

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16036

研究課題名(和文)医療ビッグデータを用いたオキシカム系薬剤のパーキンソン病進行抑制作用の検証

研究課題名(英文)Verifying the inhibitory effect of oxicams on the progression of Parkinson's disease using medical big data

研究代表者

笠茂 紗千子 (Kasamo, Sachiko)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：10825227

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：現在のパーキンソン病(PD)治療薬は、症状改善の対症療法薬のみで、疾病進行を抑制する薬剤はない。近年の基礎研究や動物実験では、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、特にメロキシカムを含むオキシカム系薬剤の脳ドパミン神経細胞死抑制作用が報告されている。本研究ではヒトにおいても同様の作用が認められるかにつき、大規模レセプトデータを用い、PD患者におけるオキシカム系薬剤の処方状況と病状進行度との関連性を検討した。しかし実態として、対象薬剤のPD進行抑制効果を検証するには処方患者数が希少で不十分であった。従って、新たな観点で網羅的に他のNSAIDsを含めた探索的な解析を今後も展開していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は臨床現場ですでに汎用されており、パーキンソン病(PD)の固縮、無動など疾病固有の症状に伴って現れる疼痛等に対しても処方され、NSAIDs使用中のPD患者は多数存在している。本研究結果としては、本邦のPD患者におけるNSAIDsの処方内容や経年変化等の実態を示すことができた。しかし、本研究の中心的薬剤である、メロキシカムを含むオキシカム系薬剤の使用実態が少ないことが明らかとなり、当初の目的としていた対象薬剤とPD進行の関連性について検討ができなかった。今後の研究を進める際には他の薬剤とPD進行の関連性も考慮に入れた解析が求められる。

研究成果の概要(英文)：Currently, the only drugs used to treat Parkinson's disease (PD) are symptomatic treatments that improve symptoms, and no drugs can slow the progression of the disease. Recent basic and animal studies have reported that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), especially oxicam drugs such as meloxicam, inhibit the death of dopaminergic neurons in the brain. In this study, the original aim was to investigate the relationship between the prescription status of oxicam drugs and disease progression in patients with Parkinson's disease using the large-scale claims database. However, the number of patients who were actually prescribed oxicam drugs was rare in the present database, and it was not sufficient to verify the inhibitory effect of those drugs on the progression of Parkinson's disease. Therefore, we will continue to conduct exploratory analyses on other NSAIDs comprehensively with a new perspective.

研究分野：医療薬学、薬剤疫学

キーワード：パーキンソン病 NSAIDs レセプトデータ 医療ビッグデータ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病(PD)の進行抑制が期待できる治療薬の開発が望まれているなか、これまでに医薬品として承認されたものはない。メロキシカムを代表とするオキシカム系非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は PI3k/Akt 活性保持の機序を介する神経細胞死抑制効果が細胞ならびに動物実験で既に認められている。従って、大規模レセプトデータを用いて PD 治療薬の処方症例を対象に、オキシカム系 NSAIDs 処方と症例のパーキンソン病進行度合いの関連を調査すれば、その進行抑制作用が見出される可能性がある。また、既存薬に新規効果を見出すことができれば、すでに安全性に関する知見や、臨床試験データがあるため、開発が早期に可能で、速やかに臨床現場に届けることができると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、PD 患者におけるメロキシカムを中心にオキシカム系 NSAIDs の処方状況を明らかにし、それらの薬剤処方に伴うパーキンソン病進行抑制作用が認められるか否かを見出す。基礎研究で得られた前臨床的な知見を臨床への適用へと発展させるための研究を目指す。現時点では前臨床段階でのエビデンスが不足しているため、実際に PD 進行抑制を目的に対象薬剤を人に投与する臨床試験を行うのは、困難である。しかし、NSAIDs は解熱鎮痛薬としてすでに多くの使用実績があり、十分な PD 患者数の確保が可能となる医療ビッグデータを用いれば、過去にさかのぼり対象薬剤の使用歴とパーキンソン病進行の度合いが解析可能になり、対象薬剤の PD 進行抑制作用の評価が可能となることが期待できる。

3. 研究の方法

日本国内の健康保険組合の加入者を対象とした株式会社日本医療データセンターの診療報酬請求情報(レセプト)データベースを用いた。本データベースの特徴として、入院、外来、調剤レセプトが蓄積されており、他院での治療状況、転院後の追跡を含めた長期間の時系列変化を把握できる。2005 年 1 月から 2020 年 2 月までの対象期間中、本データベース登録者数は 9,680,101 人であった。

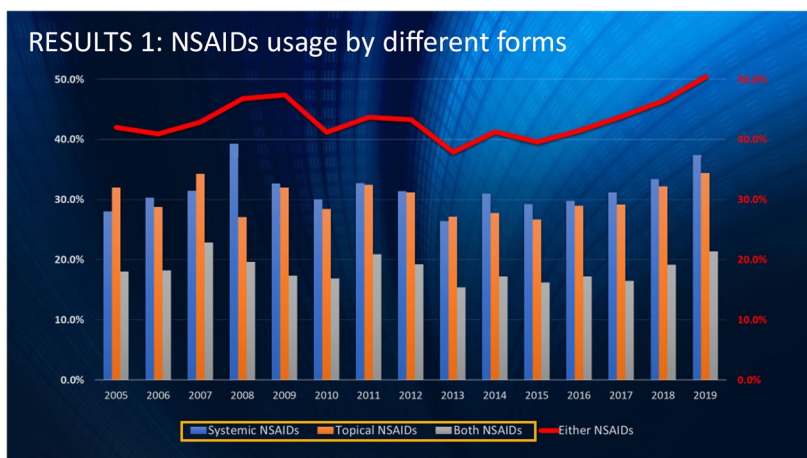
PD の抽出に International Classification of Diseases 第 10 版 (ICD-10)コードを用いたが、PD (ICD 10:G20)には下位分類がないため、さらに日本の医療情報システム開発センターの標準病名により疾病の詳細を確認した。PD コード付与患者の中にはレセプト病名のみや PD と鑑別が必要な疾患(薬剤性・二次性パーキンソンニズム)も含まれており、本研究の目的とする PD の診断の特異度を高めるため、薬剤性パーキンソン症候群を含む続発性パーキンソン症候群 (ICD-10:G21)が重複付与された患者を除外した。

薬効分類に関しては Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC)を用いた。20 歳以上、最低 12 ヶ月間以上追跡可能な患者のみを組み入れた。各抽出過程で欠測・異常値・重複データの確認、追加情報の確認、変数とアウトカムの整理等、詳細なデータクリーニングを行いながら、構成データの連結作業およびデータ分析を行った。

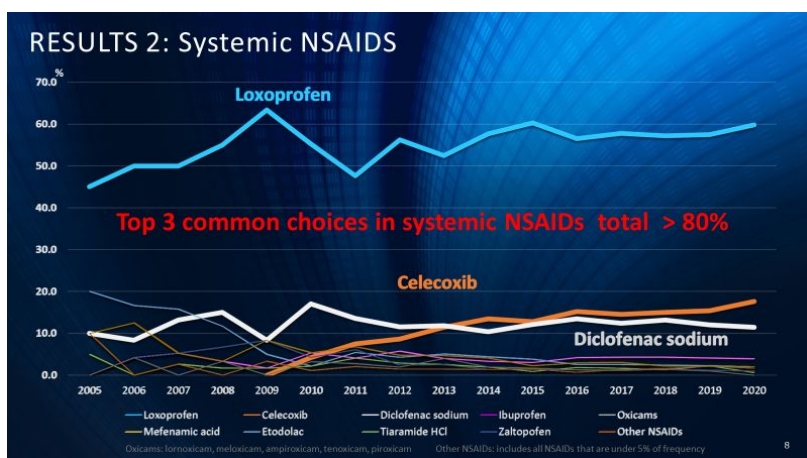
4. 研究成果

NSAIDs は解熱鎮痛薬としてすでに多くの使用実績があり、十分な PD 患者数の確保が可能となる医療ビッグデータを用いれば、過去にさかのぼり対象薬剤の使用歴と PD 進行の度合いが解析可能になり、対象薬剤の PD 進行抑制作用の評価が可能となることが期待されていた。本研究の中心的薬剤であるオキシカム系薬剤の処方症例数は僅か 2.4% (81 例/3359 例)であり、その PD 進行抑制作用の検証には十分ではなかったものの、記述的研究として PD 患者における NSAIDs の処方内容、経年変化を検討することができた。その結果、本邦の PD 患者において NSAIDs が広く処方され続けていることが明らかになった。次頁にグラフを用いて、その概要を示す。

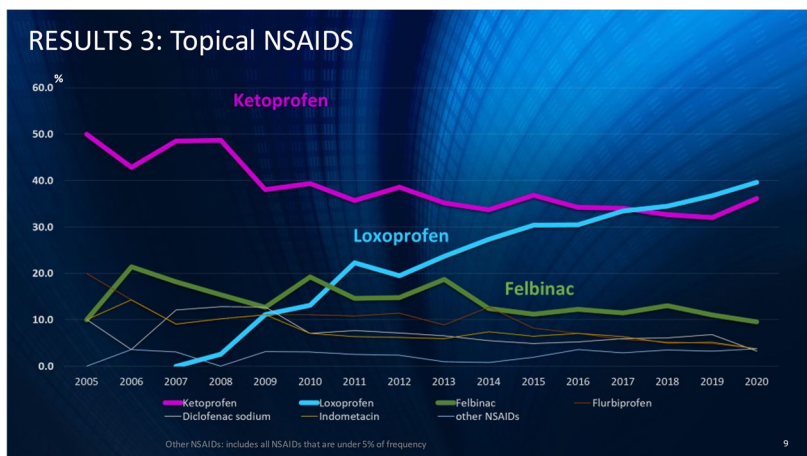
対象期間中、本データベースの 20 歳以上の登録者 6,945,405 人中、3,359 人の PD 患者 (初回 PD 診断時の平均年齢:54.5±11.8 歳)が PD 症例として特定された。対象期間中、PD 患者における NSAIDs の処方率は上昇傾向 (2005 年, 42.0%; 2019 年, 50.4%)にあることがわかった。



最も高頻度に処方されていた内服 NSAIDs はロキソプロフェンで、対象期間を通じて少なくとも 45% 以上を占めていた。全対象期間を通してロキソプロフェン、セレコキシブ、ジクロフェナクが処方された内服 NSAIDs 全処方数の約 80%を占めていた。特に 2013 年以降、ロキソプロフェンに次いで高頻度に処方されていた NSAIDs は、2007 年に製造承認されたセレコキシブ、ジクロフェナクの順であった。



外用 NSAIDs に関しては、2018 年にロキソプロフェン (34.5%) に置き換わるまで、ケトプロフェンが最も頻繁に処方されていた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamamoto Joe, Omura Tomohiro, Kasamo Sachiko, Yamamoto Shota, Kawata Masayoshi, Yonezawa Atsushi, Taruno Yosuke, Endo Hisako, Aizawa Hitoshi, Sawamoto Nobukatsu, Matsubara Kazuo, Takahashi Ryosuke, Tasaki Yoshikazu	4. 巻 128
2. 論文標題 Impact of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on the pharmacokinetics of L-dopa and its metabolite 3-O-methyldopa in combination with entacapone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neural Transmission	6. 最初と最後の頁 27 ~ 36
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00702-020-02267-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Sachiko Kasamo, Yoshikazu Tasaki
2. 発表標題 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs utilization in patients with Parkinson's Disease: a Japanese retrospective claims database study
3. 学会等名 The 31st Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences (International Oral Session) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto J, Omura T, Kasamo S, Yamamoto S, Kawata M, Yonezawa A, Taruno Y, Endo H, Aizawa H, Sawamoto N, Matsubara K, Takahashi R, Tasaki Y
2. 発表標題 Polymorphism of catechol-O-methyltransferase changes plasma concentration of L-dopa and 3-O-methyldopa
3. 学会等名 The 15th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases(AD/PD 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

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
---------	---------