

微量なリチウムの認知症予防効果を疫学研究や臨床研究から探る

寺尾 岳, 石井啓義

大分大学医学部 精神神経医学講座

【研究の背景】

リチウムは双極性障害の治療薬として古くから用いられているが、リチウムが glycogen synthase kinase-3 を阻害することで老人斑や神経原繊維変化を抑制する可能性が動物実験で示された(Phiel et al, Nature, 2003)。臨床的にも、双極性障害の高齢患者でリチウムを投与されていた群はそうでない群よりも有意にアルツハイマー型認知症の有病率が低かったという報告がある(Nunes et al, Br J Psychiatry, 2007)。最近、軽度認知機能障害患者の認知機能がリチウム投与によりプラセボ投与よりも有意に良い状態で維持されたことが報告された(Forlenza et al, Br J Psychiatry, 2019)。私どもも以前、60 歳以上の外来患者でリチウム服薬の既往がある群がない群よりも有意に認知機能が良いことを示した(Terao et al, Prog Neuro-Psycho Biol Psychiatry, 2006)。

さらに、微量なリチウムが認知症の予防に役立つ可能性が近年指摘されている。たとえば、300 $\mu\text{g}/\text{day}$ (通常の 1000 分の 1 程度)のリチウムがプラセボと比較して、アルツハイマー型認知症の進展を予防したという報告がある(Nunes et al, Curr Alzheimer Res, 2013)。またデンマークでは、水道水に含まれる微量のリチウムと認知症罹患率の関連性を検証する疫学研究が行われた。2.0~5.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ の水道水リチウムの地域に比べて、認知症の罹患率比は 10.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上の水道水リチウムの地域で低下、5.1~10.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ の水道水リチウムの地域で上昇するという非線形の結果が得られた(Kessing et al, JAMA Psychiatry, 2017)。

【目 的】

今回の研究は、1) 日本全国を対象とした疫学研究において、「水道水リチウム濃度と認知症の有病率は有意な負の相関をとる」という仮説を設定し、これを検証することと、2) 臨床研究として、リチウムを服薬していない認知症患者と性や年齢をマッチさせた非認知症患者を対象に、「認知症患者群は非認知症群(対照群)と比較して有意に低い血中リチウム濃度を有する」という仮説を設定し、これを検証することから構成される。

【方 法】

- 1) 疫学研究に関しては、日本全国の全 785 市と東京 23 区(計 808 市区)の水道水に含まれる微量なリチウム濃度を測定した。また、認知症の有病率については、国民健康保険の認知症患者数と後期高齢者分の認知症患者数を厚労省から National Data Base のデータとして入手し、認知症の標準化疾病比(SMR)を計算した。その際に、後期高齢者の被保険者数が必要となるが、北海道の市などデータを提供していただけなかったために、659 市区のデータを対象として解析した。すなわち、全国 659 市区における水道水リチウム濃度と認知症の SMR の相関を、各市区の人口で重みづけし、認知症の発症に影響することが知られている年間日照時間と単独世帯率で補正しつつ、重回帰分析で検討した。
- 2) 臨床研究に関しては、50 歳以上でリチウムを治療薬として投与されていない当院外来・入院患者 154 名より同意を得て採血し、血中リチウム濃度を測定した。さらに、他の危険因子で補正を加えるため血中アミロイド β 蛋白、脳由来神経栄養因子、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸を、神経心理検査として Mini-Mental State

Examination (MMSE)、Clinical Dementia Rating Scale、ピッツバーグ睡眠質問票日本語版、ハミルトンうつ病評価尺度、ヤング躁病評価尺度を行った。

【結 果】

- 1) 疫学研究:リチウム濃度を七分位に分けて、認知症の SMR との相関を見たところ、下表に見られるように有意な相関はなかったが、年間総日照時間や単独世帯率で補正をかけると、リチウム七分位と認知症のSMRの間には有意な負の相関が見られた。

モデル		係数 ^{a,b}				
		非標準化係数 B	標準誤差	標準化係数 ベータ	t 値	有意確率
1	(定数)	101.858	1.210		84.160	.000
	リチウム七分位	-.503	.278	-.070	-1.809	.071
2	(定数)	119.647	6.446		18.562	.000
	リチウム七分位	-.555	.264	-.078	-2.103	.036
	年間日照時間2010/2015 平均(気象庁)	-.017	.003	-.199	-5.309	.000
	単独世帯率2010/2015平 均(国勢)	.490	.064	.285	7.625	.000

a. 従属変数 認知症SMR2010~2014平均(レセプト情報)

b. 重み付き最小 2 乗法回帰。人口2010~2014平均(住基)による重み付き。

- 2) 臨床研究:認知症の有無を従属変数にして、二項ロジスティック解析を行ったところ、下記のように血中リチウム濃度と有意な相関を認めなかった。

		方程式中の変数					
		B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)
ステップ1 ^a	登録時 年齢	.167	.036	21.021	1	.000	1.182
	性別(0.女1.男)	.186	.547	.115	1	.735	1.204
	Li ($\mu\text{g/L}$)	-.029	.182	.025	1	.875	.972
	AB β (pmol/L)	.083	.116	.515	1	.473	1.087
	家族歴認知症	1.625	.758	4.595	1	.032	5.081
	最終学歴 (中学卒 1 : 高校卒 2 : 短大卒 3 : 大学卒 4 : 大学院卒 5)	-.184	.263	.491	1	.483	.832
	定数	-13.923	3.113	20.007	1	.000	.000

a. ステップ 1: 投入された変数 登録時 年齢, 性別(0.女1.男), Li ($\mu\text{g/L}$), AB β (pmol/L), 家族歴認知症, 最終学歴 (中学卒 1 : 高校卒 2 : 短大卒 3 : 大学卒 4 : 大学院卒 5)

次に、抗認知症薬服用中の患者を除外して、MMSE 得点を従属変数にして、重回帰解析を行ったところ、下記のように血中リチウム濃度と有意な相関を認めなかった。

係数^{a,b}

モデル		非標準化係数		標準化係数	t 値	有意確率
		B	標準誤差	ベータ		
1	(定数)	34.273	2.799		12.246	.000
	登録時 年齢	-.147	.033	-.404	-4.425	.000
	性別(0.女1.男)	-.093	.721	-.012	-.129	.898
	Li ($\mu\text{g/L}$)	-.217	.236	-.080	-.920	.360
	家族歴認知症	.343	1.073	.028	.320	.750
	最終学歴 (中学卒 1 : 高校卒 2 : 短大卒 3 : 大学卒 4 : 大学院卒 5)	1.180	.392	.283	3.014	.003

a. 従属変数 MMSE(0M)

b. 抗認知症薬 = 0 に対するケースだけを選択。

【考 察】

疫学研究においては、水道水リチウム濃度の七分位は認知症の SMR と有意な負の相関を示し、臨床研究では認知症の有無も MMSE 得点も血中リチウム濃度と相関しなかった。すなわち、「水道水リチウム濃度と認知症の有病率は有意な負の相関をとる」という仮説は支持されたが、「認知症患者群は非認知症群(対照群)と比較して有意に低い血中リチウム濃度を有する」という仮説は支持されなかった。後者の理由として、おそらく患者の異種性が大きく、症例数が不足していることが考えられる。引き続き、症例を蓄積する予定である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

仮説の正しさが立証されれば、微量なリチウムにより認知症が予防できる可能性がある。