

慢性腎臓病患者において認知機能に影響を与える薬剤のシグナル検出

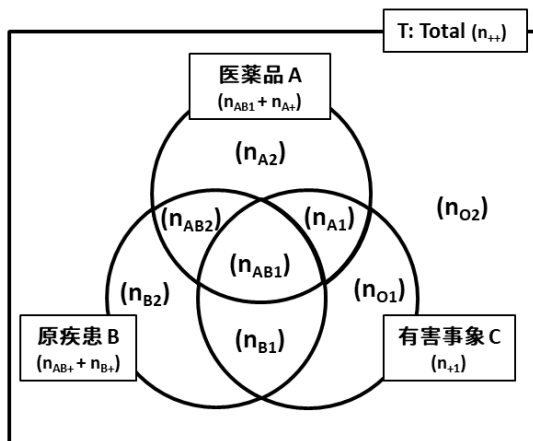
原疾患のような医薬品、有害事象以外の因子を考慮したシグナルを探索するには、各因子を含むデータを抽出したデータベースから「医薬品-有害事象 $k \times m$ 表」を作成し、それぞれ、シグナル指標を算出する必要がありますが、組み合わせ数が膨大となり、効率的に実施することは困難です。その問題点を解決するために、我々の先行研究 (*BMC Bioinformatics* 19: 124, 2018) では、アソシエーション分析を活用して、原疾患の影響を考慮した薬剤性有害事象を簡便な探索法の提案し、その探索法の有用性を明らかにしました。

本研究では、我々が提案したアソシエーション分析を活用したシグナル検出法とベイズ流のアプローチを用いる手法に基づく指標を用いて慢性腎臓病患者において認知機能に影響を与える薬剤について探索しました。

本研究では、患者の原疾患は、慢性腎障害として、日本の有害事象自発報告データベース (JADER) から、認知機能に影響を与える薬剤のシグナルを探索しました。

シグナル検出手法には、①アソシエーション分析と②Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) 解析を用いました。

図1. アソシエーション分析のためベン図



アソシエーション分析によるシグナル値 (*lift* 値、*conv.* 値) の算出式を式(1)~(4)に示します。

$$supp.(A \cap B \rightarrow C) = \frac{\{A \cap B \rightarrow C\}}{\{T\}} \dots (1)$$

$$conf.(A \cap B \rightarrow C) = \frac{supp.(A \cap B \rightarrow C)}{supp.(A \cap B)} \dots (2)$$

$$lift(A \cap B \rightarrow C) = \frac{conf.(A \cap B \rightarrow C)}{supp.(C)} \dots (3)$$

$$conv.(A \cap B \rightarrow C) = \frac{1 - supp.(C)}{1 - conf.(A \cap B \rightarrow C)} \dots (4)$$

アソシエーション分析のシグナル検出基準は、報告数 $n_{AB1} \geq 3$ 、*lift* 値 > 1 、*conv.* 値 > 1 と設定しました。

また、BCPNN のシグナル値 (IC 値) の算出式を式(5)~(6)に示します

$$E(IC_{11}) = \log_2 \frac{(N_{11} + \gamma_{11})(N_{++} + \alpha)(N_{++} + \beta)}{(N_{++} + \gamma)(N_{1+} + \alpha_1)(N_{+1} + \beta_1)} \dots (5)$$

$$IC_{025} = E(IC_{11} - 2SE_{11}) \dots (6)$$

$$\ast N_{11} = n_{AB1}, N_{1+} = n_{AB+}, N_{+1} = n_{AB1} + n_{B1},$$

$$N_{++} = n_{AB1} + n_{AB2} + n_{B1} + n_{B2}$$

BCPNN のシグナル検出基準は、従来と同じく、 IC_{025} 値 > 0 と設定しました。

図2. BCPNN解析のための 4×2 表

	有害事象 C	その他の有害事象	Total
医薬品 A 原疾患Bをもつ患者	n_{AB1}	n_{AB2}	n_{AB+}
その他の医薬品 原疾患Bをもつ患者	n_{B1}	n_{B2}	n_{B+}
医薬品 A 原疾患Bをもたない患者	n_{A1}	n_{A2}	n_{A+}
その他の医薬品 原疾患Bをもたない患者	n_{O1}	n_{O2}	n_{O+}
Total	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

JADER に登録されていた慢性腎臓病患者の症例数は、28,817 症例であり、全体の 8.2% でした。JADER は、症例が 10 歳代ずつの登録されているため、登録患者の平均年齢は、算出できませんが、各年代の報告割合の分布は、男性、女性および全体いずれも同程度でした。

また、男性、女性および全体の各年齢別の報告割合は、いずれにおいても、60 歳以上で全年齢の報告割合を超えていました（表 1）。

慢性腎臓病患者において、認知機能に影響を与えるシグナルが、①アソシエーション分析と②BCPNN 解析いずれにおいても検出された薬剤のうち、ATC 分類における「**J: 全身用抗感染薬（18 剤）**」、次いで「**N: 神経系に分類される薬剤（7 剤）**」に分類される薬剤のシグナルが多く検出されました。

表1. 患者背景

	Case (Dementia)	慢性腎臓病患者数	Reporting rate (%)
Total	616	39,465	1.56
Sex			
Male	363	23,476	1.55
Female	253	15,989	1.58
Age			
- 19	11	1,498	0.73
20 - 29	7	845	0.83
30 - 39	12	1,908	0.63
40 - 49	23	2,770	0.83
50 - 59	67	5,250	1.28
60 - 69	157	9,805	1.60
70 - 79	187	10,515	1.78
80 - 89	127	6,046	2.10
90 -	25	828	3.02
< 59	120	12,271	0.98
60 ≤	496	27,194	1.82

表2. 認知機能に影響を与える薬剤（報告数20件以上）

ATC Class level 1	drug name	case	Lift	Conv.	IC ₀₂₅
J 全身用抗感染薬	バラシクロビル	174	11.21	1.28	3.12
	アシクロビル	25	5.89	1.12	1.68
N 神経系に分類される薬剤	プレガバリン	29	6.05	1.12	1.78
	アマンタジン	33	19.69	1.68	3.05
V その他	ナルフラフィン	31	8.35	1.19	2.18

また、シグナルが検出された薬剤のうち、報告数が 20 症例以上された薬剤は、バラシクロビル、アマンタジン、ナルフラフィン、プレガバリン、アシクロビルでした（表 2）。

アソシエーション分析のように頻度論的統計手法に基づくシグナルは、報告数が少ないと安定しないことが知られています。そこでアソシエーション分析で検出された薬剤について、ベイズ流のアプローチを用いる手法として、WHO Uppsala Monitoring Centre で用いられている検出手法である BCPNN 解析においても検証しました。使用したデータベースが自発報告に基づくものであるため、結果の解釈には十分な注意が必要ですが、我々が明らかにした薬剤性認知症に関連する薬剤の使用を避けることにより、慢性腎臓病患者の認知症発症を未然に防ぐことの一助になることが期待できます。

【発表論文】

Yoshihiro Noguchi, Hiroyuki Nagasawa, Tomoya Tachi, Teruo Tsuchiya, Hitomi Teramachi, *Pharmazie* 74, 570-574, 2019.