視空間認知能, 運動機能の 8 つの領域すべてに軽度ながら認知機能の低下を認め, なかでも言語, 近時記憶, 視空間認知能の低下が比較的目立ったという (Stewart ら, 2006). 化学療法による認知機能低下は, 治療終了後何年か経過した後でも認められる場合があり, chemobrain とも呼ばれる. 大脳白質の障害が一因と考えられており, なかには高度の白質脳症を呈し, 後遺症として認知症を呈する場合がある.

まとめにかえて

以上, 薬剤性認知機能障害について概観した. 最近では比較的副作用の軽い薬剤が多数開発され, 以前ほど注目されなくなったが, 薬剤性認知障害を見逃すことがないよう, 常に留意する必要がある. 特に SSRI などの, 他の薬剤の代謝に影響を与える薬剤を使用する場合は, 相互作用に注意が必要である. 認知機能障害を認めた場合, 薬剤性と断定できなくても, 減量あるいは中止できる薬剤がないか考えるべきである. また他科と併診している場合, 薬剤性認知機能障害の予防や対応について指導的な役割を担うことが精神科医に求められる.

文 献

- 1) Abrams, P., Andersson, K.E., Buccafusco, J.J., et al.: Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol*, 148; 565-578, 2006
- 2) Ancelin, M.L., Artero, S., Portet, F., et al.: Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*, 332; 455-459, 2006
- 3) Anderson-Hanley, C., Sherman, M.L., Riggs, R., et al.: Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. *J Int Neuropsychol Soc*, 9; 967-982, 2003
- 4) Blazer, D.G., Federspiel, C.F., Ray, W.A., et al.: The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a

study of prescribing practices in two populations. *J Gerontol*, 38; 31-35, 1983

- 5) Brannonier, R.J., Cole, J.O., Ghazvinian, S., et al.: Treating the depressed elderly patient: the comparative behavioral pharmacology of mianserin and amitriptyline. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 32; 195-212, 1982
- 6) Brunner, R., Schaefer, D., Hess, K., et al.: Effect of high-dose cortisol on memory functions. *Ann NY Acad Sci*, 1071; 434-437, 2006
- 7) Cantú, T.G., Korek, J.S.: Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers. *Ann Intern Med*, 114; 1027-1034, 1991
- 8) Carrière, I., Fourrier-Reglat, A., Dartigues, J.F., et al.: Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med*, 69; 1317-1324, 2009
- 9) Craig, I., Tallis, R.: Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: Results of a Single-Blind Randomized Comparative Study. *Epilepsia*, 35; 381-390, 1994
- 10) Eggermont, L.H., de Vries, K., Scherder, E.J.: Psychotropic medication use and cognition in institutionalized older adults with mild to moderate dementia. *Int Psychogeriatr*, 21; 286-294, 2009
- 11) Ersek, M., Cherrier, M.M., Overman, S.S., et al.: The cognitive effects of opioids. *Pain Manag Nurs*, 5; 75-93, 2004
- 12) Glass, J., Lanctôt, K.L., Herrmann, N., et al.: Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*, 331; 1169-1176, 2005
- 13) Gray, S., Lai, K.V., Larson, E.B.: Drug-induced cognition disorders in the elderly. Incidence, prevention, and management. *Drug Saf*, 21; 101-122, 1999
- 14) Harvey, P.D., Napolitano, J.A., Mao, L., et al.: Comparative effects of risperidone and olanzapine on cognition in elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*, 18; 820-829, 2003
- 15) Katz, I.R., Jeste, D.V., Mintzer, J.E., et al.: Comparison of risperidone and placebo for psychosis

and behavioral disturbances associated with dementia : a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*, 60 ; 107-115, 1999

16) Katz, I.R., Sands, L.P., Bilker, W., et al. : Identification of medications that cause cognitive impairment in older people : the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc*, 46 ; 8-13, 1998

17) Keenan, P.A., Jacobson, M.W., Soleymani, R. M., et al. : The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology*, 47 ; 1396-1402, 1996

18) Kurita, G.P., Lunderoff, L., Pimenta, C.A., et al. : The cognitive effects of opioids in cancer : a systematic review. *Support Care Cancer*, 17 ; 11-21, 2009

19) Lackner, T.E., Wyman, J.F., McCarthy, T.C., et al. : Randomized, placebo - controlled trial of the cognitive effect, safety, and tolerability of oral extended-release oxybutynin in cognitively impaired nursing home residents with urge urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc*, 56 ; 862-70, 2008

20) Larson, E.B., Kukull, W.A., Buchner, D., et al. : Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Int Med*, 107 ; 169-173, 1987

21) Launera, L.J., Ross, G.W., Petrovitch, H., et al. : Midlife blood pressure and dementia : the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*, 21 ; 49-55, 2000

22) McDonald, K., Trick, L., Boyle, J. : Sedation and antihistamines : an update. Review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 23 ; 555-570, 2008

23) McEvoy, J.P., McCue, M., Spring, B., et al. : Effects of amantadine and trihexyphenidyl on memory in elderly normal volunteers. *Am J Psychiatry*, 144 ; 573-577, 1987

24) 水上勝義：精神疾患，高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005（日本老年医学会編）。メジカルビュー，東京，p. 40-60, 2005

25) Moore, A.R., O'Keeffe, S.T. : Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drug Aging*, 15 ;

15-28, 1999

26) Mulsant, B.H., Pollock, B.G., Kirshner, M., et al. : Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*, 60 ; 198-203, 2003

27) Pachet, A.K., Wisniewski, A.M. : The effects of lithium on cognition : an updated review. *Psychopharmacology (Berl)*, 170 ; 225-234, 2003

28) Perry, E.K., Kilford, L., Lees, A.J., et al. : Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol*, 54 ; 235-238, 2003

29) Petracca, G., Teson, A., Chemerinski, E., et al. : A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8 ; 270-275, 1996

30) Sato, S., Mizukami, K., Moro, K., et al. : Efficacy of perospirone in the management of aggressive behavior associated with dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30 ; 679-683, 2006

31) Schneider, L.S., Dagerman, K., Insel, P.S. : Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia : meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14 ; 191-210, 2006

32) Stewart, A., Bielajew, C., Collins, B., et al. : A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clin Neuropsychol*, 20 ; 76-89, 2006

33) Varney, N.R., Alexander, B., MacIndoe, J.H. : Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. *Am J Psychiatry*, 141 ; 369-372, 1984

34) Verdoux, H., Lagnaoui, R., Begaud, B. : Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia ? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med*, 35 ; 307-15, 2005

35) Weytingh, M.D., Bossuyt, R.M.M., van Crevel, H. : Reversible dementia : more than 10% or less than 1% ? A quantitative review. *J Neurol*, 242 ; 466-471, 1995