

日本大学医学部 臨床試験研究センター研究紀要

Bulletin of the Clinical Trials Research Center,
Nihon University School of Medicine

日本大学医学部臨床試験研究センター
Clinical Trials Research Center, Nihon University School of Medicine

目次

日本大学医学部データネットワーク (NUSMDN) : 研究者にとって画期的な臨床データベース閲覧解析プラットフォーム	高橋 泰夫 他	1
機械学習アルゴリズムを用いた2型糖尿病患者におけるメトホルミンの用量反応関係の評価	秋元 勇人 他	5
抗うつ薬が低ナトリウム血症のリスクに与える影響	長島 卓也 他	9
抗コリン作用とその他の受容体作用に関連する認知症発症リスクの日本大学医学部臨床情報統合データベースを用いた機械学習解析	早川 隆 他	15
DLGAP1 ノックアウトマウスにおける不安様行動の検討	皆川貴美乃 他	23

INDEX

Nihon University School of Medicine Data Network (NUSMDN): A
Groundbreaking Clinical Database Browsing and Analysis Platform for
Researchers
..... Yasuo TAKAHASHI et.al 1

Assessment of dose-response relationship of metformin in type 2 diabetes using
machine-learning algorithms
..... Hayato AKIMOTO et.al 5

Identifying antidepressants less likely to cause hyponatremia
..... Takuya NAGASHIMA et.al 9

Risk of dementia onset associated with use of drugs with anticholinergic and
other receptor actions revealed by machine learning with NUSM's CDW
..... Takashi HAYAKAWA et.al 15

Anxiety-like behavior in DLGAP1 knockout mice
..... Kimino MINAGAWA et.al 23

日本大学医学部データネットワーク (NUSMDN) : 研究者にとって 画期的な臨床データベース閲覧解析プラットフォーム

高橋泰夫¹⁾, 皆川貴美乃¹⁾, 早川隆¹⁾²⁾, 秋元勇人¹⁾²⁾,
長島卓也¹⁾²⁾, 浅井聡¹⁾²⁾

Nihon University School of Medicine Data Network (NUSMDN): A Groundbreaking Clinical Database Browsing and Analysis Platform for Researchers

Yasuo TAKAHASHI¹⁾, Kimino MINAGAWA¹⁾, Takashi HAYAKAWA¹⁾²⁾,
Hayato AKIMOTO¹⁾²⁾, Takuya NAGASHIMA¹⁾²⁾, Satoshi ASAI¹⁾²⁾

要旨

近年、製薬や臨床薬理学の分野において、リアルワールドデータ (RWD) の利活用が注目されている。RWD は、病院情報システム (HIS) に蓄積された電子カルテなどの臨床データを指し、従来の臨床試験データとは異なり、実際の医療現場における患者さんのデータに基づいている。医薬品の有効性や安全性、医療の質の向上など、様々な課題解決に役立つことが期待されている。

しかし、RWD の利活用には、データの質やセキュリティ、倫理などの課題がある。また、RWD は膨大な量であり、分析には専門的な知識やスキルが必要とされるため、研究者にとって RWD を効率的に利活用することは容易ではない。

そこで、日本大学医学部が開発・運用したのが、臨床データベース閲覧解析プラットフォーム「日本大学医学部データネットワーク (NUSMDN)」である。NUSMDN は、研究者が RWD を効率的かつ容易に利活用できるように設計されており、2019 年 5 月から運用を開始している。2024 年 6 月にはシステムをバージョンアップし、第 2 期運用を開始した。

本稿では、日本大学医学部が開発・運用する臨床データベース閲覧解析プラットフォーム(NUSMDN)について紹介し、今後の利活用の方向性について概観する。

1. はじめに

近年、製薬分野や臨床薬理学分野において、リアルワールドデータ (RWD) の利活用が注目されている。RWD は、病院情報システム (HIS) に蓄積された電子カルテなどの臨床データを指し、従来の臨床試験データとは異なり、実際の医療現場における患者さんのデータに基づいている。医薬品の有効性や安全性、医療の質の向上など、様々な課題解決に役立つことが期待されている。

1.1 RWD 利活用の課題と NUSMDN の登場

しかし、RWD の利活用には、データの質やセキュリティ、倫理などの課題がある。また、RWD は膨

大な量であり、分析には専門的な知識やスキルが必要とされるため、研究者にとって RWD を効率的に利活用することは容易ではない。

そこで、日本大学医学部が開発・運用したのが、臨床データベース閲覧解析プラットフォーム「日本大学医学部データネットワーク (NUSMDN)」である¹⁾。NUSMDN は、研究者が RWD を効率的かつ容易に利活用できるように設計されており、2019 年 5 月から運用を開始している。2024 年 6 月にはシステムをバージョンアップし、第 2 期運用を開始した。

¹⁾ 日本大学医学部臨床試験研究センター

²⁾ 日本大学医学部生体機能医学系薬理学分野
高橋泰夫 : takahashi.yasuo@nihon-u.ac.jp

1.2 本稿の目的

本稿では、日本大学医学部が開発・運用する臨床データベース閲覧解析プラットフォーム(NUSMDN)について紹介し、今後の利活用の方向性について概観する。

2. NUSMDN システムの概要：研究を加速する機能とセキュリティ

2.1 ソフトウェア環境

NUSMDN は、Amazon web services (AWS) のクラウド環境上で動作する、SAP HANA を基盤としたインメモリ型データベースである。システム運

用、データ管理、分析に必要な複数のアプリケーションソフトウェアを常時稼働させ、高度な分析機能を提供する。NUSMDN が稼働するソフトウェア環境を表 1 に示す。

2.2 機能

NUSMDN は、研究者が RWD にアクセス、分析、

可視化できる堅牢で安全なプラットフォームを提供します。システムはクラウドベースのインフラストラクチャ上に構築されており、研究者はいつでもどこでもデータにアクセスできます。NUSMDN が提供する機能を表 2 に示す。

表 1 ソフトウェア環境

ソフトウェア	説明
Amazon web service (AWS)	クラウドサービス
SAP HANA	インメモリーデータベース
CoNaxs	臨床データ匿名化ツール
SIMPRESEARCH	分析・閲覧サービス
Rstudio	統計解析用統合環境（統計ソフト）
Tableau	BI ツール

表 2 主な機能一覧

機能	説明
検索・閲覧機能	患者の年齢、性別、診断、薬剤歴などの条件でデータを検索し、閲覧することができる。
分析機能	SIMPRESEARCH と連携し、Tableau や Rstudio を用いてデータを分析することができる。
可視化機能	グラフや表を用いてデータを可視化することができる。
ユーザー登録機能	ウェブ上で新規登録を行う機能。

2.3 厳格なセキュリティ対策

NUSMDN は、データのセキュリティとプライバシーを保護するために、厳格な対策を講じている（表 3）。

2.4 NUSMDN の特徴：研究の可能性を広げる利点

NUSMDN は以下の特徴を有する。

- クラウドベースのシステムで、場所を選ばずに 24 時間いつでもデータにアクセス可能
- 匿名化された臨床データを閲覧・分析できる

- 検索、分析、可視化など、様々な機能を備えている
- 厳格なセキュリティ対策を講じている
- データ抽出や加工が不要で、研究者はすぐに
- 分析を始められる
- ユーザーごとに権限を設定できる
- 集計値・統計結果のみを表示
- データダウンロード不可

表 3 セキュリティ対策

項目	対策
匿名化	臨床データ匿名化ツール CoNaxs を使用して、患者情報は匿名化されて格納されている。患者ごとに全ての日付情報が乱数処理で一律にずらされている。
管理機能	グループ・プロジェクト作成機能、ユーザーを、管理し、アクセスを制御する機能。アクセスできるユーザーは限定されており、アクセス権限は厳格に管理されている。
監査ログ	アクセスログが記録されており、不正アクセスを監視している。
ログイン	電話番号による SMS 認証

2.5 NUSMDN 利用に関する注意事項：倫理と責任

ある利用

NUSMDN は、貴重な研究資源である。倫理的なガイドラインを遵守し、適切に利用することで、医療の発展に貢献することができる。

利用対象：NUSMDN は、日本大学医学部の研究者および医師のみが利用できるサービスである。一般の方の利用はできない。

倫理ガイドラインの遵守：NUSMDN の利活用には、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守する必要がある。研究者は、事前に APRIN e ラーニングの「責任ある研究行為コース」「人を対象とする生命科学・医学系研究倫理コース」を修了する必要がある。

匿名化処理：NUSMDN は、日本大学臨床データベース (NUSM CDW)^{2,4)} から提供された匿名化データを基盤としていますが、データ更新の都度、更なる匿名化処理を施している (図 1)。これは、個人の情報が特定されないよう、プライバシー保護を徹底するためである。

3. 今後の利活用の方向性

機械学習機能: RWD から新たな知見を抽出する機能

NUSMDN は、今後さらに機械学習機能を強化していく予定である。RWD は膨大な量であり、従来の分析方法ではすべての情報を網羅的に解析することは困難であった。そこで、機械学習技術を活用することで、RWD から新たな知見を効率的に抽出することを目指す。

4. 結論

NUSMDN は、研究者が RWD を効率的かつ容易に利活用できるように設計された臨床データベース閲覧解析プラットフォームである。NUSMDN は、様々な研究に利用できるように、今後も機能を強化していく予定である。NUSMDN は、RWD の利活用を促進し、医療の発展に貢献していくことが期待されている。

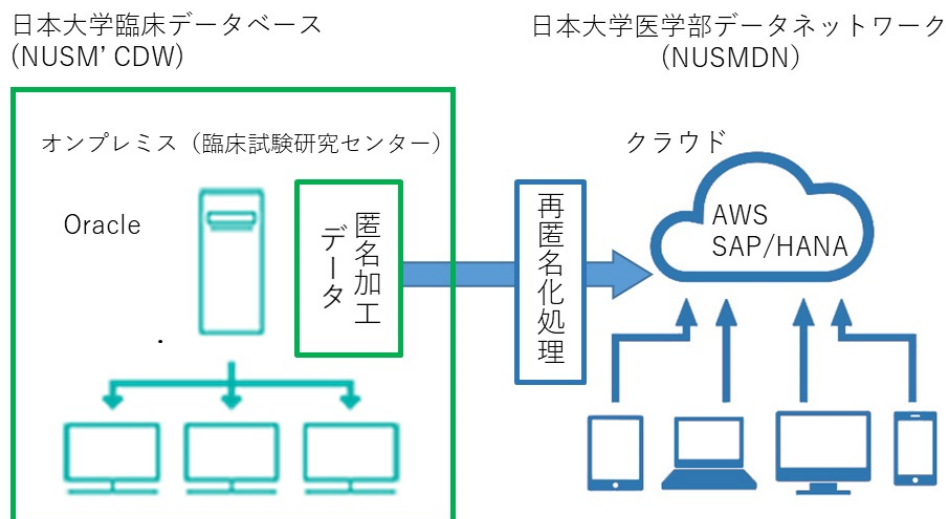


図1 データフロー図

日本大学医学部データネットワーク（NUSMDN）は、日本大学臨床データベース（NUSM' CDW）から提供された匿名化データを基盤としているが、データ更新の都度、更なる匿名化処理を施している。

5. URLs

AWS, <https://aws.amazon.com/jp/>

SAP, <https://www.sap.com/japan/index.html>

SIMPRESEARCH,

<https://4din.com/simpresearch/>

CoNaxs, <https://4din.com/conaxs/>

Rstudio, RStudio IDE - RStudio

Tableau, <https://www.tableau.com/ja-jp>

6. 文献

- 1) <https://www.med.nihon-u.ac.jp/department/pharmacology/NUSMDN.html#01>
- 2) 高橋 泰夫, 長島 卓也, 浅井 聡. 日本大学医学部 220 万人 15 年間の医療ビッグデータを基にした 臨床薬理学的研究. 臨床薬理. 2021;52(2):51-54.
- 3) Takahashi Y, Minagawa K, Hayakawa T, et al. Predictors of heart failure hospitalization in patients with diabetes mellitus. Bulletin of the Clinical Trials Research Center, Nihon University School of Medicine. 2023;1:1-5.
- 4) Takahashi Y, Nishida Y, Asai S. Utilization of health care databases for pharmacoepidemiology. European Journal of Clinical Pharmacology. 2012;68:123-129.

機械学習アルゴリズムを用いた 2 型糖尿病患者におけるメトホルミンの用量反応関係の評価

秋元勇人¹⁾²⁾, 早川隆¹⁾²⁾, 長島卓也¹⁾²⁾, 皆川貴美乃²⁾,
高橋泰夫²⁾, 浅井聡¹⁾²⁾

Assessment of dose-response relationship of metformin in type 2 diabetes using machine-learning algorithms

Hayato AKIMOTO¹⁾²⁾, Takashi HAYAKAWA¹⁾²⁾, Takuya NAGASHIMA¹⁾²⁾,
Kimino MINAGAWA²⁾, Yasuo TAKAHASHI²⁾, Satoshi ASAI¹⁾²⁾

要旨

メトホルミンは 2 型糖尿病 (T2D) の第一選択薬として世界中で使用されてきた血糖降下薬である。国外ではメトホルミンのヘモグロビン A1c (HbA1c) 低下効果には頭打ちが認められることが報告されている。しかし、インスリン分泌能及び感受性には人種差が存在することから、国外の知見を日本人へ外挿することは難しい。そこで本研究では電子カルテ情報を機械学習によって解析することで、メトホルミンの用量反応関係の評価した。メトホルミン 1 日量 250-1500 mg/day では用量依存的に HbA1c 値が低下する一方、1500-2250 mg/day では HbA1c 値の低下効果に頭打ちが認められた。すなわちメトホルミンの不必要な増量は用量依存的な副作用のリスクのみを高めることに繋がりがかねないため注意を要する。

1. はじめに

糖尿病患者数は我が国のみならず世界的で増加傾向にあり、その 90%以上を 2 型糖尿病 (T2D) が占める。T2D の治療は薬物治療がメインであり、血糖降下薬の適切な処方設計は良好な血糖コントロールを実現するために重要である。しかしながら、インスリン分泌能及び感受性には人種差が存在することが報告されており、¹⁾ 血糖降下薬の効果は人種間で異なる可能性がある。メトホルミンは豊富なエビデンスと高い忍容性から長年第一選択薬として使用されてきた血糖降下薬である。1997 年 Garber らは、メトホルミンのヘモグロビン A1c (HbA1c) 低下効果は 500-1500 mg/day では用量依存性を示したが、同効果は 1500-2000 mg/day で最大に達すると報告している。²⁾ 日本では、2010 年以前はメトホルミンの最大 1 日投与量は 750 mg/day までとされていたことから、³⁾ メトホルミン高用量を使用した場合の HbA1c 低下効果に関するエビデンスは不足している。そこで本研究では

日本人 T2D 患者におけるメトホルミンの HbA1c 低下効果に対する用量反応関係を、機械学習アルゴリズムを用いて評価することとした。

2. 対象及び方法

本研究では日本大学医学部臨床情報データベース (NUSM's CDW) をデータソースとし、T2D 患者の臨床情報を抽出した。この T2D 患者のうち、第一選択薬としてメトホルミン (≤ 500 mg/day) が開始された患者をさらに抽出し、メトホルミンの開始日を index date とした。これら患者のうち、index date 以降、少なくとも 1 ヶ月おき (最大で 3 ヶ月) に通院していた患者を選択し、この通院間隔が維持される限りその患者の臨床情報を追跡・取得した。取得された患者のうち、90%を訓練データとして、残りの 10%をテストデータとしてランダムに分割した。

血糖降下薬が HbA1c 値に影響を及ぼすために少

¹⁾ 日本大学医学部生体機能医学系薬理学分野

²⁾ 日本大学医学部臨床試験研究センター

秋元勇人: akimoto.hayato@nihon-u.ac.jp

なくとも 1 ヶ月を要することから、ある患者 j がある時点 $T_{i,j}$ において処方された血糖降下薬は次の時点 $T_{i+1,j}$ の HbA1c 値に影響を及ぼすと考えられる。したがって、本研究では HbA1c 値の変化 (ΔHbA1c b/w $T_{i+1,j}$ and $T_{i,j}$) を目的変数、 $T_{i,j}$ におけるメトホルミンを含む様々な経口血糖降下薬の 1 日量や血糖コントロールに影響を与えうる疾患の発症の有無、治療薬の使用の有無、性別や年齢、初診時 BMI 値を説明変数として、一般化線形混合効果モデル (glmm)、変数減少法により変数選択された GLMM (feature-selected glmm)、Combining tree-boosting with Gaussian process and mixed effects models (gpboost) の 3 つの ΔHbA1c 予測

モデルを構築した。

3. 結果

NUSM's CDW から 406 名 (7087 observations) の T2D 患者の医療情報が抽出された。抽出された T2D 患者の基本情報や血液生化学検査値情報、投薬情報を表 1 に示す。T2D 患者の HbA1c 値は、メトホルミン開始時 8.2% であったが、薬物治療により概ね 7.1% で維持されていた。しかしながら、メトホルミンの増量や他の血糖降下薬の追加によって HbA1c 値は維持されていた。

表 1. T2D 患者情報の長期的な推移。

	Index date	2 years	4 years	6 years	8 years	10 years
N	406	165	107	67	38	20
Age (years), mean (SD)	57.7 (12.6)	58.9 (11.5)	61.2 (11.6)	63.8 (10.4)	67.5 (10.2)	68 (9.5)
Male, N (%)	258 (63.5)	102 (61.8)	65 (60.7)	44 (65.7)	19 (50)	9 (45)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	25.9 (5.1)	26.1 (5.1)	26.1 (4.7)	26 (4.5)	25.7 (4.2)	25.8 (4.7)
Duration of T2D (months), median (IQR)	0 (0-2.3)	26.8 (25.4-28.5)	50.5 (49.7-52.5)	75.4 (74.4-76.7)	100 (98.9-101.1)	125.4 (123.8-126.4)
Blood test results, median (IQR)						
HbA1c (%)	8.2 (7.4-9.6)	7.1 (6.6-7.7)	7.1 (6.8-7.8)	7.1 (6.6-7.8)	7 (6.7-7.5)	7.1 (6.8-7.7)
Hemoglobin (g/dL)	14.5 (13.4-15.5)	14.2 (13.1-15.2)	14 (12.8-15.1)	13.9 (12.9-15.2)	13.4 (12.5-14.6)	13.1 (12.2-14.6)
AST (IU/L)	23 (18-35)	21 (18-28)	22 (19-30)	21 (17-30)	21 (18.2-27)	20.5 (15.8-23.8)
ALT (IU/L)	27 (18-46)	24 (16-40)	23 (17-39)	20 (15.5-34.5)	19 (14-28)	17 (12-26.5)
BUN (mg/dL)	14.2 (11.6-16.8)	14.1 (11.4-16.8)	14.8 (12.4-17.2)	15.3 (11.9-17.7)	14.9 (12.8-17)	14.6 (12.4-19.6)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	78.4 (65.7-93.9)	76.2 (64.5-88.4)	75.4 (64.2-88.5)	71.2 (63.2-81.8)	69.4 (59.7-80.5)	67.9 (57.4-78.4)
# of oral hypoglycemic drugs	1 (1-1)	2 (1-3)	2 (2-4)	3 (2-4)	4 (2-5)	4 (3-5)
Metformin (mg/day), N						
0	0	4	0	0	0	0
250	26	1	0	1	0	0
500	380	58	29	17	11	4
750	0	45	25	11	8	7
1000	0	36	32	26	11	5
1500	0	18	17	10	6	4
2000	0	1	4	1	1	0
2250	0	2	0	1	1	0
Other oral hypoglycemic drugs, N						
Acarbose	0	3	3	2	2	1
Voglibose	0	11	6	7	4	3
Miglitol	0	10	9	6	6	4
Alogliptin	0	5	9	7	8	3
Saxagliptin	0	0	3	1	0	0
Sitagliptin	0	39	28	20	16	12
Teneligliptin	0	12	7	6	4	1
Vildagliptin	0	21	23	21	14	7
Linagliptin	0	6	3	3	3	1
Nateglinide	0	3	3	3	3	1
Mitiglinide	0	2	1	0	0	0
Repaglinide	0	2	2	1	1	1
Ipragliflozin	0	3	4	3	1	1
Empagliflozin	0	0	0	2	0	1
Canagliflozin	0	4	5	4	4	1
Dapagliflozin	0	6	7	2	0	0
Glimepiride	0	31	24	19	14	8
Gliclazide	0	23	22	18	15	11
Glibendamide	0	10	8	4	3	3
Pioglitazone	0	17	12	8	5	3

この 406 名の T2D 患者のうち、365 名(6464 observations)の T2D 患者の医療情報を訓練データとして、glmm, feature-selected glmm, gpboost を構築した。図 1 に示したように、glmm 及び feature-

selected glmm は ΔHbA1c の予測性能は同等であり、gpboost はこれら 2 つのモデルよりも良好な ΔHbA1c の予測性能を有していた。

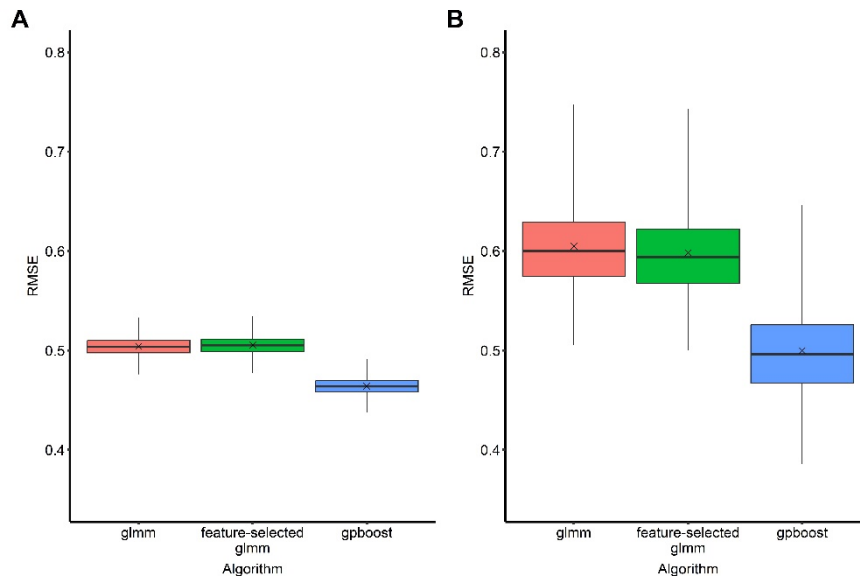


図 1. 3つの機械学習モデル間の ΔHbA1c 予測性能の比較. A: 訓練データにおける二乗平均平方根誤差(RMSE). B: テストデータにおける RMSE.

メトホルミン 1 日量と ΔHbA1c との関連を評価するため、すなわち gpboost model を解釈するために、SHapley Additive exPlanation (SHAP) 値を算出し、各メトホルミン 1 日量における ΔHbA1c 値を図 2 に示した。SHAP 値を見る限

り、メトホルミン 250-1500 mg/day の範囲では用量依存的に HbA1c の低下が認められた。しかしながら、1500 mg/day 以降の HbA1c 低下効果に違いは認められなかった

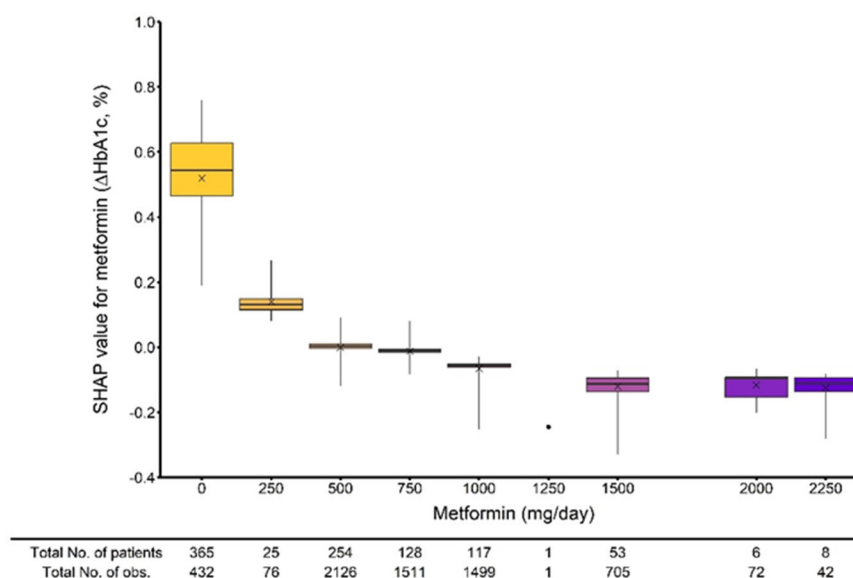


図 2. SHAP 値から見るメトホルミンの HbA1c 低下効果に対する用量反応関係。

4. 考察

本研究では、リアルワールドにおける日本人 T2D 患者の医療情報を機械学習アルゴリズムで処理することにより、メトホルミンの HbA1c 低下効果に対する用量反応関係を評価した。メトホルミンを第一選択薬として使用した T2D 患者は、メトホルミン開始時の HbA1c は 8.2% であり、メトホルミンの増量や他の血糖降下薬の追加によって HbA1c がコントロールされている状況であった。日本人 T2D 患者を対象としたメトホルミンの血糖値の日内変動は 0-1500 mg/day では用量依存的に血糖値が低下し、1500 mg/day と 2250 mg/day 間で同等であることが報告されており、⁴⁾ 本研究結果であるメトホルミンの HbA1c 低下効果は 1500 mg/day で最大に達することは、この報告を支持するものであった。メトホルミンの HbA1c 低下効果に飽和が認められることは国外でも報告されているが、何故このような現象が認められるかは明らかになっていない。メトホルミンの 1 日量と血清ビタミン B12 値間には負の相関が、血清ホモシステインとの間には正の相関があることが報告されている。⁵⁾ 血中ビタミン B12 レベルの低下は貧血や末梢神経障害を引き起こすことから、メトホルミンを 1500 mg/day を超えて使用しても、更なる HbA1c の低下は期待できず、ビタミン B12 の減少といった用量依存的な副作用のリスクを高めるだけになるかもしれない。

5. 結語

日本人 T2D 患者のメトホルミンによる HbA1c 低下効果は 1500 mg/day までは用量依存性が確認されたが、それ以降は HbA1c 低下効果が頭打ちすることが示唆された。

6. 謝辞

本研究は文部科学省(MEXT)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)、日本学術振興会(JSPS)科研費の助成を受けたものです: grant numbers JP18km0605001 and JP223fa627011, and JP24K18341.

7. 文献

- 1) Kodama K, Tojjar D, Yamada S, et al. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013;36:1789-1796.
- 2) Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *The American Journal of Medicine* 1997;103(6):491-497.
- 3) Osonoi T, Saito M, Koda N, et al. Assessment of Relationship Between Metformin Dose and Patient Profile in Type 2 Diabetes Mellitus. *Shinryo to Shinyaku (Med Cons New-Remed)* 2020;57:813-824. [Japanese]
- 4) Kanto K, Ito H, Noso S, et al. Effects of dosage and dosing frequency on the efficacy and safety of high-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation* 2017;9(3):587-593.
- 5) Sugawara K, Okada Y, Hirota Y, et al. Relationship between metformin use and vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes in Japan. *Journal of Diabetes Investigation* 2020;11(4): 917-922.

抗うつ薬が低ナトリウム血症のリスクに与える影響

長島卓也¹⁾²⁾, 早川隆¹⁾²⁾, 秋元勇人¹⁾²⁾, 皆川貴美乃²⁾,
高橋泰夫²⁾, 浅井聡¹⁾²⁾

Identifying antidepressants less likely to cause hyponatremia

Takuya NAGASHIMA¹⁾²⁾, Takashi HAYAKAWA¹⁾²⁾, Hayato AKIMOTO¹⁾²⁾,
Kimino MINAGAWA²⁾, Yasuo TAKAHASHI²⁾, Satoshi ASAI¹⁾²⁾

要旨

抗うつ薬はうつ病を含む様々な疾患の治療に広く用いられているが、副作用として低ナトリウム血症を引き起こすことが知られている。しかし、日本人を対象とした集団的観察研究の結果は報告されていない。そこで本研究は、日本大学病院の電子カルテデータベースを解析し、抗うつ薬が低ナトリウム血症のリスクに与える影響を評価した。その結果、抗うつ薬の投与前後における低ナトリウム血症の割合は、最も一般的な定義($\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$)を用いても、より臨床症状に関連する定義($\text{Na} < 130 \text{ mmol/L}$)を用いても、統計的に有意な増加が認められた。以上の結果から、抗うつ薬誘発低ナトリウム血症は、日本人患者においても十分な対策が必要な副作用である可能性が示唆された。

1. はじめに

抗うつ薬はうつ病を含む様々な疾患の治療に広く用いられているが、副作用として低ナトリウム血症を引き起こすことが知られている。低ナトリウム血症の初期症状は食欲低下や倦怠感などであるが、進行すると痙攣や意識障害といった重篤な症状を引き起こす。そのため、できるだけ初期の段階で低ナトリウム血症の発症に気づくことが重要となるが、その初期症状はうつ病の悪化と類似しているため、抗うつ薬の副作用だと気づくのは困難である。このように、抗うつ薬誘発低ナトリウム血症は発症後に対処するのが難しく、そのリスクを最小限に抑えるには、事前に臨床エビデンスを確立しておくことが有効であると考えられる。

筆者は以前、日本人を対象とした初の集団的観察研究の結果を報告し、各抗うつ薬が血清ナトリウム値(Na)に与える影響に有意な差が認められることを明らかにした[1]。しかし、この先行研究は Na の平均値に着目しており、カットオフ値を用いた解析は実施していない。そこで本研究では、複数のカットオフ値を用いて低ナトリウム血症を定義

し、抗うつ薬の投与が低ナトリウム血症のリスクに与える影響を評価した。

2. 対象及び方法

本研究は、日本大学臨床データウェアハウス(Nihon University School of Medicine's Clinical Data Warehouse: NUSM's CDW)を用いた後方視的コホート研究である(図1)。このデータベースには、日本大学に属する3病院のいずれかに来院した患者の基本情報、診断情報、処方薬情報、検査情報が格納されている。今回の研究では、2004年11月から2020年7月までの間に新世代抗うつ薬(パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、エスシタロプラム、デュロキセチン、ミルナシブラン、ベンラファキシン、ミルタザピン、ボルチオキセチンのいずれか)を投与された入院・外来患者を対象とした。新世代抗うつ薬の初回処方日を基準日とし、以下の適格基準を用いて解析対象者を抽出した：(1) 基準日までに365日以上継続的に来院している、(2) 基準日において60歳以上である、(3) 基準日までに抗うつ薬を使用していない、(4)

¹⁾ 日本大学医学部生体機能医学系薬理学分野

²⁾ 日本大学医学部臨床試験研究センター

長島卓也：nagashima.takuya@nihon-u.ac.jp

基準日より後の30日間において他の抗うつ薬を使用していない、(5) 基準日より前の90日間においてNaが測定されている、(6) 基準日より後の30日間においてNaが測定されている。また、解析対象者の患者特性として、(i) 基準日における年齢・性別、(ii) 基準日より前の365日間における疾患の診断歴(心不全、腎不全、肝疾患、甲状腺機能低下症、悪性腫瘍、過去の低ナトリウム血症、副腎機能不全)、(iii) 基準日より前の90日間における薬物の処方歴(利尿薬、抗てんかん薬、アンギオテ

ンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬、プロトンポンプ阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬、抗悪性腫瘍薬、下剤)に関する情報を抽出した。アウトカムの低ナトリウム血症は、最も一般的な定義($\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$)と、より臨床症状に関連する定義($\text{Na} < 130 \text{ mmol/L}$)の2種類を評価した。投与前後のアウトカムの比較には、McNemar検定を用いた。 $P < 0.05$ を統計的に有意と判定した。本研究は日本大学医学部倫理委員会の承認を得た上で実施した(承認番号:P21-01-0)

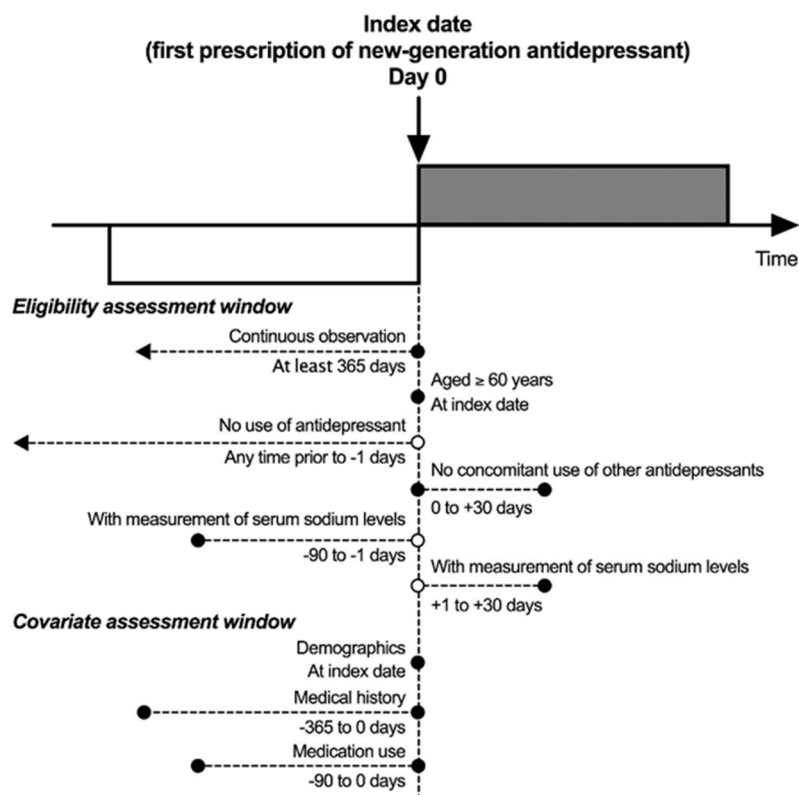


図1 研究デザイン

3. 結果

図2に、本研究で対象とした抗うつ薬投与患者の

抽出フローチャートを示す。新世代抗うつ薬を処方された14328人のうち、最終的に解析対象とした患者数は500人であった。

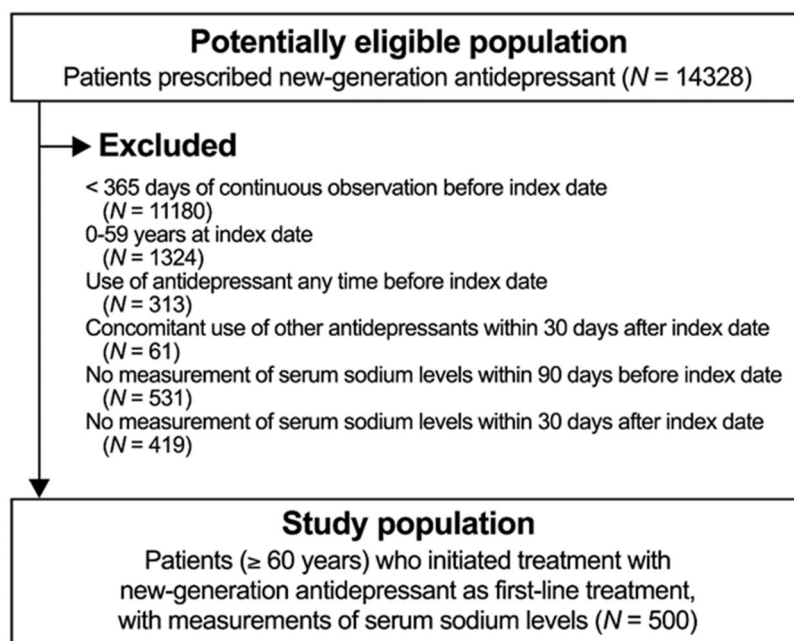


図2 抗うつ薬投与患者の抽出フローチャート

表1に、本研究で対象とした抗うつ薬投与患者の特性を示す。平均年齢は73.4歳であり、女性は55.4%であった。

図3に、抗うつ薬の投与が低ナトリウム血症($\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$)のリスクに与える影響を示す。解析対象とした500人のうち、低ナトリウム血症の患者数は、抗うつ薬の投与前で43人(8.6%)、抗うつ薬の投与後で74人(14.8%)であり、統計的に有意な増加が認められた($P < 0.001$)。抗うつ薬の投与前に低ナトリウム血症でなかった457人のうち、抗うつ薬の投与後に低ナトリウム血症を発症した患者は48人であり、発症率は $48 / 457 = 10.5\%$ で

あった。

図4に、抗うつ薬の投与が臨床的に重要な低ナトリウム血症($\text{Na} < 130 \text{ mmol/L}$)のリスクに与える影響を示す。解析対象とした500人のうち、低ナトリウム血症の患者数は、抗うつ薬の投与前で7人(1.4%)、抗うつ薬の投与後で20人(4.0%)であり、統計的に有意な増加が認められた($P < 0.01$)。抗うつ薬の投与前に低ナトリウム血症でなかった493人のうち、抗うつ薬の投与後に低ナトリウム血症を発症した患者は17人であり、発症率は $17 / 493 = 3.4\%$ であった。

表 1 抗うつ薬投与患者の特性

Characteristics	New-generation antidepressant users (<i>N</i> = 500)
Demographics	
Age (years), mean $\pm$ SD	73.4 $\pm$ 7.4
Female, <i>n</i> (%)	277 (55.4)
Medical history, <i>n</i> (%)	
Heart failure	128 (25.6)
Kidney failure	65 (13.0)
Liver disease	125 (25.0)
Hypothyroidism	90 (18.0)
Malignancy	348 (69.6)
Previous hyponatremia	20 (4.0)
Adrenal insufficiency	11 (2.2)
Medication use, <i>n</i> (%)	
Diuretics	153 (30.6)
Antiepileptics	105 (21.0)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	34 (6.8)
Beta blockers	76 (15.2)
Proton pump inhibitors	284 (56.8)
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	235 (47.0)
Anticancer agents	97 (19.4)
Laxatives	214 (42.8)

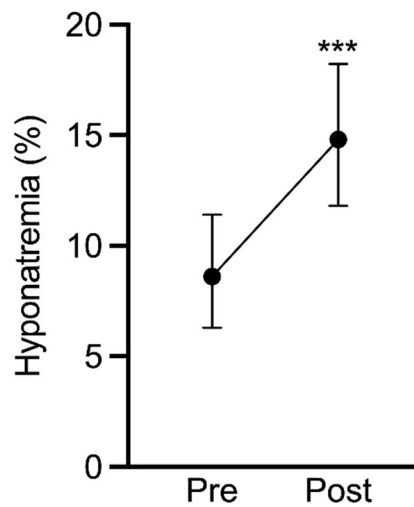


図3 抗うつ薬の投与が低ナトリウム血症($\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$)のリスクに与える影響
データは割合と95%信頼区間で示している。*** $P < 0.001$ 。

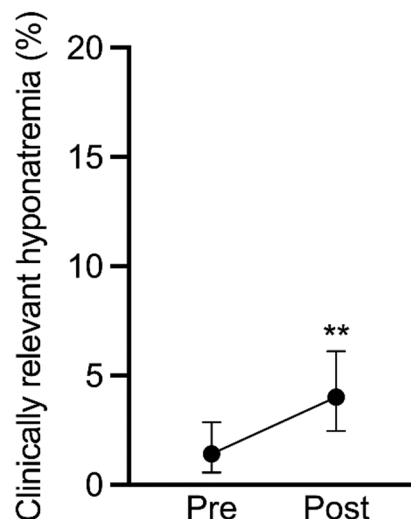


図4 抗うつ薬の投与が臨床的に重要な低ナトリウム血症($\text{Na} < 130 \text{ mmol/L}$)のリスクに与える影響
データは割合と95%信頼区間で示している。** $P < 0.01$ 。

4. 考察

本研究は、日本大学病院の電子カルテデータベースを解析し、抗うつ薬の投与が低ナトリウム血症のリスクに与える影響を評価した。その結果、抗うつ薬の投与前後における低ナトリウム血症の割合は、最も一般的な定義($\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$)を用いても、より臨床症状に関連する定義($\text{Na} < 130 \text{ mmol/L}$)を用いても、統計的に有意な増加が認められた。以上の結果から、抗うつ薬誘発低ナトリウム

血症は、日本人患者においても十分な対策が必要な副作用である可能性が示唆された。

これまで、日本人を対象とした抗うつ薬誘発低ナトリウム血症の臨床研究は、症例報告しか存在せず、集団レベルでの研究は存在していなかった。日本うつ病学会が2020年に公開した『高齢者のうつ病治療ガイドライン』では、低ナトリウム血症が「高齢者のうつ病に対して抗うつ薬を使用する際に注意すべき副作用」の筆頭として挙げられてい

るにもかかわらず、その出典は海外の研究に頼らざるを得ない状況であった。本研究は、日本人を対象とした初の集団的観察研究であり、これまでエビデンスの不足していた、高齢者における抗うつ薬療法の最適化に貢献することが期待される。

本研究は9種類の新世代抗うつ薬を1つの曝露因子として定義しているため、結果の解釈には注意が必要である。先に挙げた『高齢者のうつ病治療ガイドライン』においても、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)の方が、三環系抗うつ薬(TCA)やノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)よりも低ナトリウム血症のリスクが高いと述べられており、各抗うつ薬のリスクは均等ではないと考えられる。本研究ではサンプルサイズの制約上、個々の抗うつ薬が低ナトリウム血症のリスクに与える影響は評価しなかったが、Naの平均値を用いた解析は実施しており、Naの低下が認められなかったミルタザピン、フルボキサミン、ミルナシプランは、他の抗うつ薬に比べ低ナトリウム血症を起こしにくいと結論付けている[1]。この結論は、医薬品医療機器総

合機構(PMDA)の医薬品副作用データベース(JADER)を用いた不均衡解析や、セロトニントランスポーター(SERT)に対する結合親和性情報を用いた薬力学解析からも支持されたが、その妥当性を検証するには、今後のさらなる研究が望まれる。

5. 結語

本研究により、抗うつ薬誘発低ナトリウム血症は、日本人患者においても十分な対策が必要な副作用である可能性が示唆された。本研究の知見は、これまでエビデンスの不足していた、高齢者における抗うつ薬療法の最適化に貢献することが期待される。

6. 文献

- 1) Nagashima T, Hayakawa T, Akimoto H, et al. Identifying Antidepressants Less Likely to Cause Hyponatremia: Triangulation of Retrospective Cohort, Disproportionality, and Pharmacodynamic Studies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2022;111(6):1258-1267.

抗コリン作用とその他の受容体作用に関連する認知症発症リスクの 日本大学医学部臨床情報統合データベースを用いた機械学習解析

早川隆¹⁾²⁾, 長島卓也¹⁾²⁾, 秋元勇人¹⁾²⁾,
皆川貴美乃²⁾, 高橋泰夫²⁾, 浅井聡¹⁾²⁾

Risk of dementia onset associated with use of drugs with anticholinergic and other receptor actions revealed by machine learning with NUSM's CDW

Takashi HAYAKAWA¹⁾²⁾, Takuya NAGASHIMA¹⁾²⁾, Hayato AKIMOTO¹⁾²⁾,
Kimino MINAGAWA²⁾, Yasuo TAKAHASHI²⁾, Satoshi ASAI¹⁾²⁾

要旨

過去の研究で抗コリン薬が認知症発症リスクを増大させる懸念が指摘されていたが、抗コリン薬の他の受容体作用の影響や抗コリン薬の適応疾患を介した交絡などについての解析は行われていなかった。そこで我々は日本大学医学部臨床情報統合データベースから抽出した 19468 名の患者の認知症発症リスクと抗コリン・その他の受容体作用を持つ薬物との関連をマルチカーネル法と呼ばれる機械学習手法を用いて解析した。解析結果において認知症発症リスクは、抗コリン作用を持つ薬物の使用と可逆的に関連したが、交絡因子と認知症発症リスクとの関連と比較するとむしろ弱いものであった。抗コリン薬と認知症発症リスクの関連は交絡因子のために過大評価されている可能性が考えられ、さらに精密な解析による評価を要すると考えられた。

1. はじめに

抗コリン作用を有する薬物は、アレルギー性鼻炎・過活動膀胱・過敏性腸症候群・パーキンソン病・うつ・統合失調症などを含む広範な疾患を対象に用いられており、高齢者における使用頻度は 8-37% に上ると推計されている¹⁻⁵⁾。これらの薬物は主作用が抗コリン作用でないものも多く、抗コリン作用に起因する副作用のリスクが臨床の現場で見過ごされている可能性が懸念され、数多くの疫学研究によって調べられてきた。その中で抗コリン薬の認知機能への影響に関しては、初期の研究では影響は可逆的であるとされていたが^{6,7)}、近年の研究では長期使用に伴う不可逆的な認知症発症リスクの上昇を支持する結果が報告されている^{8,9)}。しかしながら、抗コリン薬が抗コリン作用を通して認知症発症リスクに影響を与えていると結論付け

るには、下記に述べる二つの交絡の影響について検討をする必要があると考えられる。まず、抗コリン薬と呼ばれる薬物の多くが他の受容体作用も併せ持っており、これらの受容体の長期作用の影響を考慮する必要がある。加えて、抗コリン薬の適応疾患であるパーキンソン病・うつ・神経因性膀胱などの疾患が認知症発症リスクと関連しているために、抗コリン薬が見かけ上リスクを上昇させているように見える、という因果逆転バイアスについて考慮する必要がある。本研究ではこの問題に対して、先行研究で開発した機械学習の手法を用いて、認知症リスクが各種薬物・基礎疾患の使用・罹患期間に対してどのように変動するのかを調べることで解決の手がかりを得ようとする。

¹⁾ 日本大学医学部生体機能医学系薬理学分野

²⁾ 日本大学医学部臨床試験研究センター

早川隆 : hayakawa.takashi@nihon-u.ac.jp

2. 対象および方法

2004年11月1日から2020年7月31日までの日本大学関連3病院の電子カルテに記録されているすべての患者に対して、40才の誕生日または最初の受診記録の日付の遅い方から半年後を基準日と定めた。そして基準日以前の記録に認知症及び抗コリン薬の適応疾患の診断記録及び抗コリン薬と重複するカテゴリーの薬物の使用記録がなく、その後2年間以上にわたって少なくとも4ヶ月に一度の定期的な通院記録を持つ19468名の患者をコホートに含めた。ただし、頻繁に使用される薬物（プロトンポンプ阻害薬・H₂ブロッカー・降圧薬・NSAIDs・抗血小板薬・心不全治療薬）の使用に関しては上記の除外基準に含めなかった。これらの患者コホートの基準日において62.8±11.4歳、観察期間は7.06±4.09年、特に男女比や基礎疾患に関しても先行研究で取り扱われた集団と比較して大きな偏りは見られなかった。抗コリン薬使用患者（14.1%）の平均使用期間は0.79±1.33年と短かったが、抗コリン薬のカテゴリーによっては長期間の使用が認められた。

上記で述べた患者コホートの縦断的な観察記録

に先行研究¹⁷⁾で開発した機械学習手法を用いて解析を行った。図1のように、薬物の過去または現在の使用や疾患の既往歴の有無に応じてリスクが変動するハザードモデルを作成し、それぞれの変数に対してリスクがどのように変動するかを見積もった。具体的な推定手順については先行研究を参照されたい¹⁷⁾。ここで、薬物を現在使用しているのか、過去に使用して現在中止しているかによってリスクが変化し、また薬物の使用期間や疾患の罹患期間に応じて認知症発症リスクが滑らかなカーブを描いて変動するモデルを使用していることに注意されたい。このモデルで、認知症発症リスクの描くカーブや薬物の現在の使用との関連をデータから推定することで、過去の使用に対しても疾患リスクが増加するのか、使用期間が長くなるにつれてリスクが増大しているかなどについて、手がかりが得られると期待される。また、抗コリン薬以外の複数の説明変数に対するリスク変動を同時推定し、変数が適切に選択される正則化手法を用いることで、抗コリン薬と交絡因子のどちらが強い関連を持つのかを議論することができる。

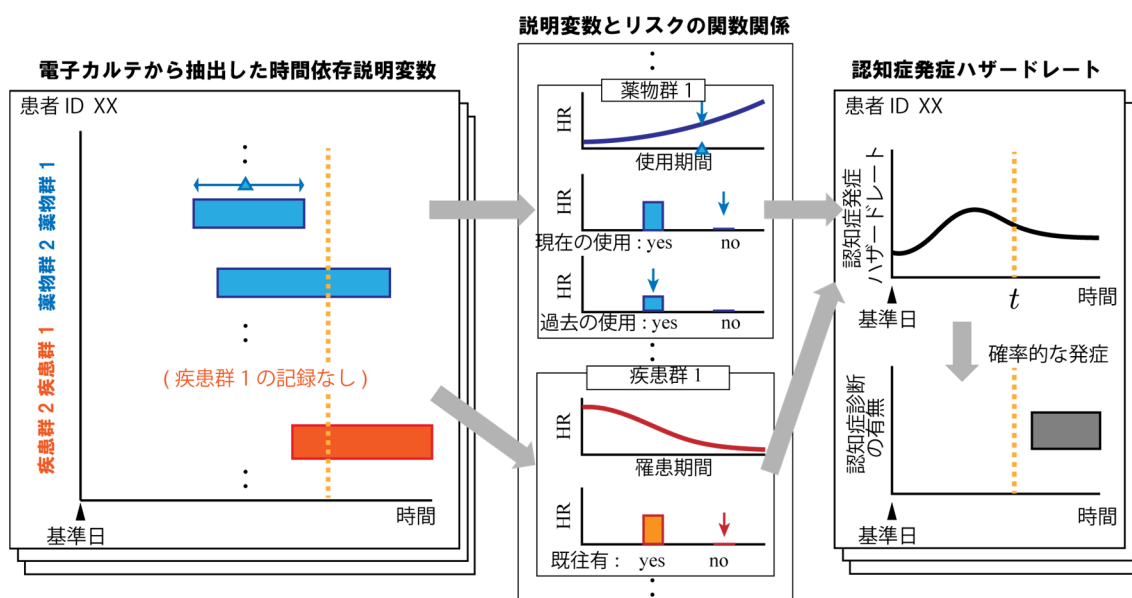


図1. 認知症発症ハザードレートの機械学習モデル。それぞれの患者で観察期間の各時点において、各薬物群の使用の有無及びその使用期間、各疾患群の既往の有無及び罹患期間に基づいて認知症ハザードレートが決定される。薬物使用や疾患罹患の期間に対して滑らかにハザード比(HR)が変化し、薬物を現在まで使用しているかどうかによってもリスクが変化するモデルを用いた。

上記の統計モデルに以下に述べる薬物群・疾患群を説明変数として含めた。まず認知症のリスク解析に通常用いられる変数^{8,9)}として、スタチン・抗糖尿病薬・抗血小板薬・抗凝固薬・抗うつ薬・抗パーキンソン病薬・短時間/長時間作用ベンゾジアゼピン・その他の睡眠改善薬・プロトンポンプ阻害薬・H₂阻害薬の使用の有無・使用期間と、悪性疾患・糖尿病・脂質異常症・うつ・不安障害・パーキンソン病/症候群・てんかん・睡眠障害・偏頭痛・めまい症・高血圧・虚血性心疾患・脳血管障害・心房細動/粗動・慢性心不全・下肢静脈血栓症の診断の有無・罹患期間を挙げた。またそれ以外に抗コリン薬と重複し交絡因子となる可能性のある薬物群として以下のものを定めた：消化管作用抗コリン薬・オピオイド・NSAIDs・偏頭痛治療薬・神経痛治療薬(適応内/外使用薬)・抗めまい薬・制吐薬・鎮痙薬・心不全治療薬・気管支拡張薬(LABA/LAMA/キサンチン誘導体)・硝酸薬・膀胱弛緩薬・筋弛緩薬・中枢神経抑制薬・H₁拮抗薬・ α_1 拮抗薬・5HT_{1A}拮抗薬・5HT_{1D}拮抗薬・5HT_{2A}拮抗薬・5HT_{2C}拮抗薬・D₂阻害薬・NMDA阻害薬・VGSC阻害薬。また抗コリン薬の適応疾患として交絡因子となる可能性のある疾患群は上記に述べた既知のリスク疾患の他に以下の疾患群が同定された：徐脈・頻脈・上気道疾患・慢性閉塞性肺疾患・喘息・逆流性食道炎・胃炎/消化性潰瘍・炎症性腸疾患・過敏性腸症候群・肝疾患・皮膚炎/湿疹・多発関節炎・慢性腎障害・膀胱障害。

上記のように多数の変数が候補として挙げられる中、我々は4つのモデルを定め、モデル-1からモデル-4の順に徐々に変数を増加し、ブートストラップ法に基づきそれらのモデルの認知症発症予測精度を比較した。モデル-1では先行研究^{8,9)}でリスク因子として含められた因子のみを説明変数として用いた。先行研究同様に、薬物使用期間・疾患罹患期間に関連するリスク変化は抗コリン薬・うつ・パーキンソン病についてのみ考慮し、その他の薬物群・疾患群については薬物使用・既往歴の有無のみを考えた。モデル-2はモデル-1と同じ変数を用いつつも、全ての変数について薬物使用期間・疾患罹患期間の影響を考慮した。モデル-3とモデル-4には、モデル-2に加えて抗コリン薬と重複する薬物群や抗コリン薬の適応疾患を加えた。モデル-4には上記の下線を引いた薬物群を含めており、モデル-3にはこれらを含めていない。これらの薬物

群は薬物情報の統合データベースであるDrugBank¹⁰⁾を用いて抗コリン薬がしばしば併せ持つ作用ごとに定義した薬物群であり、従来の薬物のカタログには記載されていない分類群である。このように段階的に変数を増やしたモデルを用いてその予測精度が改善していることを確認することで、新たに取り入れた変数が認知症リスクの推定に貢献していることを裏付けることができると考えた。

最後に抗コリン薬の定義についても検討を行った。抗コリン薬をどのように定義するかは先行研究によって大きく異なっている。英国のグループ(Campbell ら¹¹⁾)は抗コリン作用のエビデンスレベルに応じた score 1-score 3 の薬物リストを公表しており、その後のいくつかの研究において参照されているが、近年の米国の研究(Gray ら⁸⁾)では異なる定義が用いられている。我々は、DrugBank を用いて、抗コリン作用のエビデンスと薬物の中枢神経移行を独自に調査して、確実に抗コリン作用のエビデンスを持つ薬物のリストを作成し、上記の英国および米国のグループの用いた定義と比較して、我々の定義と英国のグループの定義の両方を用いて解析を行った。

3. 結果

まず、DrugBank に基づいて新たに定義した抗コリン薬を、Campbell らが作成したリスト¹¹⁾及び Gray らの定義⁸⁾と比較した結果、図2のようになった。Gray らの定義と我々の定義はかなり重複したが、Campbell らの定義とは乖離が見られ、特に score1-2 の大部分の薬物は抗コリン作用の確固としたエビデンスに欠けることが判明した。この結果を受けて、本研究では DrugBank に基づいて独自に定義した抗コリン薬(以下 ACDB)と Campbell らの定義における Score1/2, Score3 の抗コリン薬(それぞれ以下では AC12, AC3)という2通りの抗コリン薬の定義を用いて解析を行った。

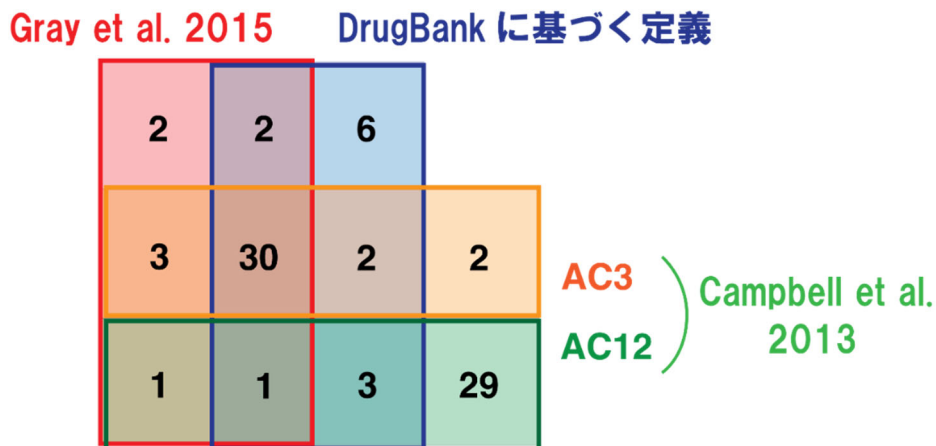


図 2 抗コリン薬の 3 つの定義とそれらの重複度合いを表すベン図。それぞれの薬物群を異なる色で示し、各重複パターンに該当する薬物の数を示した。

次に 4 つのモデルの認知症発症リスクの推定精度をブートストラップ法によって比較したところ、図 3 の結果が得られた。図 3 に見られるように、モデル-1 とモデル-2 及びモデル-2/3 とモデル-4 との比較で変数をより多く含めたモデルの方が認知症発症リスクの推定精度が高いことが見て取れた。推定の際に、1-ノルム正則化と 2-ノルム正則化の 2 つの正則化手法を用いたが、1-ノルム正則化の方が

明らかに高い推定精度を与えた。1-ノルム正則化は多数の因子の中から少数の重要な因子のみを選択する際に有用であることが知られており¹²⁾、モデル-4 に含まれる多数の因子の中から少数の重要な因子を選び高い予測精度に結びつけていると考えられた。

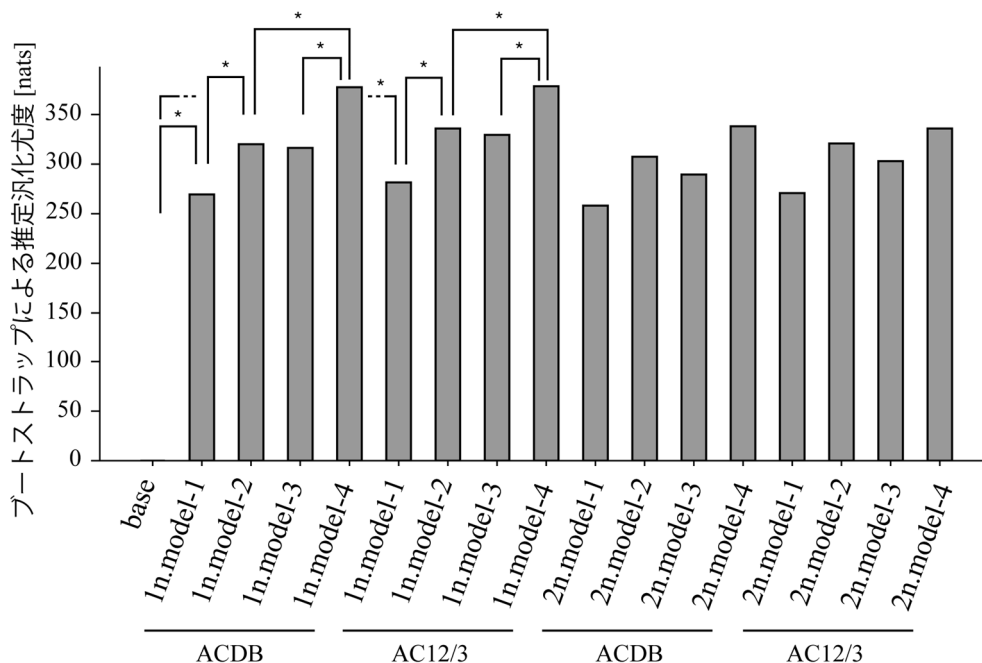


図 3. ブートストラップ法に基づく認知症発症リスクの推定汎化尤度. 1-ノルム正則化(1n.と略記)と 2-ノルム正則化(2n.と略記)の下で推定したモデル-1 からモデル-4 の推定汎化尤度をベースモデル(年齢・性別・BMI のみでリスクを決定するモデル)を基準として棒グラフに表示した. ACDB と AC12/3 の 2 通りの抗コリン薬の定義それぞれについて結果を示した。有意差(*)は Shapiro-Wilk 検定にて正規性を確認後、スチューデント t 検定によって確認した。2-ノルム正則化下での汎化尤度の差の検定は推定のための計算量が大きい行っていない。

次に、4つのモデルのそれぞれにおいて、薬物使用や疾患罹患と認知症発症リスクがどのように関連しているかを観察した。抗コリン薬の使用期間と認知症発症リスクの関連は図4のようになった。モデル-1-モデル-3において抗コリン薬の現在の使用と認知症発症リスクの関連が有意に認められる

ものの、過去の使用に関しては有意な関連は認められず、使用期間に対してリスクが増大する傾向も認められなかった。また、モデル-1からモデル-4へと因子を追加するに従い、現在の使用に関連するリスクも減少していき、追加した因子との交絡を否定できない結果となった。

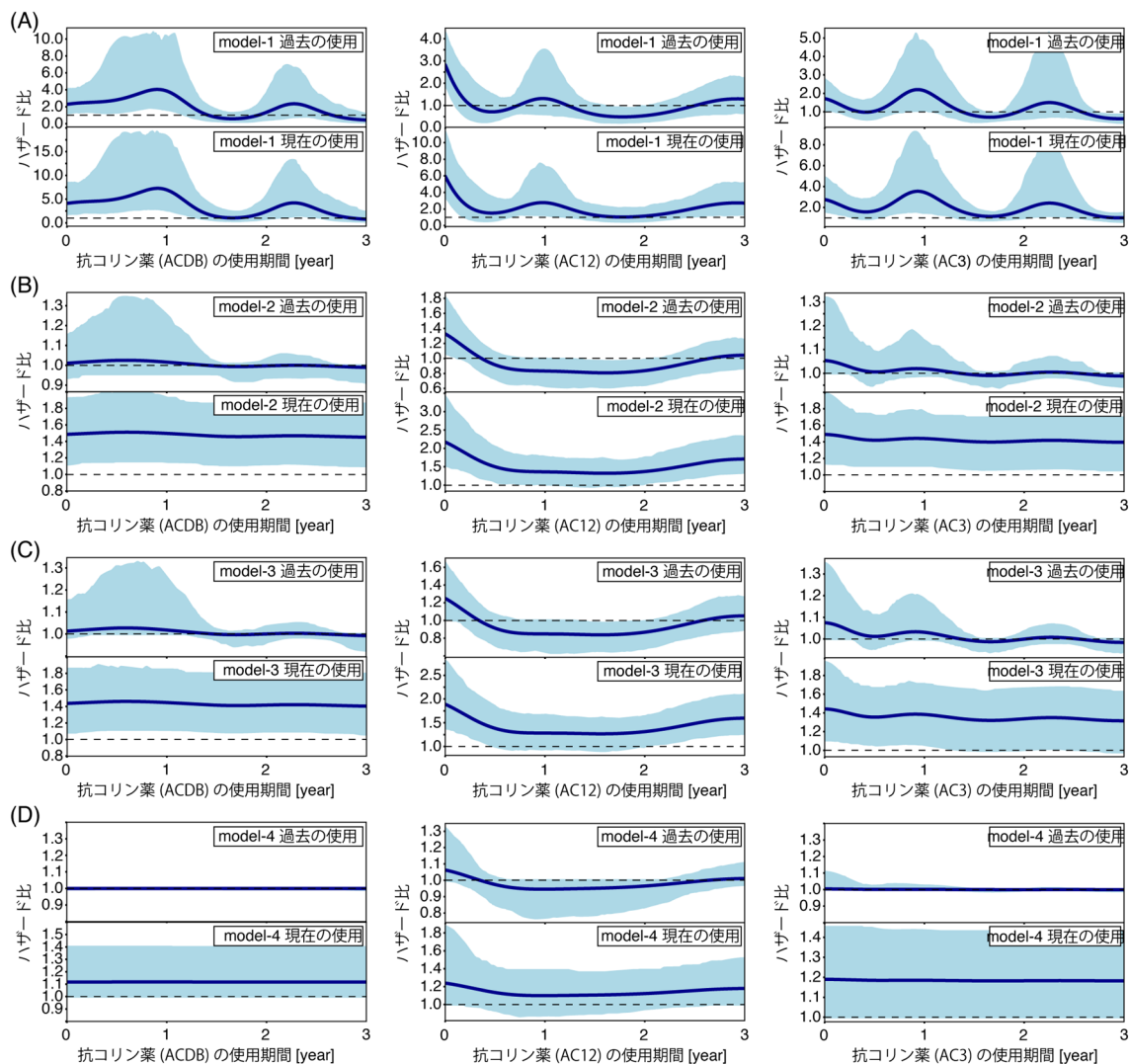


図 4. 抗コリン薬の使用期間と認知症発症リスクの関連. (A)-(D) モデル-1-モデル-4において、独自定義の抗コリン薬(ACDB)と Campbell et al. (2013)の定義(AC12, AC3)のそれぞれ場合における現在の使用と過去の使用に関連するリスクを推定し表示した。ブートストラップ法によって推定量の平均値(太線)と信頼区間(薄青部分)を計算し表示した。

またモデル-4 において抗コリン薬以外に有意に認知症リスクと関連する因子を抜き出すと図 5 のように糖尿病・パーキンソン病・てんかん・高血圧・脳血管障害・胃炎/消化性潰瘍・抗血小板薬・抗う

つ薬・ベンゾジアゼピン系/Z 薬以外の睡眠改善薬・H2 拮抗薬・降圧薬・中枢神経抑制薬・ $\alpha 1$ 拮抗薬が挙げられた。

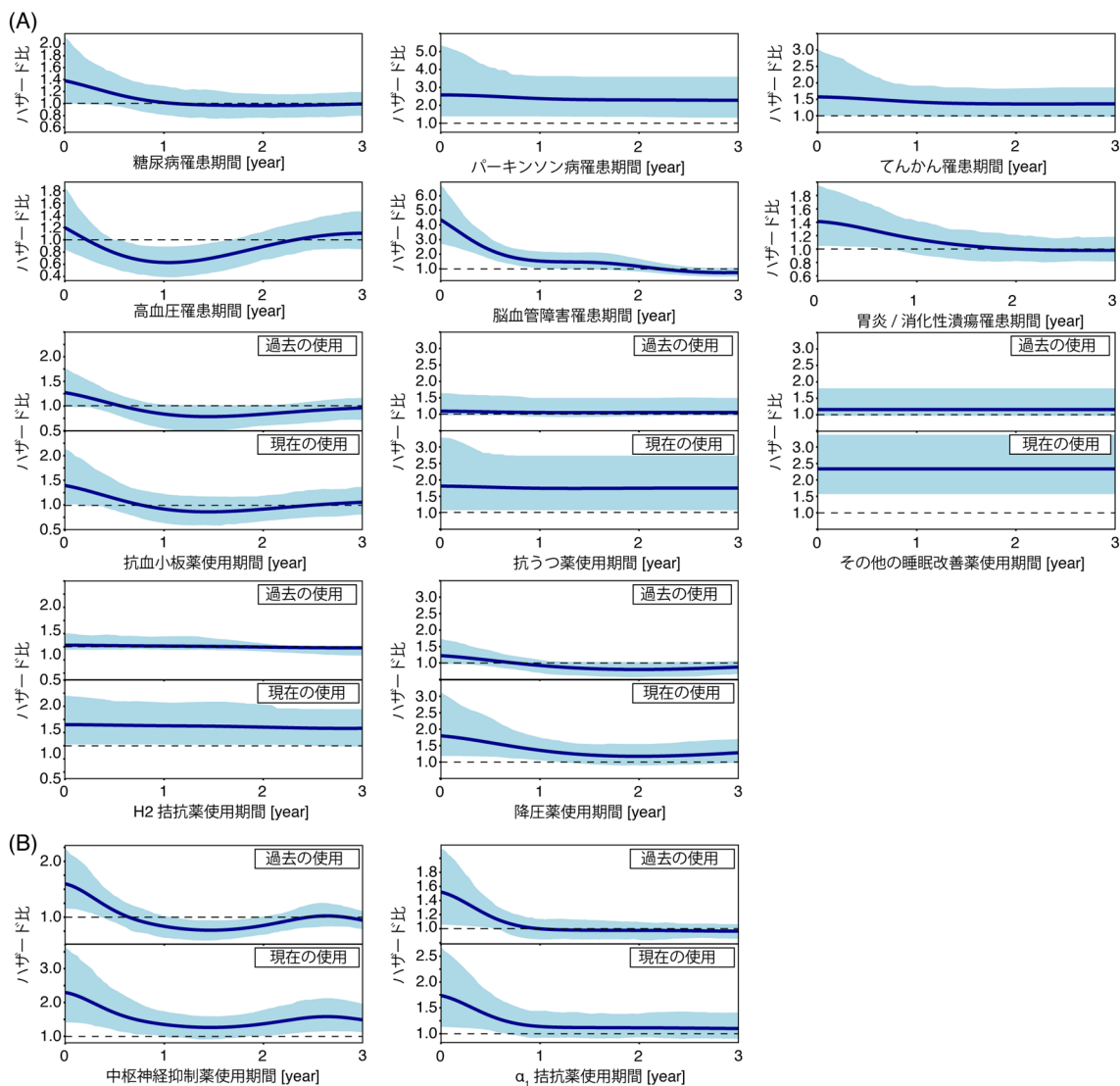


図 5. 抗コリン薬と交絡する可能性のある薬物群・疾患群の使用・罹患期間と認知症発症リスクの有意な関連。(A)モデル-2における結果、(B)モデル-4 に新たに加えた変数のうち有意な関連を示したもの、をそれぞれ示した。図 4 と同様にブートストラップ法によって推定量の平均値(太線)と信頼区間(薄青部分)を計算し表示した。

4. 考察

我々のデータ・機械学習モデルでは、抗コリン薬の使用よりもそれと関連する別の受容体作用の薬物や関連疾患の方が認知症発症リスクとより強い関連を示した。抗コリン薬の現在の使用と認知症発症リスクが関連する一方、過去の使用と関連が認められないことから、抗コリン薬は可逆的な認知機能低下効果によって潜在的な認知症の診断を付きやすくしているだけで、根源的・生物学的な発症機序には関わっていない可能性が考えられる。またその可逆的な効果についても、一般的な中枢神経抑制薬と比べて特に大きな効果ではなく、むしろ α_1 受容体拮抗薬の方が大きな効果を持って

いる可能性が示唆された。ただし、1-ノルム正規化とブートストラップ操作によって推定した効果には推定バイアスが含まれ、さらに有意な効果の有無を一定確率で誤推定する可能性が懸念される¹³⁾ ことには注意が必要である。理論的にはこの状況でも推定量の一致性は期待できる¹⁴⁾が、我々のモデルによって示唆される交絡の存在の有無をさらにベイズ推定と因果推定の手法を取り入れて確かめ、認知症発症リスク因子とその効果をさらに正確に推定する研究を進めていきたい。なお、最近の研究では認知症の進行リスクをコリンエステラーゼ阻害薬が抑え、その効果は薬物の使用中止後も残るという結果が示されている^{15,16)}が、それらの

研究結果と本研究結果は必ずしも矛盾しない。抗コリン薬・コリンエステラーゼ阻害薬は認知症発症リスクを高めることはないが、発症後の認知症に対しては不可逆な影響を及ぼす可能性が考えられる。

5. 結語

抗コリン薬の使用とそれと交絡する可能性のある様々な因子の認知症発症リスクとの関連を調べた結果、抗コリン薬については可逆的な影響のみが推定される一方、その他の因子との間により強い関連が推定された。機械学習手法の持つ推定バイアスのため確定的な結論は得られないが、抗コリン薬の認知症発症に関する副作用は過大評価されている可能性があり、提案される仮説をさらにベイズ推論・因果推論の手法を用いて検証する必要がある。

6. 文献

- 1) Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the paquid study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005;59(2):143-151.
- 2) Ness J, Hoth A, Barnett MJ, Shorr RI, Kaboli PJ. Anticholinergic medications in community-dwelling older veterans: Prevalence of anticholinergic symptoms, symptom burden, and adverse drug events. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2006;4(1):42-51.
- 3) Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy A-M, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006;332(7539):455-459.
- 4) Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4(3):311-320.
- 5) Jessen F, Kaduszkiewicz H, Daerr M, Bickel H, Pentzek M, Riedel-Heller S, et al. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2010;260 Suppl 2:S111-115.
- 6) Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clinical Interventions in Aging* 2009;4:225-233.
- 7) Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, gabaergic and opioid drugs. *Drugs & Aging* 2012;29(8):639-658.
- 8) Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia: A Prospective Cohort Study. *JAMA Internal Medicine* 2015;175(3):401-407.
- 9) Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ* 2018;361:k1315.
- 10) Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research* 2018;46(D1):D1074-D1082.
- 11) Campbell N, Maidment I, Fox C, Khan B, Boustani M. The 2012 update to the anticholinergic cognitive burden scale. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013;61:S142-S143.
- 12) Suzuki T, Sugiyama M. Fast learning rate of multiple kernel learning: Trade-off between sparsity and smoothness. *The Annals of Statistics* 2013;41(3):1381-1405.
- 13) Shao J. Linear model selection by cross-validation. *Journal of the American Statistical Association* 1993;88(422):486-494.
- 14) Homrighausen D, McDonald DJ. Risk consistency of cross-validation with lasso-type procedures. *Statistica Sinica* 2017;27:1017-1036.
- 15) Xu H, Garcia-Ptacek S, Jönsson L, Wimo A, Nordström P, Eriksdotter M. Long-term effects of cholinesterase inhibitors on cognitive decline and mortality. *Neurology* 2021;96(17):e2220-e2230.

- 16) Zuin M, Cherubini A, Volpato S, Ferrucci L, Zuliani G. Acetyl-cholinesterase-inhibitors slow cognitive decline and decrease overall mortality in older patients with dementia. *Scientific Reports* 2022;12(1):12214.
- 17) Hayakawa T, Nagashima T, Akimoto H, Minagawa K, Takahashi Y, Asai, S. (2023). Benzodiazepine-related dementia risks and protopathic biases revealed by multiple-kernel learning with electronic medical records. *Digital Health* 2023;9:20552076231178577.

DLGAP1 ノックアウトマウスにおける不安様行動の検討

皆川貴美乃¹⁾, 早川隆¹⁾²⁾, 秋元勇人¹⁾²⁾, 長島卓也¹⁾²⁾,
高橋泰夫¹⁾, 浅井聡¹⁾²⁾

Anxiety-like behavior in DLGAP1 knockout mice

Kimino MINAGAWA¹⁾, Takashi HAYAKAWA¹⁾²⁾, Hayato AKIMITO¹⁾²⁾,
Takuya NAGASHIMA¹⁾²⁾, Yasuo TAKAHASHI¹⁾, Satoshi ASAI¹⁾²⁾

要旨

Discs large associated protein (DLGAP) は、神経シナプスを構成する足場タンパク質であり、精神・神経疾患の病態に関与することが報告されている。先行研究により、生後約 7 ヶ月で半数の DLGAP1 ノックアウト (DLGAP1 KO) マウスが過度の自己グルーミング行動による脱毛や皮膚創傷を引き起こすことが明らかになった。本研究では、皮膚創傷を引き起こした DLGAP1 KO マウスの不安行動についてオープンフィールド試験を用いて検討した結果、中央エリア滞在時間の減少と自発運動の低下が見られ、DLGAP1 KO マウスは不安様行動を示す事が明らかになった。

1. はじめに

強迫性障害は、反復的かつ持続的な思考や不安を軽減するための反復的な行動を特徴とする。強迫性障害の病因はほとんど解明されていないが、強迫性障害と比較的強い関連性を示す遺伝子変異が報告されている¹⁾。その中で Discs large associated protein (DLGAP) は、シナプス後肥厚 (postsynaptic density: PSD) を構成する足場タンパク質であり、脳内で高発現する DLGAP1~4 は統合失調症や強迫性障害など様々な精神・神経疾患に関与することが報告されている^{2, 3)}。先行研究において、生後 7 ヶ月で約半数の DLGAP1 KO マウスで過度の自己グルーミング行動による脱毛や皮膚創傷が見られた⁴⁾。齧歯類の過度の自己グルーミング行動は強迫性障害のモデルとなり得る⁵⁾。強迫性障害は不安を併発することが報告されており⁶⁾、本研究では DLGAP1 KO マウスにおける不安様行動を観察するためにオープンフィールド試験を行った。

2. 対象及び方法

実験動物

C57BL/6N を遺伝的背景とする DLGAP1 遺伝子欠損 (DLGAP1 KO) マウスは、Cyagen 社から購入した。ヘテロ接合型マウス同士の交配で得られた、雌雄の DLGAP1 野生型、ヘテロ接合型、ホモ接合型マウスを使用した。実験動物の取り扱い、日本大学動物実験実施規定と日本大学動物実験マニュアルを遵守し、日本大学医学部動物実験委員会により承認された実験課題 (承認番号: AP20MED064-3, AP23MED015) として行った。日本大学医学部実験動物施設内において、恒温 23±2 度、恒湿 55±5%、明暗サイクルを 12 時間 (8:00~20:00) とし、自由飲水摂食下にて飼育した。

オープンフィールド試験

生後 4~10 ヶ月の DLGAP1 野生型、ヘテロ接合型、ホモ接合型の雌雄マウス (各群 n = 10) をアクリル製アリーナ (内径 60cm×30 cm×20 cm) に入れて 5 分間のオープンフィールド試験を実施した。フィールドの床には 10 cm×10 cm を 1 区画として区画を作成し (図 1A), 移動した区画数を歩行量 (自発活動量) として測定した。また、アリーナ内の中

¹⁾ 日本大学医学部臨床試験研究センター

²⁾ 日本大学医学部生体機能医学系薬理学分野

皆川貴美乃: minagawa.kimino@nihon-u.ac.jp

中央エリアおよび周囲エリア（図 1B）における滞在時間，後肢のみで立ち上がる回数，グルーミング回数および時間を計測した。グルーミング行動は，前

肢による顔の拭いや頭部と耳のこすりを含む全身グルーミングの時間と回数を測定した。

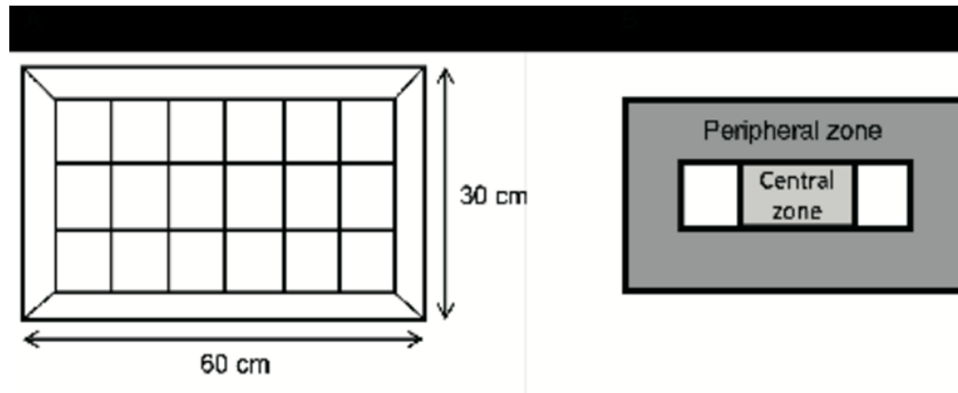


図 1. オープンフィールド区画

統計解析

得られたデータは，平均値±標準誤差で示した。統計解析は two-way ANOVA（遺伝子型×性別）と多重比較検定（Tukey post-hoc test）を行い，** $p < 0.01$ ，*** $p < 0.001$ を有意差ありとした。

3. 結果

皮膚創傷を有する DLGAP1 KO マウスとその同腹仔について，5 分間のオープンフィールド試験を実施した。アリーナ内における歩行区画数について，ホモ型 (KO) マウスは野生型 (WT) またはヘテロ型 (HT) と比較して減少した（図 2A）。アリーナ中央

エリア滞在時間についても，KO マウスは WT または HT と比較して減少し，さらに HT マウスは WT と比較して減少した（図 2B）。アリーナ周囲エリアの滞在時間については，KO マウスは WT または HT と比較して増加した（図 2C）。また KO マウスではグルーミング回数と時間が WT または HT と比較して増加し（図 2D, E），立ち上がり回数については減少した（図 2F）。アリーナ中央にマウスを置いてから動き出すまでの時間については，有意な変化は示さなかったが，DLGAP1 KO マウスでは中央エリアにマウスを置いてから，動き出さずにそのまま止まるマウスが数匹観察された（図 2G）。

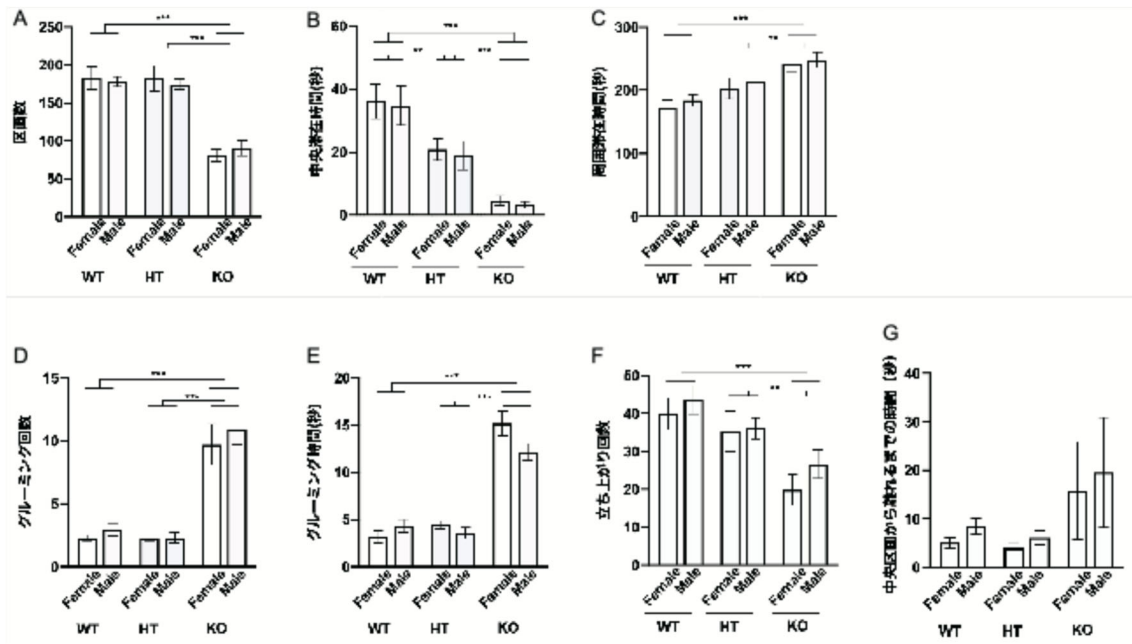


図 2. オープンフィールド試験の各測定項目

- A. 自発運動（総移動区画数），B. 中央滞在時間，C. 周囲滞在時間，D. グルーミング回数，E. グルーミング時間，F. 立ち上がり回数，G. 中央区画から離れるまでの時間

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, 各群 $n = 8$.

4. 考察

本研究では、過度のグルーミング行動により皮膚創傷を引き起こした DLGAP1 KO マウスにおける不安様行動の検討を行うために、オープンフィールド試験を実施した。DLGAP1 KO マウスではグルーミング行動が増加し、総歩行量が減少した。これは過剰グルーミング行動により自発活動が低下したことを示す。また中央エリアで過ごす時間が短く、不安様行動を示した。立ち上がり行動は、不安の尺度となる可能性が報告されている⁷⁾。本研究では「アリーナの壁に触れた状態での立ち上がり」もしくは「壁に触れていない立ち上がり」について、この二つの立ち上がり行動を区別せずに記録した結果を示したが、これらを区別することによりオープンフィールド内での行動をより詳細に解釈でき得るとの報告がある⁸⁾。不安様行動についての評価にはオープンフィールド試験だけではなく複数の行動試験が存在する。明暗箱試験や高架式十字迷路など追加の行動実験を実施することで、本研究で得られた表現型をより特徴づけることが可能となるため今後の検討課題である。ヘテロ型マウス

スは野生型同腹子よりも中央エリアで過ごす時間が短かったが、グルーミング時間や回数の有意な増加は示さなかった。先行研究ではヘテロ型マウスの約 10% が 24 ヶ月齢で皮膚創傷を示したことを報告しているが⁴⁾、強迫性障害様行動の表現型の初期兆候として解釈できる可能性がある⁹⁾。強迫性障害の要因の一つにストレス感受性が挙げられ、ストレス時に症状が増加し、ストレスイベントが強迫性障害の発症に先行する可能性がある¹⁰⁾。今後は DLGAP1 KO マウスの血中ストレスホルモン濃度を測定する予定である。

5. 結語

過度のグルーミング行動により皮膚創傷を引き起こした DLGAP1 KO マウスは、不安様行動を示す。

6. 文献

- 1) Stewart SE, et al. Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry* 2013;18(7):788-98.
- 2) Rasmussen AH, Rasmussen HB, et al. The DLGAP family: neuronal expression, function and role in brain disorders. *Molecular Brain* 2017;10(1):43.
- 3) Bai Y, et al. SAPAP Scaffold Proteins: From Synaptic Function to Neuropsychiatric Disorders. *Cells* 2022;11(23):3815.
- 4) Minagawa K, et al. Behavioral characterization of DLGAP1 knockout mice with SHIRPA primary screen. *Bulletin of the Clinical Trials Research Center, Nihon University School of Medicine* 2024;3:27-29.
- 5) D'angelo, L-SC, et al. Animal models of obsessive-compulsive spectrum disorders. *CNS Spectrums* 2014;19(1):28-49.
- 6) Sharma E, et al. Comorbidities in Obsessive-Compulsive Disorder Across the Lifespan: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry* 2021;12:703701.
- 7) Sturman O et al. Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. *Stress* 2018;21(5):443-452.
- 8) Crusio WE. Genetic dissection of mouse exploratory behaviour. *Behavioural Brain Research* 2001;125(1-2):127-132.
- 9) Juckel G et al. Early recognition of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2014;202(12):889-891.
- 10) Toro J, Cervera M, Osejo E, Salamero M. Obsessive-compulsive disorder in childhood and adolescence: a clinical study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1992;33(6):1025-1037.

日本大学医学部臨床試験研究センター研究紀要
Bulletin of the Clinical Trials Research Center,
Nihon University School of Medicine

編集委員会

委員長	高橋泰夫
委員	西山博孝
幹事	葛西玲広

Editorial Board

Editor-in-Chief	Yasuo TAKAHASHI
Associate Editors	Hiroataka NISHIYAMA
Managing Editors	Reo KASAI

発行者	日本大学医学部臨床試験研究センター長 浅井 聰
発行所	日本大学医学部 〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 TEL03-3972-8111
Publisher	Satoshi ASAI Director, Clinical Trials Research Center, Nihon University School of Medicine 30-1, Ohyaguchi-kamicho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610 JAPAN Phone +81-3-3972-8111
