

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：33921

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10542

研究課題名（和文）単剤・多剤の処方薬長期連用が認知機能関連の脳局所容積に及ぼす影響 - 探索的縦断研究

研究課題名（英文）Effects of Long-Term Consecutive Use of Single or Multiple Prescription Drugs on Cognitive Function - Related Regional Brain Volumes - An Exploratory Longitudinal Study

研究代表者

安藤 富士子 (ANDO, Fujiko)

愛知淑徳大学・健康医療科学部・教授

研究者番号：90333393

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は地域在住中高年者における処方薬の単剤・多剤の長期連用が脳容積、特に認知機能関連領域の容積の変化に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

主な研究成果として（1）降圧薬の服用者では脳灰白質容積が非服用者と比較すると小さく、その傾向はACE阻害薬服用者で顕著であった。（2）処方薬の服薬数がその後10年間の海馬等の脳局所容積に与える影響を検討したところ、服薬数と性、服薬数と経過年数と年齢との交互作用が有意となり、海馬萎縮への服薬数の影響は男性の方が強く、年齢が高く経過年数が長いほど、萎縮が増強することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者への処方薬の多剤併用や長期連用は近年急増しており、その弊害への言及も多いが、脳容積や認知機能関連部位の萎縮との関連について検討した研究は少ない。

本研究では（1）高血圧患者の中でもACE阻害薬服用者では脳灰白質容積が萎縮していること、（2）処方薬の服薬数が多いほど、年齢が高いほど、経過により海馬が萎縮する可能性があり、その傾向は男性で強いことが明らかになった。高齢者の多剤服用の問題点の新しい側面を明らかにしたといえよう。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to clarify the effects of long-term consecutive use of single or multiple prescription drugs on changes in cerebral volume, particularly in cognitive function-related areas, among middle-aged and older adults living in the community.

The main findings of the study were as follows: (1) The volume of cerebral gray matter was smaller in patients taking antihypertensive medications compared to those not taking such medications, and this trend was more pronounced in patients taking ACE inhibitors. (2) The interaction effects of the number of prescribed medications on regional cerebral volumes such as the hippocampus during the following 10 years were examined, and the interaction effects of the number of medications on sex, the number of medications on age and years elapsed since taking the medications were significant.

研究分野：老年医学

キーワード：高齢者 処方薬 連用 服薬数 海馬 脳

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国の医療費は2000年の29.4兆円から2017年には42.2兆円(43.5%増)となったが、この間の薬剤費の伸びは84.9%であり(全国保険医団体連合会報告)、2016年の薬剤費支出総額は約10兆円で世界第2位であった(OECDデータ)。薬剤使用に「医療用医薬品(以後、処方薬)」の占める割合は大きく、国内医薬品生産金額6兆9,000億円の89.8%が処方薬である(2013、厚生省)。

急速な処方薬使用増加の要因として後期高齢者の増加、皆保険制度と高い医療水準、特定健診の導入(2008~)が挙げられる。特に特定健診は国民の健康志向とともに40歳以降の受療者の増加をもたらし、平均寿命の延長も加わって、今後、処方薬の長期連用・併用者は飛躍的に増大し、未曾有の「薬剤長期連用・併用時代」に突入すると考えられる。

一方、医薬品承認後の副作用等に関する情報収集は、関連企業や医療機関からの症例情報に依存しているため、急性有害事象(肝機能障害・せん妄・心血管疾患等)は検知されやすいが、緩徐に進行する症状や血液検査以外の有害事象については、十分に報告されていない可能性がある。また高齢者は複数疾患に対して多剤を併用(polypharmacy)していることが多く、代謝予備能も低下しているため、副作用を来しやすいが、その中でも認知機能低下に関する報告は多い¹⁾。しかし、多剤併用の質的内容(薬剤の組み合わせ)や長期連用による副作用の発現に関する研究は立ち後れている。

2. 研究の目的

本研究では地域在住中高年者の処方薬の連用状況や併用状況と大脳容積、特に認知機能関連領域容積の経年変化の関連にフォーカスをあて、処方薬の単剤・多剤の長期連用が地域在住中高年者の大脳容積、特に認知機能関連領域の容積変化に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 調査コホートと研究対象者

本研究には地域在住中高年者からの性・年代層化無作為抽出者約2,200人(初回調査時40-79歳)の20年超の縦断疫学調査「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」²⁾のデータを用いた(図1)。NILS-LSAは1997年に第1次調査が開始された施設型の疫学調査であり、1日5-7人、年間約1,000人の対象者に医学・栄養学・心理学・身体組成学・運動学等の分野の学際的調査を行っている。第1次調査は2000年に終了し、引き続き同一対象者に第2次調査が行われた(2000-2002年)。死亡・転居等による調査からの脱落者に対しては同性・同世代の地域無作為抽出者を補うdynamic cohort形式を用いることによって、ほぼ同数の対数者を有する調査を第7次調査(2010-2012年)まで行ってきた。それ以降は第7次調査までの対象者を対象として追跡調査1(第8次調査)、追跡調査2(第9次調査)を行い、現在は第10次調査が行われている。第9次調査は本研究開始当初は2020年度中に終了予定であったが、COVID-19感染症の蔓延のため、調査中断・再開を繰り返し、2022年2月に調査を終了した。

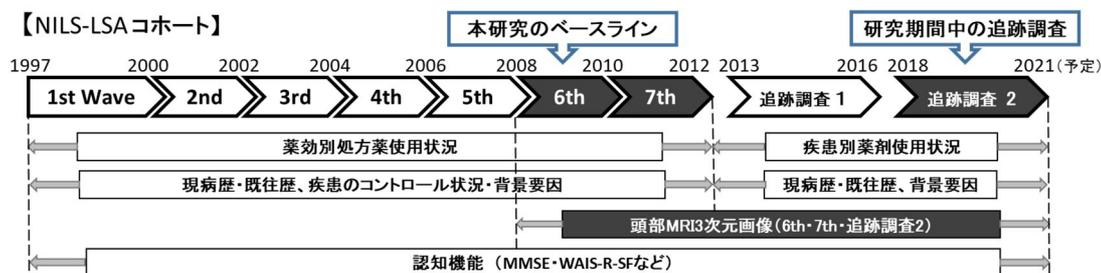


図1 研究開始時のNILS-LSA調査予定と本研究の主要な調査項目

(2) 調査項目と調査方法

本研究に用いた主な調査項目およびその調査方法は以下の通りである。

薬効別処方薬使用状況調査(第1次~第6次調査)

処方薬の個別名称・使用状況を記入する自記式調査票を対象者に事前配布し、調査当日に臨床医が医療面接にて内容を確認後、日本標準商品分類番号による薬効別分類171種と独自コード31種でコード化した。

主要慢性疾患の現病歴・治療歴(第1次~追跡調査2)

高血圧・心疾患・糖尿病・脂質異常症・認知症など24項目の慢性疾患についての現病歴・既往歴を調査した。

頭部MRI3次元画像データ(第6次・第7次・第9次調査)

頭部 MRI 撮影の禁忌事項のない対象者全例に対して、第 6 次・第 7 次・第 9 次調査において頭部 MRI 3 次元画像を撮影し、国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断部との共同研究により、MRI-T1 画像から FreeSurfer® ver. 5.3 を用いて大脳全領域・灰白質領域および前頭葉・頭頂葉・側頭葉・後頭葉各領域ならびに両側海馬・帯状回・島容積等を算出した。算出にあたっては頭蓋内容積で調整した。

認知機能検査（第 1 次～追跡調査 2）

ウェクスラーの成人知能検査簡易版（WAIS-R-SF）と認知機能検査 Mini Mental State Examination（MMSE）を行った。

背景要因（第 1 次～第 7 次調査、一部は追跡調査 2 まで）

血液検査、血圧・心電図、身長・体重、身体活動度・ADL、心理社会的状況、生活習慣（喫煙・飲酒）等についての調査を行った。

4. 研究成果

主要な研究成果は以下の通りである。

(1) 第 1 次から第 6 次調査の処方薬の連用状況

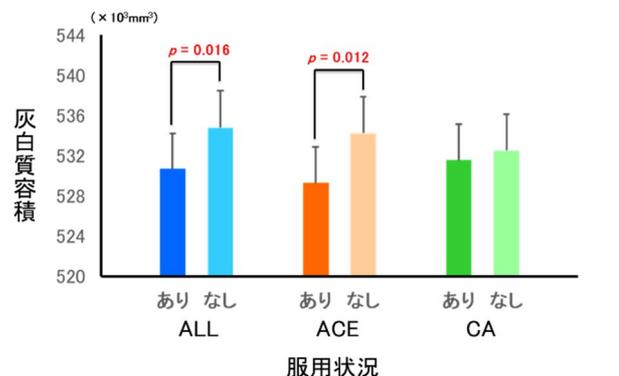
本研究のベースライン調査は第 6 次調査（2008-2010、対象者数 2,302 人）である。第 6 次調査での処方薬の定期的な服薬状況を確認するとともに、過去 10 年間（第 1 次調査～第 6 次調査）における処方薬の連用状況を検討した。

第 6 次調査において対象者の 5%以上が服薬していた薬剤は催眠鎮静剤・抗不安薬（6.0%）、解熱鎮痛剤（16.9%）、総合感冒剤（5.4%）、降圧剤（ACE 阻害薬：5.6%、Ca 拮抗薬：18.9%、その他の降圧薬：2.2%）、脂質異常症用剤（16.5%）、消化性潰瘍用剤（14.2%）、下剤（5.2%）、経口糖尿病治療剤（5.0%）、漢方製剤（11.5%）で、それぞれの薬剤の服薬者の 13～35%が 10 年前（第 1 次調査）にも同薬効の薬剤を服用していた（総合感冒薬を除く）。

(2) ベースラインでの処方薬使用状況と頭部 MRI 3 次元画像データとの横断的関連

第 6 次調査参加者で頭部 MRI 3 次元解析（FreeSurfer）データおよび処方薬定期服用状況調査データに欠損の無い 40-89 歳の男女 2,196 人（男性 1,095 人、女性 1,100 人）を対象とし、性、年齢、教育歴、世帯年収、居住形態（独居の有無）、既往歴（脳卒中・虚血性心疾患・脂質異常症・糖尿病）、喫煙を調整した一般線型モデルにより、灰白質/海馬/側坐核/扁桃体それぞれの容積に、1) 何らかの降圧薬の服用 (ALL)、2) ACE 阻害薬の服用 (ACE)、3) Ca 拮抗薬の服用 (CA) が与える影響を検討した。

薬剤の服用者は ALL549 人、ACE324 人、CA404 人であった。灰白質容積は ALL および ACE において非服用群より有意に低値を示したが、CA では有意差は認められなかった（服用群 vs 非服用群の順に ALL ; 530.7 vs 534.8cm³、p=0.0159、ACE ; 529.3 vs 534.2cm³、p=0.0122、CA ; 531.6 vs 532.5 cm³、p=0.6084）。側坐核容積においても ALL および ACE では服用群は非服用群よりも有意に低値を示したが、CA では有意差は認められなかった。海馬と扁桃体容積においては降圧薬服用との有意な関連は認められなかった。



(性、年齢、教育歴、喫煙歴、世帯年収、居住形態、既往歴を調整した一般線型モデルによる)

図2 降圧薬服用と灰白質容積との横断的関連

(3) 過去 10 年間の処方薬連用状況がベースライン（第 6 次調査）の大脳局所容積に与える影響

(1)の結果として得られた過去 10 年間の処方薬連用状況と第 6 次調査での大脳各所の容積との関連について検討したが、10 年間の連用を認めた処方薬服用者が少なかったために、有意な結果は得られなかった。

(4) ベースラインの処方薬服薬数がその後 10 年間の海馬容積の変化に及ぼす影響

過去 10 年間の処方薬連用状況では大脳局所容積の変化に対して有意な結果が得られなかったことから、個別の薬効別処方薬ではなく、処方薬服薬数と海馬容積等の大脳局所容積の経年変化との関連を検討した。

ベースライン（第 6 次調査）とその約 10 年後に行われた第 9 次調査に共に参加し、処方薬服薬数と 3 次元頭部 MRI 画像解析の結果のある 1,365 人のうち、420 人（30.8%）は処方薬を定期的に服用していなかった。最も服薬数の多い者では 12 剤を服用していた（0.3%）（図 3）。40 歳代では服薬のない者と服薬数が 1-2 剤の者がそれぞれ約 40%を占めていたが、70 歳以上では服薬のない者は約 15%で、約 58%の者が 5 剤以上の処方薬を服用していた（図 4）。

第6次・第7次・第9次における両側海馬容積を目的変数、ベースラインでの処方薬服薬数・年齢、経過年数と処方薬数と年齢、経過年数との交互作用を独立変数とした線形混合モデルでの解析の結果、年齢と経過年数の主効果ならびに処方薬服薬数・経過年数・年齢の交互作用が有意であり、高齢であるほど処方薬服薬数が多い者で加齢と共に海馬の萎縮が顕著になることが明らかになった(図5)。

(5) ベースラインの処方薬服薬数がその後10年間の大脳容積の変化に及ぼす影響

さらに海馬・島・扁桃体・帯状回・大脳全灰白質・前頭葉・頭頂葉・後頭葉・側頭葉・基底核・小脳容積について、性の影響も考慮にいたした同様の解析を行ったところ、海馬だけでなく島・帯状回・全灰白質・前頭葉・頭頂葉・側頭葉・基底核においても高齢であるほど処方薬服薬数が多い者で加齢に伴う萎縮が強くなり、その影響は男性においてより顕著であることが明らかになった。

(5) 考察と今後の課題

本研究の結果から以下の考察が得られた。

処方薬服薬数はその後の大脳容積の萎縮に関連する。

処方薬服薬数の影響は海馬等の認知機能関連領域だけでなく、大脳灰白質全体に影響を及ぼしている可能性がある。

処方薬服薬数の影響に性差が認められた。処方薬の内容の性差(脂質異常症の治療薬は女性で有意に多かったが、高血圧・糖尿病治療薬の服薬数は男性で有意に多かった)が関与している可能性がある。

本研究の限界として 処方薬の内容や併用の影響について検討するにはサンプル数が足りなかったこと、大脳局所の萎縮と機能低下との関連を結びつけた研究まで到達できなかったことがあげられる。また、処方薬を服用していることではなく、疾患そのものが大脳の萎縮に関わった可能性もあり、さらにサンプル数を増やし、綿密な解析をすることが望まれる。

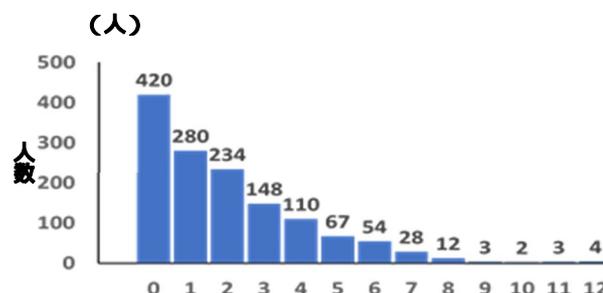


図3 処方薬服薬数 (ベースライン)

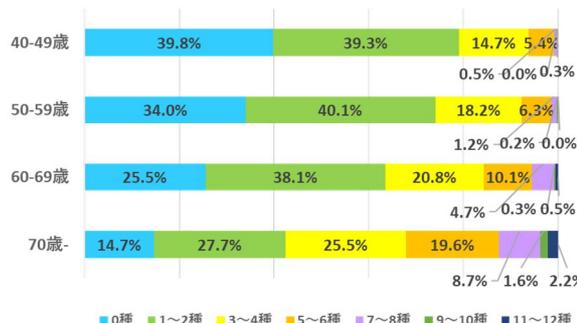


図4 年代別処方薬服薬数分布 (ベースライン)

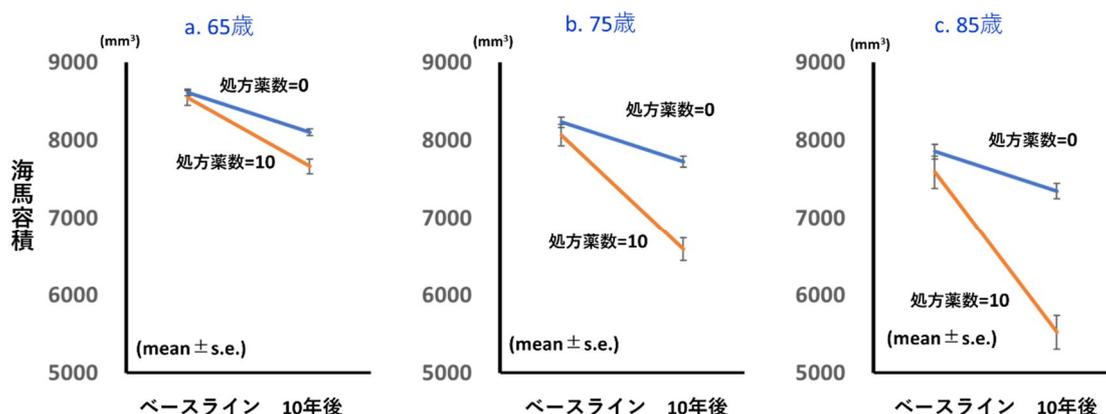


図5 処方薬服薬数、年齢、経過年数が海馬容積に及ぼす影響

< 引用文献 >

- 1) 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班編：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. メジカルビュー社、東京、2015.
- 2) 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター研究所 老化疫学研究部：老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) 概要 .
<https://www.ncgg.go.jp/ri/lab/cgss/department/ep/index.html>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Otsuka R, Zhang S, Ihira H, Sawada N, Inoue M, Yamagishi K, Yasuda N, Tsugane S	4. 巻 42
2. 論文標題 Dietary diversity and risk of late-life disabling dementia in middle-aged and older adults	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 541-549
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clnu.2023.02.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhang S, Sala G, Nakamura A, Kato T, Furuya K, Shimokata H, Gao X, Nishita Y, Otsuka R	4. 巻 23
2. 論文標題 Associations of dietary patterns and longitudinal brain-volume change in Japanese community-dwelling adults: results from the national institute for longevity sciences-longitudinal study of aging	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nutrition Journal	6. 最初と最後の頁 34(10pages)
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12937-024-00935-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H	4. 巻 62
2. 論文標題 Twenty-year prospective cohort study of the association between a Japanese dietary pattern and incident dementia: the NILS-LSA project	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Nutrition	6. 最初と最後の頁 1719-1729
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00394-023-03107-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Sala Giovanni, Nishita Yukiko, Tange Chikako, Zhang Shu, Ando Fujiko, Shimokata Hiroshi, Otsuka Rei, Arai Hidenori	4. 巻 79
2. 論文標題 Differential Longitudinal Associations Between Domains of Cognitive Function and Physical Function: A 20-Year Follow-Up Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journals of Gerontology: Series B	6. 最初と最後の頁 gbad156(6pages)
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/geronb/gbad156	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Ando F, Shimokata H, Arai H	4. 巻 161
2. 論文標題 Basic lifestyle habits and volume change in total gray matter among community dwelling middle-aged and older Japanese adults.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Prev Med	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpmed.2022.107149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhang Shu, Otsuka Rei, Nishita Yukiko, Nakamura Akinori, Kato Takashi, Iwata Kaori, Tange Chikako, Tomida Makiko, Ando Fujiko, Shimokata Hiroshi, Arai Hidenori	4. 巻 96
2. 論文標題 Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study in community-dwelling middle-aged and older Japanese individuals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Gerontology and Geriatrics	6. 最初と最後の頁 104454 ~ 104454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2021.104454	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Otsuka Rei, Nishita Yukiko, Nakamura Akinori, Kato Takashi, Iwata Kaori, Tange Chikako, Tomida Makiko, Kinoshita Kaori, Nakagawa Takeshi, Ando Fujiko, Shimokata Hiroshi, Arai Hidenori	4. 巻 -
2. 論文標題 Dietary diversity is associated with longitudinal changes in hippocampal volume among Japanese community dwellers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41430-020-00734-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件(うち招待講演 4件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Ando F, Nishita Y, Yuki A, Tange C, Shimokata H, Otsuka R
2. 発表標題 Number of prescribed medications and hippocampal volume change in older adults: a 10-year follow-up study
3. 学会等名 IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安藤富士子, 西田裕紀子, 幸篤武, 丹下智香子, 大塚礼, 下方浩史
2. 発表標題 海馬容積の縦断的变化に処方薬数・年齢・性が及ぼす影響
3. 学会等名 第65回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Zhang S, Nishita Y, Otsuka R
2. 発表標題 The association between dietary patterns and cognitive function among Japanese community-dwellers
3. 学会等名 IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Tange C, Zhang S, Furuya K, Sala G, Ando F, Shimokata H, Otsuka R, Arai H
2. 発表標題 Age-related hippocampal volume change after middle age: a 10-year follow-up study
3. 学会等名 IAGG-Asia Oceania Regional Congress2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大塚礼, 西田裕紀子
2. 発表標題 地域住民における認知機能・海馬容積の加齢変化と食事との関連
3. 学会等名 第43回日本臨床栄養学会総会・第42回日本臨床栄養協会総会・第19回大連合大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Uchida Y, Iwata K, Ando F, Shimikata H, Arai H
2. 発表標題 Positive effects of Japanese diet index score on annual change of transverse temporal gyrus in middle-aged and older Japanese community dwellers.
3. 学会等名 2021 Society for Epidemiologic Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H
2. 発表標題 Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study
3. 学会等名 World congress of epidemiology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田裕紀子, 大塚礼, 中村昭範, 丹下智香子, 富田真紀子, 木下かほり, Zhang S, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典
2. 発表標題 地域在住中高年者の身体活動は海馬容積の減少を抑制する: 10年間の追跡
3. 学会等名 第63回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Otsuka R, Arai H
2. 発表標題 Links between sarcopenia and brain structure: Results from a community-based large-scale cohort study using MRI.
3. 学会等名 The 6th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大塚礼
2. 発表標題 老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) からみた認知症予防
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大塚礼, 西田裕紀子, 中村昭範, 加藤隆司, 岩田香織, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典
2. 発表標題 食品摂取の多様性は海馬容積の変化に影響する: 地域住民における2年間の検討
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田裕紀子, 中村昭範, 大塚礼, 加藤隆司, Kersten Diers, 岩田香織, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典
2. 発表標題 地域一般住民における海馬容積の加齢変化とAPOE 4の影響: 10年間の追跡
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大塚礼, 西田裕紀子, 中村昭範, 加藤隆司, 丹下智香子, 富田真紀子, Zhang Shu, 木下かほり, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典
2. 発表標題 地域住民の2年間の灰白質萎縮に対する食事・運動・睡眠・飲酒・喫煙・社会活動の影響
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤富士子, 西田裕紀子, 大塚礼, 下方浩史
2. 発表標題 中高年地域住民における降圧薬服用と頭部MRI3次元解析での脳容積との関連 - ACE阻害薬・Ca拮抗薬の比較
3. 学会等名 第63回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 老化疫学研究部 https://www.ncgg.go.jp/ri/lab/cgss/department/ep/index.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大塚 礼 (Otsuka Rei) (00532243)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 老年学・社会科学研究センター・部長 (83903)	
研究分担者	西田 裕紀子 (Nishita Yukiko) (60393170)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 老年学・社会科学研究センター・副部長 (83903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------