

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金(認知症政策研究事業)
併存疾患に注目した認知症重症化予防のための研究
分担研究報告書

Multimorbidityと認知症の関連性に関する文献的考察

研究分担者 鈴木裕介 名古屋大学医学部附属病院 地域連携・患者相談センター

研究要旨

昨年度の分担研究において抗認知症薬処方群における PIMs の顕著な増加が中枢神経系薬剤など特定薬剤で説明できないことが確認されその背景には認知機能に問題のある高齢者の多病の関連が示唆された。本年度の分担研究においては多病(Multimorbidity)と認知症の関連性について文献検索による考察を実施した。検索式による文献抽出および追加文献のレビューにより、Multimorbidity およびその進行は認知症の発症と関連性があり、認知機能障害を有する高齢者において Multimorbidity は救急外来の受診、入院、施設入所のリスクを高めることが示唆された。Multimorbidity の管理は認知機能の予後に影響を与えるため、認知機能障害を有する高齢者においては Multimorbidity と関連する多剤併用における抗コリン作用に代表される有害事象リスクを考慮しなければならないことが示唆された。

A. 研究目的

前年度の調査(COVID-19 の流行前後の処方内容の解析)において抗認知症薬の処方を受けている高齢者においては Potentially Inappropriate Medications (PIMs) の顕著な増加が観察されたが、増加を有意に説明するのは特定の中枢神経用剤の使用ではなく PIMs 該当薬剤の増加、つまり多病化(Multimorbidity)が背景にあることが示唆された。そこで本年度の研究においては、認知症と Multimorbidity との関連性について文献的考察を実施することとした。

B. 研究方法

「Multimorbidity と認知症は関連する

のか」「認知症に Multimorbidity が併

存する場合に Multimorbidity の治療において注意すべき点は」という2つの臨床疑問を立てて、文献の抽出、内容を吟味し考察を行った。PubMed(医学文献検索データベース)から Dementia, Multimorbidity, Polypharmacy, に関連する論文のうちメタ解析、システマティックレビュー、診療ガイドライン、疫学研究に絞り込みハンドサーチも追加して最終的に29文献を抽出し内容を吟味した。

(倫理面への配慮)

本年度の研究は文献の検索であり倫理面においては何ら問題ないと考えられた。

C. 研究結果

1) Multimorbidity と認知症の関連性

Multimorbidity の類型については様々な考え方がある。認知機能障害を有する高齢者に合併する病態間の関連性の解析に基づいた報告において Multimorbidity はパターン1(関節炎、気管支喘息、呼吸器疾患、うつ)、パターン2(肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症)、パターン3(心不全、虚血性心疾患、脳梗塞、腎臓病)に分類できるという報告がある。Multimorbidity の有病率と認知症との関連性については、大規模データをもとにした報告がある。健康保険支払い基金のデータベースにおいて認知症の有無別で合併疾患の数を比較したところ、認知症を有する場合の合併疾患の内容は認知症を有しない群とは明らかに異なり、その差異は男性においてより顕著であり認知症群においては多くの併存疾患が未治療あるいは診断されていない可能性が示唆されている。30歳から55歳の10095名の30年間にわたる縦断研究の結果によると、2疾患以上の疾患への罹患を Multimorbidity と定義した場合、55歳時における Multimorbidity はその後の認知症の発症と有意に関連が観察されており(HR: 2.44, 95%CI: 1.82-3.26)、その関連は Multimorbidity の罹患期間が長いほど強いことがわかっている。同様の Multimorbidity の定義による英国における245483名の Biobank 登録者の9年間の追跡データによると、登録時の Multimorbidity はその後の全ての認知症および血管性認知症の発症と有意に

関連しており、その関連性は合併疾患の増加により高まるという結果を得ている。併存疾患群別では、心脳血管/呼吸器/代謝/筋骨格/抑うつを併存する場合の発症リスクは全ての認知症(HR: 1.46, 95%CI: 1.28-1.67)、アルツハイマー病(HR: 1.28, 95%CI: 1.04-1.58)、血管性認知症(HR: 2.50, 95%CI: 1.90-3.27)であった。腫瘍/泌尿生殖器/消化器が併存した場合、全ての認知症、血管性認知症における発症リスクの有意な増加(全ての認知症: 11%、血管性認知症: 73%)が観察された。前述の英国の Biobank に登録された別の集団 471485 名の15年間の前向き研究においては、63 の疾患群のうち 33 疾患が独立した認知症の発症因子であることが示されると同時に、Multimorbidity であればあるほど発症リスクが高くなることが確認されている。Multimorbidity の進展と認知症発症リスクを検討した 5923 名の平均8年間の前向き観察研究によると、観察期間中に新たに併存疾患を全く発症しなかった群と比較して、Multimorbidity が急速に進行した群では平均32%(3%~69%)認知症発症リスクの増加が観察されており、新たな併存疾患の発症予防が認知症発症リスク軽減に重要である可能性を示唆している。観察開始時に認知機能低下のない60歳以上2577名を対象にした12年間の前向き研究によると、心臓代謝系の併存疾患(2型糖尿病、心臓病、脳梗塞)は認知機能低下(HR: 1.73, 95%CI: 1.23-2.44)、認知症発症(HR: 1.86, 95%CI: 1.17-2.97)と有意に関連を認め、心代謝系の併存疾患が認知

機能低下および認知症の発症をそれぞれ2.3年、1.8年ずつ早めている可能性を示唆している。一方、認知機能障害を有する在宅高齢者の入院など特段の継続治療を必要としない救急外来受診をアウトカムにした研究によると、抑うつ、骨関節炎あるいはリウマチを合併したMultimorbidity 高齢者は有意にイベント発生頻度が高いという報告がある。入院をアウトカムにした認知症を有する地域在住者を対象にした34の研究のメタアナリシスによると、6つの研究においてMultimorbidityが入院事象と有意に関連していることを証明している。

2) Multimorbidity の治療における認知症の関与

Multimorbidity の管理はその後の認知機能予後に有意な影響を及ぼすことが確認されている。Baltimore Longitudinal Study of Aging(BLSA)における認知機能障害のない高齢者の3年間の追跡結果によると、Multimorbidity の増加は認知機能項目のうち言語流暢性と実行機能の低下と有意に関連することが報告されている。認知症を含む Multimorbidity の進展予防という観点からの高血圧の影響について、55歳以上(平均73.8歳)の中央値9年間の追跡によれば、収縮期血圧を概ね140mmHgにコントロールし他場合、コントロール不良群と比較して有意にMultimorbidityの進展が予防できるという報告がある。過去の12の文献のレビューによると、認知症高齢者におけるPIMs 処方リスクと有意に関連するのはMultimorbidityであることが示されている。併存疾患の有無に関係なく

認知症はPIMs 処方リスクを高めるが、高齢者の退院時のデータに紐付けされたプライマリーケアでの記録をレトロスペクティブに検証したところ、最もよく処方されるPIMs 該当薬剤は抗コリン作用を有する薬剤あるいは同効薬剤の重複処方であるとの報告がある。高齢者におけるMultimorbidityの管理について54の系統的レビューを総括した結果によると、ケアチームの専門職の構成よりもサービスをいかに一体化して提供できるの方がより重要であること、そのためには1)介入の目標を明確にすること2)理論に基づく自己管理、患者教育、ケアの過程および道筋の定期的な検証プロセスが重要であると結論づけている。

D. 考察

1) Multimorbidity と認知症における双方向性の関連について

抽出された文献の結果から、Multimorbidity と認知機能の双方向性の関連が示唆された。Multimorbid であることが認知機能低下、認知症の罹患リスクを高めるとともに、認知機能上の問題は老年期の複数疾患の発症リスクをも高めていることが結果からうかがわれた。認知機能上の問題は服薬アドヒアランスや疾患に対する理解、治療動機の阻害要因であり、結果としてMultimorbid の状態をきたし易くすることが考えられる。また、Multimorbidity における血管障害のリスクが脳内の血管病理に反映された結果、認知症の発症リスクを高めていることも機序として考えられる。

2) 認知症を合併する Multimorbidity の治療において留意する点について
認知症高齢者における PIMs 処方リスクの増加の可能性については前年の研究において示唆されたがその背景に Multimorbidity の要因が深く関与する可能性が考えられる。実際に臨床上問題となる抗コリン作用を有する薬剤を Multimorbidity 合併の認知症高齢患者において減らすことが可能なのか、システムティックレビューによると、ほとんどの研究において薬剤師が個人としてあるいはチームの一員として処方介入を行っており、その主な内容は個別の処方内容のレビューと処方医へのフィードバックであった。4つの RCT のうち半数、全ての non-RCT において介入後の抗コリン負荷を減らすことに成功しているが cost-effectiveness に関する検証が今後の課題であると指摘されている

E. 結論

Multimorbidity およびその重症化は認知症と双方向性に関連すると考えられる。Multimorbidity の治療においては関連するポリファーマシーや抗コリン作用負荷を持つ薬剤などの有害事象リスクへの注意が必要である。

研究発表

1. 論文発表

Goto Y, Suematsu M, Imaizumi T, Suzuki Y Preliminary study of the effect of the web application on caregiver burden in dementia and behavioural and psychological symptoms of dementia Nagoya Journal of Medical Science 86(3) 2024 Aug. (in press)

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし