

一般口演 | 医療データ解析

一般口演5

医療データ解析

2021年11月19日(金) 14:10 ~ 16:10 G会場 (2号館3階232+233)

[2-G-2-02] Real World Dataの網羅的解析によるアルツハイマー型認知症の新たな発症危険因子や発症抑制因子の探索

*塩谷 真奈¹、折戸 郁星¹、新島 辰弥¹、檜山 麻里子²、安井 繁宏²、兵頭 勇己²、畠山 豊²、數井 裕光³、奥原 義保²
(1. 高知大学 医学部医学科 先端医療学コース, 2. 高知大学 医学部 附属医学情報センター, 3. 高知大学 医学部 神経精神科学講座)

*Mana Shiotani¹, Ikuse Orito¹, Tatsuya Nijima¹, Mariko Hiyama², Shigehiro Yasui², Yuki Hyohdoh², Yutaka Hatakeyama², Hiroaki Kazui³, Yoshiyasu Okuhara² (1. 高知大学 医学部医学科 先端医療学コース, 2. 高知大学 医学部 附属医学情報センター, 3. 高知大学 医学部 神経精神科学講座)

キーワード : Alzheimer's disease, Real World Data, risk factor, suppressive factor, glycyrrhizic acid

【背景・目的】高齢化が進んでいる現在の社会において、認知症、特に認知症の多くを占めるアルツハイマー型認知症(AD)の研究は非常に重要である。本研究では、Real World Data(RWD)を用いて発症危険因子や発症抑制因子の候補を網羅的に解析した。【方法】高知大学医学部附属病院の病院情報システムに1981年から2016年までに登録され匿名化されたデータを用いて解析を行った。全患者を、ADの確定病名が登録されている症例群とそれ以外の対照群に分け、症例群と対照群で、全ての検査、処方、併存病名について実施・登録の有無の割合を比較して、その違いが大きくかつ有意であった項目を説明変数とし、発症の有無を目的変数（有1、無0）としてロジスティック回帰分析を行った。ただし、検査項目については、患者ごとに平均値を算出し、基準値より小さいものをreferenceに3段階にカテゴリー変数化して扱った。【結果】有意となった項目でオッズ比が1より大きくなったものには、年齢、認知症、甲状腺機能低下症等があった。一方、オッズ比が1より小さくなったものには、男性、ビタミンB1の基準値以上のカテゴリー、グリチルリチン酸等があった。【考察】高年齢、女性がリスクであることが示されたが、これらはすでによく知られている。また、認知症や甲状腺機能低下症は鑑別疾患として挙げられるものであり、オッズ比が1より大きくなったのは妥当な結果と考えられる。さらに、ビタミンB1欠乏症はADと関係しているとされており、今回の結果は、このことを示していると考えられる。一方、グリチルリチン酸が、AD発症抑制因子である可能性を示唆する結果が得られた。グリチルリチン酸については、in vitroや in vivo研究でADに対する効果の可能性が指摘されているが、人を対象にAD発症抑制因子である可能性を示したのは本研究が初めてであると考えられる。

Real World Data の網羅的解析によるアルツハイマー型認知症の新たな発症危険因子や発症抑制因子の探索

塩谷真奈^{*1}、折戸郁星^{*1}、新島辰弥^{*1}、檜山麻里子^{*2}、安井繁宏^{*2}、
兵頭勇己^{*2}、畠山豊^{*2}、数井裕光^{*3}、奥原義保^{*2}

^{*1} 高知大学 医学部医学科 先端医療学コース、^{*2} 高知大学 医学部 附属医学情報センター、

^{*3} 高知大学 医学部 神経精神科学講座

Search for New Risk Factors and Suppressive Factors of Alzheimer's Disease by Comprehensive Analysis of Real World Data

Mana Shiotani^{*1}, Ikuse Orito^{*1}, Tatsuya Nijima^{*1}, Mariko Hiyama^{*2}, Shigehiro Yasui^{*2},
Yuki Hyohdoh^{*2}, Yutaka Hatakeyama^{*2}, Hiroaki Kazui^{*3}, Yoshiyasu Okuhara^{*2}

^{*1} Center for Innovative and Translational Medicine, Kochi Medical School, Kochi University,

^{*2} Center of Medical Information Science, Kochi Medical School, Kochi University,

^{*3} Department of Neuropsychiatry, Kochi Medical School, Kochi University

Studies of Alzheimer's disease (AD) are important in this aging society. We comprehensively searched risk factors and suppressive factors of AD using Real World Data. We extracted factors from all tests, medications, and comorbidities that showed significant differences between the case group and the control group. We performed logistic regression analysis with the extracted factors as the explanatory variables and the presence or absence of AD as the objective variable. Our results suggest that glycyrrhizic acid can suppress development of AD. Some studies have shown that glycyrrhizic acid could be effective in the treatment of AD in vitro or in vivo, however, this study considered to be the first to show that glycyrrhizic acid can be a suppressive factor of AD in humans. We also showed that our method, which is characterized by comprehensiveness, is effective as data mining method for discovering new knowledges that were previously unknown. There are many diseases of which the details of the onset mechanism are unknown or the fundamental treatment method has not been established. The system and analysis method we used this time may be useful for investigating clues to elucidate the onset mechanism of such diseases and suppressive factors of them.

Keywords: Alzheimer's disease, Real World Data, risk factor, suppressive factor, glycyrrhizic acid

1. 緒論

高齢化が進んでいる現在の社会において、認知症、特に認知症の多くを占めるアルツハイマー型認知症(AD)の研究は非常に重要である。ADは、記憶障害を中核として、見当識障害や遂行機能障害、視空間障害、言語障害などの認知機能障害を生じる疾患で、認知機能障害に加えて行動・心理症状(BPSD)を呈することが多く、これには、意欲や感情の障害、妄想、幻覚、徘徊、興奮などが含まれる¹⁾。

わが国において、2012年時点で認知症の65歳以上における有病率は、約15%²⁾、2010年代前半の認知症疾患のうちのADの割合は67.6%と報告されている^{1) 2)}。2019年の人口動態統計では、ADは男女合わせた死因順位の第10位であり³⁾、ADの予防法および根本的治療法の確立が急がれる。さらに、ADの約80%に進行とともにBPSDが出現し、家族や介護者の負担となっている¹⁾。ADの予防や根本的治療が可能になれば、患者本人だけでなく、その家族や介護者の負担を軽減することにつながる。

現在、ADの治療に使用可能な薬剤には、コリンエステラーゼ阻害薬(ChEI)であるドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンの3種類とNMDA受容体拮抗薬であるメマンチンがある¹⁾。ChEIは、ADによって活性が低下するといわれている神経伝達物質アセチルコリンの働きを増強することにより、NMDA受容体拮抗薬はADによって過剰に放出されるグルタミン酸の受容体である脳内のNMDA受容体の過剰な活性化を防ぐ

効果により、いずれも対症療法として使われる。最近では、米国食品医薬品局(FDA)がADの原因物質の一つと考えられているアミロイドβ(Aβ)に対する抗体作用を持つ新しいAD治療薬アデュカヌマブを承認したことが話題になっているが、今回の承認は「迅速承認」というもので、臨床での最終的な効果はまだ確定していない状況であり、市販後臨床試験によって効果を検証することが要請されている⁴⁾。価格が高額になることも予想されており⁵⁾、有効な治療薬が求められている状況に変わりはない。現在知られている認知症の危険因子には、高血圧、糖尿病、肥満、脂質異常症、喫煙、うつ病がある^{1) 6) 7) 8)}。炭水化物を主とする高カロリー食や低蛋白食および低脂肪食も認知症のリスクを高める傾向にある¹⁾。教育歴が短いとADのリスクが高くなるとも言われている^{1) 7)}。ADを抑制する因子としては、定期的な身体活動^{1) 9)}や余暇活動¹⁾、魚の摂取(魚はn-3 fatty acidを含む)^{1) 7)}などが知られている。

これらの因子は、Randomized Control Trial(RCT)や観察研究のメタアナリシスによって確認されたものであるが、対象の因子がどのような状態の患者にどのように影響するのかなどpredictorの評価は、個々の共変量が目的の因子の効果に及ぼす影響が覆い隠されてしまうRCTではできない。また、RCTには倫理的な制約も大きく、特にリスク因子の確認には使えないことが多い。観察研究による因子の確認においても、長期間にわたる大人数のコホートの追跡が必要であり、その実施は簡単ではない。また、事前に候補となる因子を決めておく必要があり、対象にする因子の数も限られてくる。そもそ

も、これらの方法は、何が原因であるかが明らかではない状態で多重リスク因子または多重抑制因子を見つけ出すのには向いていない。

一方で、臨床現場では AD に対する診断や対症的な治療は日々行われており、それらの記録は Hospital Information System(HIS)により電子化された Real World Data(RWD)として蓄積されつつある。そうしたデータは、大量のデータの迅速な解析や十分な統計的検出力が得られるサンプルサイズなどの利点を持ち、RCT では困難な疑問の解決に有効であるだけでなく、網羅的な探索により、新たなリスク因子の発見による発症メカニズム解明や発症抑制因子の検討による新たな治療方法の可能性も考えられる。

2. 目的

本研究では、RWD を用いて AD の発症危険因子や発症抑制因子の候補を網羅的に解析した。

3. 方法

本研究は高知大学医学部における倫理審査によって承認されている。

3.1 データソース

高知大学医学部では、1981 年の附属病院開院以来、Integrated Medical Information System(IMIS)と呼ばれるオーダエントリシステムが運用されている。IMIS に蓄積された患者基本情報、来院日、入院日、退院日、検査オーダ情報、処方・注射オーダ情報、臨床検査結果、医師が登録した病名、および実施された処置・手術情報は自動的に匿名化処理され、さらに日付情報も各患者の生年月日からの相対日付に変換され、仮想化システムとして構築された解析用データウェアハウスである Retrieval sYstem for Open Medical Analysis 2 (RYOMA2)に保存されている。

今回の解析では、RYOMA2 に 1981 年から 2016 年までに登録されたデータを用いた。

3.2 解析の概要

本研究における解析の概要を示す。

① RYOMA2 に 1981 年から 2016 年まで蓄積された全データから、症例群と対照群を抽出した。

② 全ての検査、処方、併存病名につき両群で網羅的に比較して、違いの大きい項目を抽出し、年齢と性別を加えて「両群の特徴を示す因子」とした。

③ 何らかの検査を行っているか何らかの処方が出されているか、いずれかを満たすという条件を加えて、改めて症例群と対照群を定義した。

④ ③で定義した症例群か対照群かを目的変数とし、②の「両群の特徴を示す因子」を説明変数としてロジスティック回帰分析を行い、AD 発症または抑制に寄与する因子を探索した。

3.3 対象データの抽出

対象データの抽出条件について、「アルツハイマー」を含む病名が確定病名として精神科で登録されている患者をアルツハイマー型認知症患者すなわち症例群として抽出した。一方、「アルツハイマー」を含む病名が疑いも含めて精神科に限らずどの診療科においても登録されていない患者を対照群として抽出した。データ抽出は、RYOMA2 上で SQL を用いて行った。

3.4 網羅的探索

まず、症例群と対照群で違いが大きい項目を網羅的に探索した。全検査項目、全処方薬剤、全病名を対象に、症例群と対照群のそれぞれで、実施・処方・登録の有無の割合を算出し、(症例群における実施・処方・登録の有無の割合)/(対照群における実施・処方・登録の有無の割合)というオッズ比を計算した。各検査項目・処方薬剤・病名の実施・処方・登録の有無については、各患者について、一度でもその検査項目・処方薬剤・病名の実施・処方・登録があれば、「有」とした。検査項目は、有意水準 0.05 の下で、オッズ比が1より有意に大きい(症例群で多い)ものを最大 10 項目抽出した。同様に、有意水準 0.05 の下で、オッズ比が1より有意に大きい(症例群で多い)ものとオッズ比が1より有意に小さい(症例群で少ない)ものを、薬剤は最大 10 項目ずつ(計最大 20 項目)、病名は最大 20 項目ずつ(計最大 40 項目)抽出した。

3.5 ロジスティック回帰分析

次に、何らかの検査を行っているか何らかの処方が出されているか、いずれかを満たすという条件を加えて、改めて症例群と対照群を定義し、ロジスティック回帰分析用のデータとした。網羅的探索によって選んだ項目に年齢と性別を加えて説明変数とし、改めて定義した症例群か対照群かを目的変数(症例群: 1、対照群: 0)としてロジスティック回帰分析を行った。解析は RYOMA2 上で R(4.0.3)の関数 glm を用いた。有意水準は 0.05 とした。なお、分散拡大係数(VIF)が 10 以上の項目は説明変数から除いた。

各説明変数の扱いについて、年齢は連続変数のまま扱い、症例群ではアルツハイマーの病名登録時、対照群では最後の検査日の年齢とした。性別は女性を 0、男性を 1 とした。検査項目については、患者ごとに各検査の平均値を算出し、カテゴリ変数化を行った。基準値や各種ガイドライン¹⁰⁾に基づき、低値異常と高値異常がある項目は 3 群(低値異常群をリファレンス)、高値異常のみがある項目は 2 群(通常群をリファレンス)に分割した。患者ごとの各検査の平均値について、症例群は「アルツハイマー」を含む確定病名が精神科で登録された日の前後 31 日間の平均値を、対照群は各検査がなされた最後の日の直前 31 日間の平均値を算出した。また、検査値のデータには欠測値が含まれるが、これは、医師がその検査項目については異常がないと判断し検査が行われなかったと考え、欠測値は、基準値の範囲内でカテゴリ 2 に含まれるとして扱った。なお、カテゴリ変数化の結果、サンプル数が 0 となるカテゴリが生じた検査項目は説明変数から除いた。さらに、検査項目によっては、検査方法の変更で検査項目名が同じであるが、異なる検査コードが与えられているものがある。この場合、それぞれで検査値の分布が異なっていると考えられるため、別々の検査として扱った。

処方薬剤については、症例群では、「アルツハイマー」を含む確定病名が精神科で登録される前すべての期間において、その薬剤の処方がある場合を 1、ない場合を 0 とし、対照群では、各患者のすべてのレコード中にその薬剤の処方がある場合を 1、ない場合を 0 とした。ただし、AD の治療薬は、説明変数から除いた。同じ薬剤で剤形や規格のみが異なる薬剤は統合して 1 つの説明変数とした。

併存病名については、症例群では、「アルツハイマー」を含む確定病名が精神科で登録される前すべての期間において、その病名の登録がある場合を 1、ない場合を 0 とし、対照群では、各患者のすべてのレコード中にその病名の登録がある場合を 1、ない場合を 0 とした。ただし、併存病名についても処方薬剤と同様に、病名コードは異なるが同じ病名のものは統

合して1つの説明変数とした。

以上のような条件でロジスティック回帰分析を行い、どのような検査・処方薬剤・併存病名がADの発症危険因子あるいは発症抑制因子となりうるかを評価した。

4. 結果

4.1 対象データ

方法で示した抽出条件で症例群と対照群のデータを抽出した結果、網羅的探索の対象は症例群 649 人、対照群 205831 人の計 206480 人、ロジスティック回帰分析の対象は症例群 458 人、対照群 193546 人の計 194004 人となった。

4.2 網羅的探索

症例群と対照群の間で違いのある項目を網羅的に探索した結果、表 1 のような項目が得られた。検査項目に葉酸①と葉酸②が存在するが、これらは、検査方法の新旧により、異なる検査コードが与えられているものである。

表 1 網羅的探索の結果

同じ検査名で検査コードが異なるものは末尾の番号で区別。同じ病名で病名コードが異なるものは、末尾の番号で区別。

検査項目	ビタミンB1(VB1)
	ビタミンB12(VB12)
	葉酸①
	葉酸②
	遊離トリヨードサイロニン(遊離T3)
	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)
	甲状腺刺激ホルモン(TSH)
	遊離サイロキニン(遊離T4)
	トリヨードサイロニン(T3)
	サイロキニン(T4)
処方薬剤	ドネペジル塩酸塩錠(アリセプト®錠)3 mg, 5 mg
	ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠(アリセプト®D錠)3 mg, 5 mg
	チベピジンヒベンズ酸塩錠(アスベリン®錠10)
	アニラセタム(ドラガノン®錠200)
	リバスチグミン経皮吸収型製剤(イクセロン®パッチ)4.5 mg, 9 mg, 13.5 mg
	グリセリン浣腸液 (500 mL)
	メマンチン塩酸塩製剤(メマリー®錠 5 mg)
	クエチアピンフマル酸塩細粒(セロクエル®細粒50%)
	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム製剤(アドナ®注(静脈用))50 mg, 100 mg
	ブドウ糖液(5%) 20 mL, 500 mL
	生理食塩液(500 mL, 1000 mL)
	グリチルリチン酸(強力ネオミノファーゲンC®静注 20 mL)
	トラネキサム酸注射液(トランサミン®注 10%(1000 mg 10 mL))
併存病名	うつ病①②
	急性上気道炎
	神経症①②
	睡眠障害①②③
	統合失調症①②
	認知症
	脳梗塞①②
	脳梗塞後遺症
	老年期認知症
	狭心症
	甲状腺機能低下症
	高コレステロール血症
	心不全
	脳血管障害
	脳動脈硬化症

4.3 ロジスティック回帰分析

網羅的探索の結果得られた検査項目について、表 2 に示す検査値の範囲で、カテゴリ変数化を行った。また、同じ薬剤や同じ病名で規格や剤形、病名コードが異なるドネペジル塩酸塩(錠剤および口腔内崩壊錠)、リバスチグミン経皮吸収

型製剤、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム製剤、ブドウ糖液、生理食塩液、神経症、統合失調症、睡眠障害、脳梗塞、うつ病はそれぞれ1つに統合した。

表 2 各カテゴリの検査値の範囲

各検査項目のカテゴリ変数化の際に実際に用いた検査値の範囲を示す。BNPについては、『急性・慢性心不全診療ガイドライン』¹⁰⁾を参考に、カテゴリ分けの基準となる検査値(40 pg/mL)を決めた。

検査項目	カテゴリ	検査値の範囲
VB1(ng/mL)	1	21.3未満
	2	21.3以上81.9以下
	3	81.9より大きい
VB12(pg/mL)	1	233未満
	2	233以上914以下
	3	914より大きい
葉酸①(ng/mL)	1	3.6未満
	2	3.6以上12.9以下
	3	12.9より大きい
葉酸②(ng/mL)	1	3.6未満
	2	3.6以上12.9以下
	3	12.9より大きい
遊離T3(pg/mL)	1	2.1未満
	2	2.1以上4.1以下
	3	4.1より大きい
BNP(pg/mL)	2	40以下
	3	40より大きい
TSH(μU/mL)	1	0.34未満
	2	0.34以上3.5以下
	3	3.5より大きい
遊離T4(ng/dL)	1	0.7未満
	2	0.7以上1.7以下
	3	1.7より大きい
T3(ng/dL)	1	80未満
	2	80以上180以下
	3	180より大きい
T4(μg/dL)	1	5未満
	2	5以上12以下
	3	12より大きい

カテゴリ変数化と薬剤・病名の統合を行ったのちの、記述統計量を表 3 に示す。VB1 のカテゴリ1 を VB1_1 というように表すこととする。

カテゴリ変数化の結果、サンプル数が 0 となったカテゴリがあった T3、T4 および VIF が 10 以上となった TSH を除いた。また、AD の治療薬として、ドネペジル塩酸塩、リバスチグミン経皮吸収型製剤、メマンチン塩酸塩製剤を除いた。なお、簡易抄録の段階では国外で AD の治療に用いられることもあったアニラセタム¹¹⁾も AD の治療薬に含めたが、我が国での正式適用は「脳梗塞後遺症に伴う情緒障害(不安・焦燥、抑うつ気分)の改善」であり、AD の症状緩和に用いられた可能性はあるが AD の特異的治療薬ではないので、改めてアニラセタムも含めた解析を行った。クエチアピンフマル酸塩細粒は BPSD に対して用いられることがあるが、統合失調症の治療薬であるため、説明変数からは除かなかった。

表 4 がロジスティック回帰分析の結果である。オッズ比が有意に 1 より大きくなった説明変数は、年齢、アニラセタム、クエチアピンフマル酸塩細粒、老年期認知症、認知症、脳梗塞後遺症、神経症、統合失調症、うつ病、脳梗塞、脳血管障害、心不全、高コレステロール血症、甲状腺機能低下症であった。一方、オッズ比が有意に 1 より小さくなった説明変数は、男性、BNP_3、ブドウ糖液、グリチルリチン酸、急性上気道炎であった。

表 3 各変数の記述統計量

VB1 のカテゴリー1 を VB1_1 のように表している。

変数	記述統計量	
	症例群	対照群
年齢	76.00 (68.25-81.00)	55.0 (30.0-71.0)
男性	152 (33.188%)	92543 (47.814%)
女性	306 (66.812%)	101003 (52.186%)
VB1_1	10 (2.183%)	696 (0.360%)
VB1_2	446 (97.380%)	192509 (99.464%)
VB1_3	2 (0.437%)	341 (0.176%)
VB12_1	9 (1.965%)	621 (0.321%)
VB12_2	433 (94.541%)	190881 (98.623%)
VB12_3	16 (3.493%)	2044 (1.056%)
葉酸①_1	2 (0.437%)	148 (0.076%)
葉酸①_2	454 (99.127%)	193034 (99.735%)
葉酸①_3	2 (0.437%)	364 (0.188%)
葉酸②_1	11 (2.402%)	1213 (0.627%)
葉酸②_2	444 (96.943%)	191950 (99.175%)
葉酸②_3	3 (0.655%)	383 (0.198%)
遊離T3_1	17 (3.712%)	3106 (1.605%)
遊離T3_2	431 (94.105%)	188816 (97.556%)
遊離T3_3	10 (2.183%)	1624 (0.839%)
BNP_2	414 (90.393%)	187605 (96.93%)
BNP_3	44 (9.607%)	5941 (3.070%)
TSH_1	3 (0.655%)	1337 (0.691%)
TSH_2	427 (93.231%)	184776 (95.469%)
TSH_3	28 (6.114%)	7433 (3.84%)
遊離T4_1	2 (0.437%)	308 (0.159%)
遊離T4_2	451 (98.472%)	192084 (99.245%)
遊離T4_3	5 (1.092%)	1154 (0.596%)
T3_1	2 (0.437%)	335 (0.173%)
T3_2	456 (99.563%)	193071 (99.755%)
T3_3	0 (0.000%)	140 (0.072%)
T4_1	0 (0.000%)	150 (0.078%)
T4_2	458 (100.000%)	193288 (99.867%)
T4_3	0 (0.000%)	108 (0.056%)
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム製剤	57 (12.445%)	32597 (16.842%)
ドネペジル塩酸塩	49 (10.699%)	158 (0.082%)
チベジジンヒベンズ酸塩錠	8 (1.747%)	10315 (5.329%)
アニラセタム	52 (11.354%)	426 (0.220%)
リバスチグミン経皮吸収型製剤	10 (2.183%)	6 (0.003%)
ブドウ糖液	31 (6.769%)	21660 (11.191%)
グリセリン洗腸液	13 (2.838%)	10363 (5.354%)
生理食塩液	41 (8.952%)	24786 (12.806%)
メマンチン塩酸塩製剤	5 (1.092%)	3 (0.002%)
クエチアピンフマル酸塩細粒	20 (4.367%)	375 (0.194%)
グリチルリチン酸	31 (6.769%)	18161 (9.383%)
トラネキサム酸注射液	46 (10.044%)	25670 (13.263%)
老年期認知症	21 (4.585%)	184 (0.095%)
認知症	46 (10.044%)	513 (0.265%)
脳梗塞後遺症	37 (8.079%)	1444 (0.746%)
神経症	82 (17.904%)	3112 (1.608%)
統合失調症	68 (14.847%)	2829 (1.462%)
睡眠障害	53 (11.572%)	6632 (3.427%)
うつ病	57 (12.445%)	5560 (2.873%)
脳梗塞	107 (23.362%)	9103 (4.703%)
脳動脈硬化症	11 (2.402%)	1794 (0.927%)
脳血管障害	50 (10.917%)	4249 (2.195%)
心不全	74 (16.157%)	5988 (3.094%)
高コレステロール血症	26 (5.677%)	3366 (1.739%)
甲状腺機能低下症	82 (17.904%)	6728 (3.476%)
狭心症	38 (8.297%)	5158 (2.665%)
急性上気道炎	18 (3.930%)	12020 (6.210%)

表 4 ロジスティック回帰分析の結果

変数	オッズ比	p値
年齢	1.05	<0.001
男性	0.635	<0.001
VB1_2	0.540	0.0877
VB1_3	0.208	0.0608
VB12_2	0.488	0.0623
VB12_3	0.468	0.101
葉酸①_2	0.470	0.314
葉酸①_3	0.248	0.18
葉酸②_2	0.668	0.234
葉酸②_3	0.676	0.583
遊離T3_2	1.494	0.146
遊離T3_3	2.18	0.0794
BNP_3	0.682	0.0495
遊離T4_2	0.372	0.176
遊離T4_3	0.461	0.370
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム製剤	0.660	0.102
チベジジンヒベンズ酸塩錠	0.910	0.802
アニラセタム	18.3	<0.001
ブドウ糖液	0.547	0.00367
グリセリン洗腸液	0.916	0.778
生理食塩液	0.714	0.0787
クエチアピンフマル酸塩細粒	2.10	0.0128
グリチルリチン酸	0.605	0.0162
トラネキサム酸注射液	0.921	0.767
老年期認知症	11.7	<0.001
認知症	5.85	<0.001
脳梗塞後遺症	1.79	0.00698
神経症	3.29	<0.001
統合失調症	2.81	<0.001
睡眠障害	0.787	0.198
うつ病	1.82	<0.001
脳梗塞	1.63	<0.001
脳動脈硬化症	0.879	0.698
脳血管障害	1.62	0.00829
心不全	2.20	<0.001
高コレステロール血症	1.83	0.00761
甲状腺機能低下症	2.99	<0.001
狭心症	1.14	0.493
急性上気道炎	0.533	0.0223

5. 考察

5.1 有意となった因子について

年齢が高くなるほど AD を発症しやすいということが示された。性別については、女性の方が AD を発症しやすいことが示された。高年齢、女性が発症危険因子であることは、いずれもすでによく知られていることである。

VB1_2、3 はアニラセタムを除いて行った簡易抄録の結果では有意となったが、アニラセタムを含めた今回の解析では VB1 のレベルと AD 発症に有意な関係は得られなかった。

BNP の結果から、症例群では対照群に比べて BNP が 40 pg/mL 以下である場合が多いことがわかる。BNP や BNP の前駆体である NT-proBNP と AD との関係の有無について様々な見解が示されている^{12) 13) 14) 15)}が、Begic 等は、BNP の値は健常者が一番高く、その次が重度 AD、一番低いのは軽度 ADであることを示している¹⁶⁾。本研究の結果は、対照群に比べて症例群の方が BNP レベルが低いことを示唆しており、Begic 等と同様の結果であった。

アニラセタムのオッズ比と p 値から、AD 患者によくアニラセタムが用いられていたと考えられる。日本では、アニラセタムは、抑うつ気分や不安動揺などの情緒障害に用いられてい

たとされており¹⁴⁾、AD 患者に生じる情緒障害に対しても用いられていた可能性が考えられる。

ブドウ糖液は、オッズ比が有意に1より小さくなったが、その理由は明確にできなかった。しかし、ブドウ糖液は、長期的に投与されることは少なく、一過性に投与されることが多いと考えられるため、AD の発症に関係しているとは考えにくい。

クエチアピンフマル酸塩細粒のオッズ比が有意に 1 より大きくなったのは、統合失調症の治療薬であるが、BPSD に用いられることがあるためと考えられる。

老年期認知症、認知症、統合失調症、うつ病、心不全、甲状腺機能低下症はいずれもオッズ比が有意に 1 より大きくなったが、これらはいずれも認知症や認知症様症状をきたす疾患であり¹⁾、鑑別疾患として挙げられたためにこのような結果となったと考えられる。また、脳血管障害は、神経変性に寄与する可能性が示唆されており¹⁷⁾、脳梗塞後遺症、脳梗塞、脳血管障害のオッズ比が有意に 1 より大きくなったのはこのためであると考えられる。神経症のオッズ比がなぜ有意に 1 より大きくなったかは解釈できなかった。高コレステロール血症については、脂質異常症がリスク因子として知られており^{1) 6) 7) 8)}、先行研究で示されてきたことと矛盾しないと考えられる。急性上気道炎は、有意にオッズ比が1より小さくなったが、この結果の解釈はできなかった。

5.2 グリチルリチン酸について

グリチルリチン酸のオッズ比は 0.605、p 値は 0.0162 であり、グリチルリチン酸は AD の発症抑制因子であると考えられる。このことが本研究の結果で最も興味深い点である。

グリチルリチン酸あるいはグリチルリチン(グリチルリチン酸とグルクロン酸の化合物)は、甘草の一種 *Glycyrrhiza glabra* に含まれる成分であり、薬理学的な抗炎症、抗酸化、抗菌および老化防止の特性を多数備えている伝統的な薬である¹⁸⁾。

このグリチルリチン酸と AD の関係については、以下のよう

な研究が行われている。

まず、AD の原因物質の一つと考えられている A β は、AD 病理の初期のイベントと見なされるミトコンドリア機能障害を引き起こすと言われており^{19) 20) 21)}、Zhu 等は、グリチルリチン酸二アンモニウム(DG)がミトコンドリア生合成の主要な調節因子である PGC-1 α の発現を増加させ、A β 1-42(42 残基の長さを持つ A β ペプチド)誘発性 AD マウスの認知障害を改善することを示した²²⁾。また、AD の神経炎症に関連する炎症性の要素には、ミクログリア、星状細胞などの脳細胞が含まれ、これらが A β によって活性化されると、様々な炎症誘発性サイトカインを放出し、ニューロンの死をもたらしとされている²³⁾。Zhao 等は、DG は A β 1-42 が誘導するミクログリアの活性化と in vitro および in vivo での炎症を抑制し、A β 1-42 誘発性 AD マウスの記憶障害を軽減する可能性があることを示した²⁴⁾。Song 等は、グリチルリチンが、リポ多糖(LPS)によって誘発されるマウスの神経炎症と記憶障害を軽減することを示し、活性化ミクログリアの平均細胞サイズはグリチルリチン処理により有意に減少したことを示した²⁵⁾。最近では、一連の炎症性疾患に関与する high mobility group box 1(HMGB1)というタンパク質が、A β と並行して AD の症状を促進する重要な病原性分子であると言われている²⁶⁾。Fujita 等は、壊死性または過興奮性ニューロンから放出された HMGB1 が、AD 病理の古典的特徴である神経突起変性を誘発することを示した²⁶⁾。さらに彼らは、HMGB1 に対するモノクローナル抗体は、A β プラークの存在下でも神経突起変性を強力に阻害し、マウスモデルの認知障害を完全に回復させたことを示し、HMGB1

が、AD の発症を遅らせるための新しい重要な分子標的であることを示した²⁶⁾。他方、グリチルリチン(グリチルリチン酸)は、HMGB1 の既知の薬理学的阻害剤でもある¹⁸⁾。Kong 等は、グリチルリチンの経口による前処理は、HMGB1 細胞質ゾルの発現を抑制し、脾臓切除手術を受けている老齢マウスの記憶障害の重症度を軽減することを示した²⁷⁾。

このように、AD に対するグリチルリチン酸の効果を指摘する研究が多く存在し、グリチルリチン酸が AD の治療薬となる可能性を示唆しているが、それらの研究は in vitro 研究や、マウスを対象とした in vivo 研究で、人を対象とした研究は著者が知る限りは存在せず、本研究の結果は、人を対象とした研究において、AD に対するグリチルリチン酸の治療効果の可能性を示唆する初めての例であると考えられる。

5.3 本研究の手法の特徴と応用

本研究の特徴は、患者群全体を互いにほぼ補集合となる症例と対照の2群に分けて解析し、データの的に解析可能なすべての因子について、症例群と対照群の間に網羅的に比較することによって全く予想していなかった因子を AD の発症に関連する因子として見いだせたことにある。このことにより、こうした手法が、今まで知られていなかった新たな知見を見出す手法として有効であることを示した。また、網羅的解析を可能にしたのは、全患者の診療情報を自動的に匿名化し、すべての処理を仮想システム上で行うことにより患者の個人情報を守りつつ大規模な解析が実施できる DWH の存在である。

AD 同様に、発症メカニズムの詳細が不明であり根本的な治療方法が確立していない各種の自己免疫疾患などの疾患は多く存在する。それらの疾患は罹患者数も多く、原因の究明や根本的な治療方法の確立が喫緊の課題である。一方で、臨床現場ではそうした疾患に対する診断や対症的な治療は日々行われており、それらの記録は HIS により電子化されたデータとして蓄積されつつある。今回我々が用いたシステムと解析方法は、そうした疾患の発症メカニズム解明の手がかりや発症抑制因子の検討に有用であると考えられる。

5.4 限界

本研究の限界としては、以下のような点が挙げられる。

1. 1981 年から 2016 年にわたる長期間のデータであるため、その間に疾患の診断基準が変化している可能性がある。

2. AD の重症度を考えておらず、AD の重症度によって分ければ結果が変わってくる可能性もある。

3. 特定機能病院単施設での結果であるため、一般化できるかどうかには注意が必要である。

4. 精神科で AD の病名が登録された患者群と全ての診療科で疑いも含めて AD の病名が登録されていない患者群を対象としているため、精神科以外で AD の病名が登録された患者や疑い病名だけの患者が解析に含まれていない。

5. 今回解析に用いた因子は HIS で構造化されているデータのみであり、生活習慣に関連した因子は考慮されておらず、これらが隠れた交絡因子である可能性は除外できない。

以上の限界について、今後の対応としては、以下のようなことが考えられる。

1. については、年代で分割したデータについて同様の解析を行い結果に違いがあるかを評価する。

3. については、サンプルサイズの限界や対象患者が施設特有のバイアスを有するというデメリットにつながるが、一方で単施設であるがゆえに臨床検査の精度管理が保証され、長期にわたるデータも利用できたという利点がある。

4. については、今回の方法により症例群と対照群で群間の

違いがよりはっきりしたというメリットがあり、現在メリットとデメリットそれぞれの影響を評価中である。

5.については、今後電子カルテの自由記載部分からテキストマイニングによって必要な情報を抽出する手法の開発を進める必要がある。この対応は 2.に対しても有効と考えられる。

これらの限界は RWD では避けられないものを含んでいるが、得られた作業仮説の正確な検証は前向き研究で行われるべきであり、本研究の結果も適切な前向き研究により最終的な評価を行うことが望まれる。

6. 結論

本研究では、RWD のうち構造化されたデータ部分のみを用い、様々な疾患を有する患者群全体を対象に AD 患者群とそうでない患者群について、比較可能な因子を網羅的に比較することにより、多くの因子について、先行研究と同じ結果が得られたが、その中で、グリチルリチン酸は AD の発症に抑制的に働く因子である可能性が示された。in vitro やマウスを対象にした in vivo の研究で、グリチルリチン酸が AD の発症抑制因子である可能性が示唆されているが、人を対象とした研究でグリチルリチン酸と AD の関係を示したのは本研究が初めてであると考えられる。いくつかの限界はあるが、網羅性を特徴とするこうした手法が、今まで知られていない新たな知見を見出す手法として有効であることを示した。

参考文献

- 1) 日本神経学会監修。「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会 編集. 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 医学書院, 2017 : 7-224.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業. 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告書 2013. [http://www.t-sukuba-psychiatry.com/wp-content/uploads/2013/06/H24Report_Part1.pdf (cited 2021-Aug-25)].
- 3) 厚生労働省. 令和元年(2019)人口動態統計(確定数)の概況. 厚生労働省, 2020. [https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/ji-nkou/kakutei19/dl/15_all.pdf (cited 2021-Aug-25)].
- 4) Cavazzoni P. FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease. Silver Spring: U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2021. [https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease (cited 2021-Jul-15)].
- 5) Lin GA, Whittington MD, Synnott PG, et al. Aducanumab for Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value; Draft Evidence Report. Boston: Institute for Clinical and Economic Review, 2021. [https://icer.org/assessment/alzheimers-disease-2021/ (cited 2021-Aug-20)].
- 6) Deckers K, van Boxtel MPJ, Schiepers OJG, et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. Int J Geriatr Psychiatry 2015 ; 30 : 234-246.
- 7) Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2014 ; 14 : 643-676.
- 8) Plassman BL, Williams JW Jr, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. Ann Intern Med 2010 ; 153 : 182-193.
- 9) Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. J Intern Med 2011 ; 269 : 107-117.
- 10) 筒井裕之、磯部光章、伊藤宏ら. 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017 年改訂版). 日本循環器学会、日本心不全学会, 2018 : 20-21. [https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_ts-utsui_h.pdf (cited 2020-Dec-07)].
- 11) Nakamura K. Aniracetam: Its Novel Therapeutic Potential in Cerebral Dysfunctional Disorders Based on Recent Pharmacological Discoveries. CNS Drug Rev 2002 ; 8 : 70-89.
- 12) Hu WT, Holtzman DM, Fagan AM, et al. Plasma multianalyte profiling in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Neurology 2012 ; 79 : 897-905.
- 13) Kondziella D, Göthlin M, Fu M, Zetterberg H, Wallin A. B-type natriuretic peptide plasma levels are elevated in subcortical vascular dementia. Neuroreport 2009 ; 20 : 825-827.
- 14) Marksteiner J, Imarhiagbe D, DeFrancesco M, Deisenhammer EA, Kemmler G, Humpel C. Analysis of 27 vascular-related proteins reveals that NT-proBNP is a potential biomarker for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a pilot-study. Exp Gerontol 2014 ; 50 : 114-121.
- 15) Nagata T, Ohara T, Hata J, et al. NT-proBNP and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. J Am Heart Assoc 2019 ; 8 : e011652.
- 16) Begic E, Hadzidedic S, Kulagic A, Ramic-Brljic B, Begic Z, Causevic M. SOMAcan-based proteomic measurements of plasma brain natriuretic peptide are decreased in mild cognitive impairment and in Alzheimer's dementia patients. PLoS One 2019 ; 14 : e0212261.
- 17) Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. Nat Rev Neurosci 2011 ; 12 : 723-738.
- 18) Paudel YN, Angelopoulou E, Semple B, Piperi C, Othman I, Shaikh MF. Potential Neuroprotective Effect of the HMGB1 Inhibitor Glycyrrhizin in Neurological Disorders. ACS Chem Neurosci 2020 ; 11 : 485-500.
- 19) Sheng B, Wang X, Su B, et al. Impaired mitochondrial biogenesis contributes to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. J Neurochem 2012 ; 120 : 419-429.
- 20) Wang X, Su B, Siedlak SL, et al. Amyloid-beta overproduction causes abnormal mitochondrial dynamics via differential modulation of mitochondrial fission/fusion proteins. Proc Natl Acad Sci U S A 2008 ; 105 : 19318-19323.
- 21) Wang X, Su B, Lee HG, et al. Impaired balance of mitochondrial fission and fusion in Alzheimer's disease. J Neurosci 2009 ; 29 : 9090-9103.
- 22) Zhu X, Chen C, Ye D, et al. Diammonium glycyrrhizinate upregulates PGC-1 α and protects against A β 1-42-induced neurotoxicity. PLoS One 2012 ; 7 : e35823.
- 23) Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. Int J Biochem Cell Biol 2005 ; 37 : 289-305.
- 24) Zhao H, Wang SL, Qian L, et al. Diammonium glycyrrhizinate attenuates A β (1-42)-induced neuroinflammation and regulates MAPK and NF- κ B pathways in vitro and in vivo. CNS Neurosci Ther 2013 ; 19 : 117-124.
- 25) Song JH, Lee JW, Shim B, et al. Glycyrrhizin alleviates neuroinflammation and memory deficit induced by systemic lipopolysaccharide treatment in mice. Molecules 2013 ; 18 : 15788-15803.
- 26) Fujita K, Motoki K, Tagawa K, et al. HMGB1, a pathogenic molecule that induces neurite degeneration via TLR4-MARCKS, is a potential therapeutic target for Alzheimer's disease. Sci Rep 2016 ; 6 : 31895.
- 27) Kong ZH, Chen X, Hua HP, Liang L, Liu LJ. The Oral Pretreatment of Glycyrrhizin Prevents Surgery-Induced Cognitive Impairment in Aged Mice by Reducing Neuroinflammation and Alzheimer's-Related Pathology via HMGB1 Inhibition. J Mol Neurosci 2017 ; 63 : 385-395.