

原 著

## アトルバスタチン使用者における抑うつ悪化を介した フレイル進行：薬局外来高齢患者を対象とした横断研究

内手 昇<sup>1</sup>, 板垣 咲映<sup>1</sup>, 澤田あさき<sup>1</sup>, 大田かおり<sup>1</sup>, 坂下 未奈<sup>1</sup>, 西 美佐<sup>2</sup>,  
亀田 知里<sup>2</sup>, 平栗 晴子<sup>2</sup>, 庄 源民湖<sup>2</sup>, 四反田耕司<sup>2</sup>,  
安田 圭子<sup>2</sup>, 坂井 賛瑛美<sup>2</sup>, 橋本 昌子<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 北陸大学薬学部薬学科生命薬学系生物化学分野, <sup>2</sup> 株式会社スパテル

### Frailty Progression Mediated through Worsening of Depression in Atorvastatin Users: A Cross-sectional Study of Elderly Outpatients at Pharmacies

Noboru Uchide<sup>1</sup>, Sae Itagaki<sup>1</sup>, Asaki Sawada<sup>1</sup>, Kaori Ohta<sup>1</sup>, Mina Sakashita<sup>1</sup>,  
Misa Nishi<sup>2</sup>, Chisato Kameda<sup>2</sup>, Haruko Hiraguri<sup>2</sup>, Tamiko Shogen<sup>2</sup>,  
Koji Shitanda<sup>2</sup>, Keiko Yasuda<sup>2</sup>, Satomi Sakai<sup>2</sup> and Masako Hashimoto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Division of Biochemistry, Department of Clinical Pharmacy,  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University,  
<sup>2</sup> Spatel Co. Ltd.

Received, September 19, 2025; Accepted, November 11, 2025

#### Abstract

To elucidate the effects of adverse drug events on the progression of frailty in elderly outpatients at pharmacies, we analyzed the relationship between frailty status and drugs use by applying statistical methods. From September 202X to October 202X + 1, 310 subjects were selected from 3,258 outpatients aged 65 years and older at four pharmacies in Ishikawa Prefecture, Japan, by a purposive selection method. We assessed frailty and depression in the subjects based on *the Kihon Check List*. We surveyed prescribed drugs from the medication history over the past 8 weeks. Of the total 113 statin users, 25 women and 6 men have used atorvastatin. As compared to 5.3% of atorvastatin users in the non-depression/robust group (6 of 112 participants), 16.5% in the depression/frailty group (13 of 79 participants) was 3.1 times higher ( $p < 0.05$ ), which is statistically significant. Atorvastatin significantly increased scores of overall and depressed moods, and the prevalence of frailty in a dose-dependent manner. There were significant associations between atorvastatin use and depression (odds ratio (OR) 2.63, 95% confidence interval (CI) 1.18 to 5.87,  $p < 0.05$ ), and frailty (OR 2.25, 95% CI 1.01 to 5.01,  $p < 0.05$ ) even after covariate adjustment including sex, age and uses of antithrombotic drugs, and anxiolytics and hypnotics. When depression was added as a covariate, significant association between atorvastatin use and frailty disappeared. Atorvastatin use was significantly associated with depression (OR 3.25, 95% CI 1.31 to 8.09,  $p < 0.05$ ) in women, but not in men, as adjusted with age. Depression is well known as a side effect of atorvastatin. Therefore, it is considered that frailty may have progressed through worsening depression as the side effect of atorvastatin.

**Key words:** adverse drug event, polypharmacy, atorvastatin, depression, frailty

#### 緒 言

フレイルは、高齢者においてよく認められる老年症候群で、加齢に伴う様々な機能変化や予備能力低下によって健康障害に対する脆弱性が増加した状態と理解され、身体的、精神心理的および社会的な3側面から捉えるこ

とができる<sup>1)</sup>。フレイルにはしかるべき介入により再び健全な状態に戻るという可逆性が包含されているため、フレイルに陥った高齢者を早期に発見し、適切な介入により生活機能の維持・向上を図ることができる<sup>1)</sup>。厚生労働省が作成した基本チェックリストは、「はい」または「いいえ」で回答する自記式質問票であり、日常生活

連絡先：内手 昇 〒920-1181 石川県金沢市ホ3 e-mail : n-uchide@hokuriku-u.ac.jp

関連動作、運動器の機能、低栄養状態、口腔機能、閉じこもり、認知機能、抑うつ気分の7領域25個の質問群からなっている<sup>2)</sup>。基本チェックリストは、フレイルの3側面を含む妥当性のある優れたフレイル評価ツールであり、他のフレイル評価法と有意な相関性を示す<sup>2)</sup>。総合点による評価と各領域別の評価を組み合わせることで、フレイル状態を把握するだけでなく、介入すべき対象領域の特定にも利用されている<sup>2)</sup>。

多剤服用、加齢、体重の低下、女性、一人暮らし、運動量の少なさ、高等教育レベル、喫煙、飲酒、栄養失調、ビタミンD濃度の低下が、高齢者がフレイルに陥る可能性の高いことと関連している<sup>3)</sup>。うつ病、糖尿病、聴覚障害、認知障害、睡眠不足、転倒歴、痛みなどの併存疾患が、高齢者のフレイルのリスク増加と関連している<sup>3)</sup>。高齢者の薬物有害事象は、アレルギー症状や薬剤性腎障害・肝障害としてよりも、抑うつ、ふらつき・転倒、記憶障害、せん妄、食欲低下、便秘および排尿障害・尿失禁などの老年症候群として現れることが多く、薬剤起因性老年症候群と呼ばれる<sup>4)</sup>。薬剤起因性老年症候群を放置すれば、フレイルを経て要支援・要介護の状態につながる<sup>4)</sup>。高齢者の薬物有害事象の減少が、フレイル予防および管理の戦略の1つとして考えられている<sup>5)</sup>。筋弛緩薬、睡眠薬、鎮痛薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬および全ての抗うつ薬などの中枢神経系作用薬の使用はフレイル発生リスクの増加に、逆にアンギオテンシン変換酵素阻害薬、メトホルミン、テストステロン使用はフレイル発生リスクの減少に関連している<sup>6)</sup>。

コレステロール生合成の律速酵素である3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA (HMG-CoA)還元酵素の阻害薬は、スタチンと総称され、血清低比重リポタンパク質 (Low Density Lipoprotein, LDL) コレステロール値を最も効果的に低下させる第一選択薬である。スタチン使用は身体的フレイルの発生リスクと関連していなかったと報告されている<sup>7-9)</sup>。しかし、各種スタチンを区別せずに一括してスタチンとして分析され、フレイルの精神心理的および社会的側面について評価されていない。このように、各種スタチン使用とフレイル3側面との関連性は十分に解明されていない。

そこで本研究は、薬局外来高齢患者における薬物療法とフレイルの関連性を明らかとするために、基本チェックリストを用いてフレイル3側面の状態を評価するとともに使用薬剤を調査し、それらの関連性について統計手法を用いて詳細に解析した。その結果、アトルバスタチン使用は抑うつ悪化を介してフレイル進行に関与している可能性が考えられたので、本誌で報告する。

## 方 法

### 1. 研究対象者の抽出

202X年9月1日～202X+1年10月15日の期間、平日の112日間について調査した。石川県金沢市、白山市、小松市にある薬局4店舗で、薬学部5年次生4名が調査を実施した。いずれの薬局店舗においても、近医からの処方箋応需率は80%を超えていた。薬局外来患者のうち65歳未満を除外した母集団3,258人から有意抽出し、文書配付と声掛けにより研究参加を呼びかけた。文書によりインフォームド・コンセントを受けた310名を研究対象者とした。65～74歳を前期高齢および75歳以上を後期高齢と区分した。

### 2. フレイル評価

図1は、基本チェックリストの質問事項、回答の2値変換法および各領域の評価基準を示している<sup>2)</sup>。対象者が回答する際、トレーニングを受けた薬学部5年次生が寄り添い、厚生労働省が示した「基本チェックリストの考え方」<sup>10)</sup>に基づき、質問内容の解釈ができるだけ統一できるように配慮した。

対象者を患者コードで区別し、質問への回答を2値変数化した。総合スコア(#1～25)、日常生活関連動作スコア(#1～5)、運動器の機能スコア(#6～10)、低栄養状態スコア(#11～12)、口腔機能スコア(#13～15)、閉じこもりスコア(#16～17)、認知機能スコア(#18～20)、抑うつ気分スコア(#21～25)の各種スコアを集計し、連続変数とした。既報の基準<sup>2)</sup>に従って、総合スコアが0～3点をロバスト、4～7点をプレフレイル、8点以上をフレイルと判定した。すなわち、フレイル状態は、各領域スコアを合計した総合スコアで評価される構造的因果モデル<sup>11)</sup>となっており、多項式で表すことができる。フレイル非該当/該当を2値変数化した。運動器の機能スコア3点以上を運動器機能低下、低栄養状態スコア2点以上を低栄養、口腔機能スコア2点以上を口腔機能低下、#16に該当を閉じこもり、認知機能スコア1点以上を認知機能低下、抑うつ気分スコア2点以上を抑うつと判定し、2値変数化した。

### 3. 使用薬剤調査

電子薬歴およびお薬手帳から過去8週間の併用薬を含めた内服薬や注射薬などの全身作用型の処方薬の使用状況を調査した。貼付薬、塗り薬、点眼薬、うがい薬を除いた。「今日の治療薬2024」(南江堂)を用いて、処方薬を薬効分類および薬効サブ分類で区別し、薬物一般名を参照した。薬物使用の有無を2値変数化した。アトルバスタチンの1日用量を0.5および10mgのように尺度を順序とした。

### 4. 統計解析

統計解析ソフトウェア IBM SPSS Statistics Standard

基本チェックリストと判定基準

No.	質問事項	回答		
1	バスや電車で1人で外出していますか	0. はい	1. いいえ	日常生活 関連動作
2	日用品の買い物をしていますか	0. はい	1. いいえ	
3	預貯金の出し入れをしていますか	0. はい	1. いいえ	
4	友人の家を訪ねていますか	0. はい	1. いいえ	
5	家族や友人の相談にのっていますか	0. はい	1. いいえ	
6	階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか	0. はい	1. いいえ	運動器の 機能 3項目以上 に該当
7	椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか	0. はい	1. いいえ	
8	15分くらい続けて歩いていますか	0. はい	1. いいえ	
9	この1年間に転んだことがありますか	1. はい	0. いいえ	
10	転倒に対する不安は大きいですか	1. はい	0. いいえ	低栄養状態 2項目に該当
11	6カ月間で2~3kg以上の体重減少がありましたか	1. はい	0. いいえ	
12	身長 cm, 体重 kg (BMI= ) (注)	1. はい	0. いいえ	口腔機能 2項目以上に 該当
13	半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか	1. はい	0. いいえ	
14	お茶や汁物等でむせることがありますか	1. はい	0. いいえ	
15	口の渇きが気になりますか	1. はい	0. いいえ	閉じこもり
16	週に1回以上は外出していますか	0. はい	1. いいえ	
17	昨年と比べて外出の回数が減っていますか	1. はい	0. いいえ	認知機能 1項目以上に 該当
18	周りの人から「いつも同じことを聞く」などの物忘れがあると言われますか	1. はい	0. いいえ	
19	自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか	0. はい	1. いいえ	
20	今日が何月何日かわからない時がありますか	1. はい	0. いいえ	抑うつ気分 2項目以上に 該当
21	(ここ2週間) 毎日の生活に充実感がない	1. はい	0. いいえ	
22	(ここ2週間) これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	1. はい	0. いいえ	
23	(ここ2週間) 以前は楽にできていたことが今ではおっくうに感じられる	1. はい	0. いいえ	
24	(ここ2週間) 自分が役に立つ人間だと思えない	1. はい	0. いいえ	
25	(ここ2週間) わけもなく疲れたような感じがする	1. はい	0. いいえ	

(注) BMI=体重(kg)÷(身長(m))<sup>2</sup>が18.5未満の場合に該当とする。

図1 基本チェックリストと判定基準

version 29を用いた。有意確率(p値)が0.05以下のとき有意差があると認めた。性別・年齢調整下での二項ロジスティック回帰分析により、目的変数に対する説明変数の調整後オッズ比(adjusted Odds Ratio, aOR)、その95%信頼区間(Confidence Interval, CI)およびp値を求めた。多変量一般線形モデルで分析し、目的変数に対する説明変数の推定周辺(Estimated Marginal, EM)平均値の差、その95%CI、貢献度の指標となるF値およびp値を求めた。線形重回帰分析を行い、目的変数に対する説明変数の標準化係数βおよび決定係数(R<sup>2</sup>)、並びに多重共線性を診断するための分散拡大係数(Variance Inflation Factor, VIF)を求めた。クロス集計後、割合をカイ2乗検定で比較した。標本数(n)が5以上のときPearsonのカイ2乗検定によるp値、5未満のときFisherの正確確率検定による正確なp値(両側)を

参照した。2群間の平均値をStudent t検定により比較した。3群間の平均値または比率を比較するとき、一元配置分散分析(ANOVA)で群間に有意差が認められ、Levene検定で有意差がないことからデータが等分散であると判断されたとき、Tukey HSD検定による群間のp値を参照した。

アトルバスタチン使用と抑うつとの因果関係を統計的に推論するために、交絡因子調整を行った<sup>11)</sup>。高齢者うつ病の危険因子として、年齢、女性、脳血管疾患、糖尿病および甲状腺疾患などが知られている<sup>12)</sup>。スタチン系薬物とうつ発症との関連についてロジスティック回帰分析を行った報告では、調整のために慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)、冠動脈性心疾患の入院歴などを交絡因子として用いていた<sup>13)</sup>。「うつ病治療ガイドライン—高齢者のうつ病治療

ガイドライン<sup>14)</sup>には、高齢者うつ治療に抗精神病薬・抗うつ薬、ベンゾジアゼピン受容体作動薬および他の不眠症治療薬などが使用されることが記されている。本研究では、疾患名に代えて、疾患治療に用いる糖尿病治療薬、甲状腺疾患治療薬、抗血栓薬、狭心症治療薬、気管支喘息治療薬・COPD治療薬、抗精神病薬・抗うつ薬、および抗不安薬・睡眠薬の使用を可能性のある交絡因子として調整に用いた。

アトルバスタチン使用によるフレイル進行の因果関係に抑うつが中間因子<sup>11)</sup>として媒介するか否かを検証した。二項ロジスティック回帰分析で目的変数にフレイル、説明変数に抑うつが存在下または非存在下で性別、年齢、アトルバスタチン、並びにアトルバスタチン使用と抑うつとの因果関係において交絡因子と判明した抗血栓薬および抗不安薬・睡眠薬を強制投入した。

## 5. 倫理的配慮

本研究計画は、北陸大学人を対象とする研究倫理審査委員会による審査を受け、機関長の承認（受付番号2023-9）を得て実施された。

## 結 果

### 1. 対象者の基本属性

対象者310名は、女性66.5%、男性33.5%、75~79歳が最も多く、年齢の平均値および標準偏差は76.8 ± 5.7、前期高齢者32.6%および後期高齢者67.4%であった。母集団3,258名は、女性64.5%、男性35.2%、年齢の平均値と標準偏差は77.3 ± 6.8、前期高齢者35.9%および後期高齢者64.1%であった。母集団と対象者の間で、男女比および高齢者区分割合をカイ2乗検定、並びに年齢の平均値をStudent *t*検定で比較すると、いずれも有意差はなかった。よって、性別および年齢に関して、対象者は母集団から偏りなく抽出されたといえる。

薬効サブ分類別ではスタチン系薬物使用者が310名中113名と2番目に多かった。ロスバスタチン使用者38名、アトルバスタチン31名（女性25名、男性6名）、プラバスタチン22名、ピタバスタチン19名、シンバスタチン2名およびフルバスタチン1名であった。

全体でのフレイル状態別の該当率は、ロバスト37.0%、プレフレイル33.9%およびフレイル29.0%であった。女性のフレイル該当率は28.2%で、男性30.8%との間で有意差はなかった。後期高齢者のフレイル該当率は33.5%で、前期高齢者19.8%に比べて1.7倍有意 ( $p < 0.05$ ) に高かった。

### 2. アトルバスタチン使用と抑うつおよびフレイル状態

フレイル状態別、基本チェックリストの6領域別および25質問事項別に、アトルバスタチン使用群と非使用群に分けてクロス集計を行い該当率または有訴率を比較した（表1）。フレイル該当率は使用群45.2%で、非使

用群27.2%に比べて1.7倍有意 ( $p < 0.05$ ) に高かった。また、使用群では、ロバスト22.6%、プレフレイル32.3%およびフレイル45.2%のように、フレイルが進行した患者が漸増していた。抑うつ該当率は使用群61.3%で、非使用群36.2%に比べて1.7倍有意 ( $p < 0.01$ ) に高かった。「#22.（ここ2週間）これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった」の有訴率は使用群41.9%で、非使用群11.8%に比べて3.6倍有意 ( $p < 0.001$ ) に高かった。「#23.（ここ2週間）以前は楽にできていたことが今ではおっくうに感じられる」の有訴率は使用群61.3%で、非使用群41.2%に比べて1.5倍有意 ( $p < 0.05$ ) に高かった。「#24.（ここ2週間）自分が役に立つ人間だと思えない」の有訴率は使用群38.7%で、非使用群19.7%に比べて2.0倍有意 ( $p < 0.05$ ) に高かった。その他の5領域および22質問事項では、有意差はなかった。よって、アトルバスタチン使用はフレイル進行および抑うつ悪化と強く関連していることが示された。

二項ロジスティック回帰モデルを用いて、抑うつおよびフレイルに対する性別、年齢および各種スタチンの個別使用との関連について分析した（表2）。年齢は抑うつおよびフレイルに有意に関連するが、性別は関連しなかった。アトルバスタチン使用は抑うつ（aOR 2.74, 95% CI 1.24~6.02,  $p < 0.05$ ）およびフレイル（aOR 2.40, 95% CI 1.07~5.41,  $p < 0.05$ ）と有意に関連していた。スタチン、並びにピタバスタチン、ロスバスタチンおよびプラバスタチンの個別使用と抑うつまたはフレイルとの間に有意な関連性は認められなかった。よって、アトルバスタチン使用はフレイルおよび各機能低下のうち抑うつにのみ（表1）、かつスタチンの中でフレイルおよび抑うつに関連するものはアトルバスタチンのみ（表2）であったことから、アトルバスタチン使用とフレイルおよび抑うつとの間に相互的な特異性があるように見えた。

アトルバスタチン用量依存的な変化について検討した（表3）。総合スコアは、アトルバスタチン0mgのとき5.16 ± 3.53, 5mgのとき6.90 ± 3.03, 10mgのとき7.19 ± 4.99 ( $p < 0.05$ ) であった。抑うつ気分スコアは、0mgのとき1.25 ± 1.34, 5mgのとき2.30 ± 1.77 ( $p < 0.05$ ), 10mgのとき2.10 ± 1.61 ( $p < 0.05$ ) であった。その他のスコアで有意な差は認められなかった。フレイル該当率は、0mgのとき27.2%, 5mgのとき30.0%, 10mgのとき52.4% ( $p < 0.05$ ) であった。よって、アトルバスタチン用量依存的に、総合スコア、抑うつ気分スコアおよびフレイル該当率が有意に高いことが示された。

抑うつとフレイルの混合状態別に、各種スタチンを区別して使用者割合を分析した（図2A）。アトルバスタ

表1 アトルバスタチン使用の有無によるフレイル状態、領域別該当率および質問事項別有訴率の相違、並びに性別、抗精神病薬・抗うつ薬および抗不安薬・睡眠薬使用で層化した抑うつ非該当率/該当率の相違

		該当回答	アトルバスタチン				
			非使用群 (n = 279)		使用群 (n = 31)		
フレイル状態	ロバスト	該当	108	38.7%	7	22.6%	
	プレフレイル	該当	95	34.1%	10	32.3%	
	フレイル	該当	76	27.2%	14	45.2%*	
領域	運動器機能低下	該当	71	25.4%	9	29.0%	
	低栄養	該当	4	1.4%	2	6.5%	
	口腔機能低下	該当	61	21.9%	11	35.5%	
	閉じこもり	該当	30	10.8%	6	19.4%	
	認知機能低下	該当	83	29.7%	11	35.5%	
	抑うつ	該当	101	36.2%	19	61.3%*	
日常生活関連動作	#1. バスや電車で1人で外出していますか	いいえ	27	9.7%	2	6.5%	
	#2. 日用品の買い物をしていますか	いいえ	18	6.5%	2	6.5%	
	#3. 預貯金の出し入れをしていますか	いいえ	23	8.2%	5	16.1%	
	#4. 友人の家を訪ねていますか	いいえ	65	23.3%	8	25.8%	
	#5. 家族や友人の相談にのっていますか	いいえ	33	11.8%	7	22.6%	
運動器の機能	#6. 階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか	いいえ	153	54.8%	18	58.1%	
	#7. 椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか	いいえ	70	25.1%	7	22.6%	
	#8. 15分くらい続けて歩いていますか	いいえ	40	14.3%	7	22.6%	
	#9. この1年間に転んだことがありますか	はい	62	22.2%	9	29.0%	
低栄養状態	#10. 転倒に対する不安は大きいですか	はい	130	46.6%	20	64.5%	
	#11. 6カ月間で2~3kg以上の体重減少がありましたか	はい	44	15.8%	6	19.4%	
口腔機能	#12. 身長 cm, 体重 kg (BMI = ) (注)	はい	30	10.8%	2	6.5%	
	#13. 半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか	はい	62	22.2%	11	35.5%	
閉じこもり	#14. お茶や汁物等でむせることがありますか	はい	79	28.3%	13	41.9%	
	#15. 口の渇きが気になりますか	はい	77	27.6%	9	29.0%	
	#16. 週に1回以上は外出していますか	いいえ	9	3.2%	2	6.5%	
認知機能	#17. 昨年と比べて外出の回数が減っていますか	はい	64	22.9%	11	35.5%	
	#18. 周りの人から「いつも同じことを聞く」などの物忘れがあると云われますか	はい	48	17.2%	4	12.9%	
抑うつ気分	#19. 自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか	いいえ	11	3.9%	3	9.7%	
	#20. 今日が何月何日かわからない時がありますか	はい	48	17.2%	7	22.6%	
	#21. (ここ2週間) 毎日の生活に充実感がない	はい	50	17.9%	10	32.3%	
	#22. (ここ2週間) これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	はい	33	11.8%	13	41.9% <sup>††</sup>	
性別	男性	抑うつ	非該当	63	64.3%	3	50.0%
		抑うつ	該当	35	35.7%	3	50.0%
	女性	抑うつ	非該当	115	63.5%*	9	36.0%
抑うつ		該当	66	36.5%	16	64.0%*	
抗精神病薬・ 抗うつ薬	非使用群	抑うつ	該当	98	36.3%	18	60.0%*
	使用群	抑うつ	該当	3	33.3%	1	100.0%
抗不安薬・睡眠薬	非使用群	抑うつ	該当	74	32.6%	13	56.5%*
	使用群	抑うつ	該当	27	51.9%	6	75.0%

(注) BMI = 体重(kg) ÷ (身長(m))<sup>2</sup> が 18.5 未満の場合に該当(はい)とする。310 症例のフレイル状態、各領域該当率、質問項目別有訴率、並びに性別、抗精神病薬・抗うつ薬および抗不安薬・睡眠薬で層化した抑うつ非該当率/該当率について、アトルバスタチン非使用群と使用群に分け、クロス集計を行った。データは、その n と割合を示している。カイ 2 乗検定で割合を比較した。N が 5 以上のとき Pearson のカイ 2 乗検定による p 値、5 未満のとき Fisher の正確確率検定による正確な p 値を参照した。  
\*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01; ††, p < 0.001.

表2 抑うつまたはフレイルと各種スタチン使用との関連

目的変数	該当者数	説明変数	N	OR	95% CI	p 値
抑うつ	120	女性	206	1.10	0.67 ~ 1.82	0.707
		年齢		1.05	1.01 ~ 1.10	0.020
		アトルバスタチン	31	2.74	1.24 ~ 6.02	0.012
		ピタバスタチン	19	0.40	0.13 ~ 1.27	0.119
		ロスバスタチン	38	1.33	0.65 ~ 2.73	0.430
		プラバスタチン	22	0.91	0.36 ~ 2.28	0.837
抑うつ	120	女性	206	1.15	0.70 ~ 1.89	0.580
		年齢		1.04	1.00 ~ 1.09	0.046
		スタチン	113	1.39	0.86 ~ 2.25	0.174
フレイル	90	女性	206	0.86	0.50 ~ 1.49	0.594
		年齢		1.12	1.06 ~ 1.17	< 0.001
		アトルバスタチン	31	2.40	1.07 ~ 5.41	0.035
		ピタバスタチン	19	0.37	0.10 ~ 1.37	0.138
		ロスバスタチン	38	1.46	0.66 ~ 3.23	0.345
		プラバスタチン	22	1.11	0.42 ~ 2.92	0.835
フレイル	90	女性	206	0.91	0.53 ~ 1.56	0.734
		年齢		1.11	1.06 ~ 1.16	< 0.001
		スタチン	113	1.29	0.76 ~ 2.17	0.347

310 症例について二項ロジスティック回帰分析を行った。目的変数に抑うつまたはフレイル、説明変数に女性、年齢、アトルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン使用を強制投入した。これとは別に、目的変数に抑うつまたはフレイル、説明変数に女性、年齢、各種スタチン使用を一括したスタチン使用を強制投入した。データは、該当者数、使用者数、OR、95% CI および p 値を示している。シンバスタチンおよびフルバスタチン使用者は各々 2 および 1 名であったので、これらを説明変数に加えなかった。

チン使用者割合は抑うつ該当・フレイル群 16.5% (79 名中 13 名) で、抑うつ非該当・ロバスト群 5.4% (112 名中 6 名) に比べて 3.1 倍有意 ( $p < 0.05$ ) に高かった。その他のスタチン使用者割合に有意差はなかった。

アトルバスタチン使用と抑うつ悪化との間に性差があるか検討した。年齢調整下でのロジスティック回帰分析は、女性ではアトルバスタチン使用は抑うつ (aOR 3.18, 95% CI 1.31~7.79,  $p < 0.05$ ) と有意に関連したが、男性では関連しなかった (aOR 1.80, 95% CI 0.35~9.40,  $p = 0.486$ )。抑うつ該当の女性では、アトルバスタチン使用者割合は 64.0% (25 名中 16 名) で、非使用者 36.5% (181 名中 66 名) に比べて 1.8 倍有意 ( $p < 0.01$ ) に高かった (表 1)。男性では有意差はなかった。よって、女性においてのみアトルバスタチン使用群で抑うつが悪化していることが示された。

抗精神病薬・抗うつ薬非使用者、並びに抗不安薬・睡眠薬非使用者の中で、アトルバスタチン使用群の抑うつ該当率は、アトルバスタチン非使用群に比べていずれも 1.7 倍有意 ( $p < 0.05$ ) に高かった (表 1)。よって、抗精神病薬・抗うつ薬使用、並びに抗不安薬・睡眠薬使用の影響を受けずにアトルバスタチン使用群では抑うつが

悪化していること、アトルバスタチン使用に関連した抑うつは薬物療法を必要としない軽度な状態であることが示された。

### 3. 統計的因果推論

うつがフレイル発症の危険因子であり、かつフレイル発症を予測できる因子の 1 つでもある<sup>15)</sup>。そこで、アトルバスタチン使用により抑うつが悪化し、その抑うつ悪化がフレイル進行の中間因子として働くといった一連の仮説を立て、これを検証するために統計的に因果媒介関係を推論した<sup>11)</sup>。

はじめに、多変量一般線形モデルで分析することにより、アトルバスタチン使用群におけるフレイル進行および各種機能低下の程度を各々総合スコアおよび各種スコアの EM 平均値の差として表した (表 3)。アトルバスタチン使用群における総合スコア EM 平均値の差が 1.942 ポイント (95% CI 0.638~3.245,  $p < 0.005$ ) および抑うつ気分スコア EM 平均値の差が 0.915 ポイント (95% CI 0.404~1.426,  $p < 0.001$ ) 有意に増加していた。総合スコア増加に対する抑うつ気分スコア増加の寄与率は 47.1% と最も大きかった。全ての各種スコアにおける EM 平均値の差の合計は、総合スコアのそれに余りなく

表3 アトルバスタチン用量依存性, 並びに多変量一般線形モデルおよび線形重回帰モデルの分析

各種スコア フレイル状態	アトルバスタチン用量依存性 <sup>a)</sup>			アトルバスタチン使用群						
	0mg (n = 279)	5mg (n = 10)	10mg (n = 21)	EM 平均 値の差 <sup>c)</sup>	95% CI <sup>c)</sup>	F 値 <sup>c)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>	標準化 係数 $\beta$ <sup>d)</sup>	VIF <sup>d)</sup>	R <sup>2</sup> <sup>d)</sup>
総合スコア	5.16±3.53	6.90±3.03	7.19±4.99*	1.942	0.638 ~ 3.245	8.56	0.004			
日常生活関連動作スコア	0.59±0.94	0.30±0.48	1.00±1.61	0.223	-0.130 ~ 0.576	1.54	0.215	0.314	3.05	0.070
運動器の機能スコア	1.63±1.32	2.00±1.15	1.95±1.53	0.262	-0.222 ~ 0.747	1.13	0.288	0.319	2.53	0.555
低栄養状態スコア	0.27±0.47	0.20±0.42	0.29±0.64	-0.018	-0.199 ~ 0.163	0.04	0.844	0.131	1.39	0.019
口腔機能スコア	0.78±0.90	1.20±0.79	1.00±1.05	0.305	-0.027 ~ 0.638	3.26	0.072	0.219	1.94	0.021
閉じこもりスコア	0.26±0.46	0.50±0.53	0.38±0.59	0.153	-0.019 ~ 0.326	3.07	0.081	0.128	1.50	0.009
認知機能スコア	0.38±0.67	0.40±0.52	0.48±0.81	0.101	-0.148 ~ 0.350	0.64	0.426	0.164	2.51	0.011
抑うつ気分スコア	1.25±1.34	2.30±1.77*	2.10±1.61*	0.915	0.404 ~ 1.426	12.42	<0.001	0.372	1.97	0.174
ロバスト <sup>b)</sup>	108 (38.7%)	1 (10.0%)	6 (28.6%)	-0.170	-0.009 ~ 0.348	3.50	0.062			
プレフレイル <sup>b)</sup>	95 (34.1%)	6 (60.0%)	4 (19.0%)	-0.013	-0.191 ~ 0.164	0.02	0.883			
フレイル <sup>b)</sup>	76 (27.2%)	3 (30.0%)	11 (52.4%)*	0.183	0.019 ~ 0.347	4.82	0.029			

<sup>a)</sup> 310 症例について, ANOVA とその後の検定により, アトルバスタチン用量別の各種スコアの平均値を比較した. データは, 平均値と標準偏差を示している. ANOVA で, 総合スコアのグループ間に  $p = 0.020$ , および抑うつ気分スコアのグループ間に  $p = 0.002$  のように有意差があった. Levene 検定で総合スコアの  $p = 0.101$  および抑うつ気分スコアの  $p = 0.126$  であったことから, 両データは等分散であると判断した. アトルバスタチン 0mg を対照として, Tukey HSD 検定の  $p$  値を参照した. \*,  $p < 0.05$ .

<sup>b)</sup> 310 症例について, ANOVA とその後の検定により, アトルバスタチン用量別にフレイル状態の比率を比較した. データは, 人数と割合を示している. ANOVA で, フレイルのグループ間に  $p = 0.0499$  のように有意差があった. Levene 検定でフレイルの  $p = 0.069$  であったことから, データは等分散であると判断した. アトルバスタチン 0mg を対照として, Tukey HSD 検定の  $p$  値を参照した. \*,  $p < 0.05$ .

<sup>c)</sup> 310 症例について, 多変量一般線形モデルで分析した. 従属変数に総合スコア, 日常生活関連動作スコア, 運動器の機能スコア, 低栄養状態スコア, 口腔機能スコア, 閉じこもりスコア, 認知機能スコアおよび抑うつ気分スコア, またはロバスト, プレフレイルおよびフレイルを設定, 固定変数にアトルバスタチン使用, 共変量に女性, 年齢を強制投入した. データは, 性別および年齢を省き, アトルバスタチン使用群の EM 平均値から非使用群のそれを引いた EM 平均値の差, その 95% CI, F 値および  $p$  値を示している. 共変量の性別は 0.66, 年齢は 76.84 の値を基に評価されている.

<sup>d)</sup> 310 症例について, 線形重回帰分析を行った. 選択変数にアトルバスタチン使用, 従属変数に総合スコアを設定, 共変量のブロック 1 に女性および年齢を強制投入, 並びにブロック 2 に日常生活関連動作スコア, 運動器の機能スコア, 低栄養状態スコア, 口腔機能スコア, 閉じこもりスコア, 認知機能スコアおよび抑うつ気分スコアをステップワイズ法にて投入した. データは, 性別および年齢を省き, 各種スコアの標準化係数  $\beta$ , VIF および  $R^2$  を示している. 共変量として性別は 0.66, 年齢は 76.84 の値を基に評価されている.

一致している. アトルバスタチン使用の抑うつ気分スコア増加への貢献度を示す F 値は 12.42, その傾きである標準化係数  $\beta$  は 0.372 と, いずれも各種スコア内で有意 ( $p < 0.001$ ) に最も大きかった. その説明力を示す  $R^2$  は 0.174 と 2 番目に高かった. 抑うつ気分スコア単独で分析すると, その  $R^2$  は 0.492 となる. よって, アトルバスタチン使用群において, フレイル進行の主要因は抑うつ悪化であることが示されるとともに, 抑うつ悪化に伴いフレイルが進行していたこともよく説明できる.

次に, アトルバスタチン使用と抑うつとの因果関係を推論するために, 交絡因子調整を行った (表 4). 性別および年齢の他に, 可能性のある交絡因子である糖尿病治療薬, 甲状腺疾患治療薬, 抗血栓薬, 狭心症治療薬, 気管支喘息治療薬・COPD 治療薬, 抗精神病薬・抗うつ薬および抗不安薬・睡眠薬の影響を調整しても, アトルバスタチン使用は抑うつ (OR 2.72, 95% CI 1.23~6.00,  $p < 0.05$ ) と有意に関連していた. 抗不安薬・睡眠薬の

使用も, 抑うつと有意に関連していた.

さらに, アトルバスタチン使用とフレイルの因果関係において抑うつが中間因子であるか否かを検証した (表 4). 目的変数をフレイルとして, 説明変数に抑うつを加えずに前述と同じ因子で調整したとき, アトルバスタチン使用はフレイル (OR 2.35, 95% CI 1.04~5.30,  $p < 0.05$ ) と有意に関連していた. 抗血栓薬および抗不安薬・睡眠薬使用も有意に関連していた. 一方, 説明変数に抑うつを加えると, 抑うつはフレイル (OR 33.69, 95% CI 15.24~74.48,  $p < 0.001$ ) と有意に関連していたが, アトルバスタチン, 抗血栓薬および抗不安薬・睡眠薬の使用のいずれにおいてもフレイルとの有意な関連は失われた.

これらの結果より, (1) アトルバスタチン使用が曝露で抑うつまたはフレイルをアウトカムとする因果関係において, 抗血栓薬および抗不安薬・睡眠薬の使用は交絡因子であること; (2) アトルバスタチン使用が曝露でフ

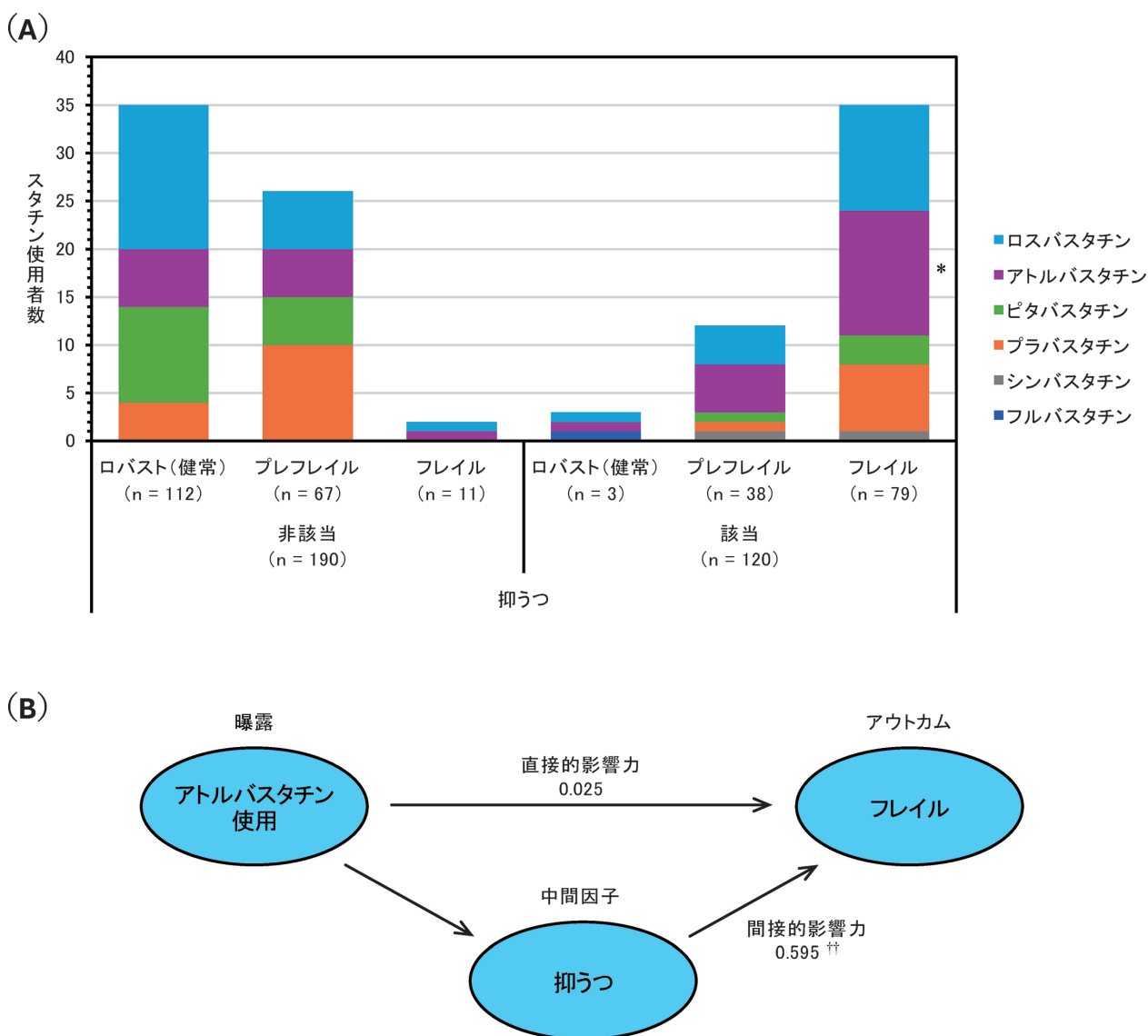


図2 抑うつおよびフレイル状態別スタチン使用者数のヒストグラム，並びに因果媒介推論を表す有向非巡回グラフ

(A) 全スタチン使用者 113 名，すなわちロスバスタチン使用者 38 名（水色），アトルバスタチン 31 名（紫），ピタバスタチン 19 名（緑），プラバスタチン 22 名（橙），シンバスタチン 2 名（灰）およびフルバスタチン 1 名（青）を抑うつ状態別，さらにフレイル状態別に分け人数をヒストグラムで示した．クロス集計を行い，カイ 2 乗検定により比率を比較した． $N$  が 5 未満のデータも含むので，Fisher の正確確率検定による正確な  $p$  値を参照した．抑うつ非該当・ロバスト群を対照：\*， $p < 0.05$ ．(B) アトルバスタチン使用を曝露，フレイルをアウトカムとした因果関係における中間因子である抑うつの位置付けを有向非巡回グラフで示した．曝露であるアトルバスタチン使用による直接的な影響力，および中間因子である抑うつの間接的な影響力を表 4 で示した標準化係数  $\beta$  で表した． $\dagger\dagger$ ， $p < 0.001$ ．

レイルをアウトカムとする因果関係において，抑うつは中間因子であることが示された．交絡因子を除いて因果媒介関係を有向非巡回グラフ<sup>16)</sup>として図 2B に示した．これに，影響力として表 4 に示した標準化係数  $\beta$  を付すと，アトルバスタチン使用によるフレイル進行に対する直接的影響力 (0.025) は，中間因子である抑うつを介した間接的影響力 (0.595) の 24 分の 1 とかなり小さいことが分かった．

### 考 察

本研究対象者のフレイル該当率は，全体で 29.0%，前

期高齢者 19.8%，後期高齢者 33.5%であった．2019 年から 2021 年の期間，整形外科医院のリハビリテーション外来患者における基本チェックリストを用いて評価したフレイル該当率は全体で 31.1%，前期高齢者 22.2%，後期高齢者 41.7%であったと報告されている<sup>17)</sup>．本研究においても年齢が上がるとフレイルになりやすいことが示されており，これは臨床的な既知の事実と一致しているので，一貫性のある結果が得られたと判断できる．

本研究結果は，(1) アトルバスタチン使用が抑うつ悪化およびフレイル進行に強く関連していること；(2) アトルバスタチン使用と抑うつの関連に相互的な特異性が

表4 アトルバスタチン使用と抑うつまたはフレイルとの関係における交絡因子調整, アトルバスタチン使用とフレイルとの関係における中間因子の検証

目的変数	説明変数	N	OR <sup>a)</sup>	95% CI <sup>a)</sup>	p 値 <sup>a)</sup>	標準化係数 $\beta$ <sup>b)</sup>
抑うつ	女性	206	1.38	0.81 ~ 2.34	0.238	0.067
	年齢		1.03	0.98 ~ 1.07	0.266	0.063
	アトルバスタチン	31	2.72	1.23 ~ 6.00	0.013	0.142
	糖尿病治療薬	57	1.87	1.00 ~ 3.49	0.051	0.110
	甲状腺疾患治療薬	11	1.47	0.40 ~ 5.36	0.563	0.033
	抗血栓薬	46	1.90	0.95 ~ 3.80	0.070	0.108
	狭心症治療薬	5	0.66	0.08 ~ 5.26	0.698	-0.021
	気管支喘息治療薬・COPD 治療薬	12	2.66	0.77 ~ 9.16	0.121	0.088
	抗精神病薬・抗うつ薬	10	0.75	0.18 ~ 3.11	0.691	-0.025
	抗不安薬・睡眠薬	60	2.23	1.22 ~ 4.07	0.009	0.147
フレイル	女性	206	1.13	0.63 ~ 2.01	0.682	0.025
	年齢		1.09	1.04 ~ 1.15	< 0.001	0.196
	アトルバスタチン	31	2.35	1.04 ~ 5.30	0.040	0.109
	糖尿病治療薬	57	1.84	0.95 ~ 3.57	0.069	0.103
	甲状腺疾患治療薬	11	0.84	0.21 ~ 3.35	0.809	-0.018
	抗血栓薬	46	2.49	1.22 ~ 5.11	0.013	0.147
	狭心症治療薬	5	0.26	0.02 ~ 3.37	0.303	-0.051
	気管支喘息治療薬・COPD 治療薬	12	2.69	0.75 ~ 9.67	0.129	0.083
	抗精神病薬・抗うつ薬	10	0.89	0.20 ~ 3.96	0.875	-0.009
	抗不安薬・睡眠薬	60	2.48	1.32 ~ 4.66	0.005	0.158
フレイル	女性	206	0.79	0.37 ~ 1.67	0.533	-0.015
	年齢		1.12	1.05 ~ 1.20	< 0.001	0.158
	アトルバスタチン	31	1.34	0.47 ~ 3.85	0.583	0.025
	糖尿病治療薬	57	1.28	0.53 ~ 3.10	0.587	0.037
	甲状腺疾患治療薬	11	0.52	0.10 ~ 2.75	0.437	-0.038
	抗血栓薬	46	2.18	0.81 ~ 5.86	0.121	0.083
	狭心症治療薬	5	0.24	0.01 ~ 4.15	0.328	-0.038
	気管支喘息治療薬・COPD 治療薬	12	1.91	0.38 ~ 9.58	0.430	0.031
	抗精神病薬・抗うつ薬	10	1.03	0.09 ~ 11.82	0.979	0.006
	抗不安薬・睡眠薬	60	1.91	0.83 ~ 4.39	0.130	0.071
抑うつ		120	33.69	15.24 ~ 74.48	< 0.001	0.595

a) 310 症例について二項ロジスティック回帰分析を行った。目的変数に抑うつを設定し、説明変数に女性、年齢、アトルバスタチン、糖尿病治療薬、甲状腺疾患治療薬、抗血栓薬、狭心症治療薬、気管支喘息治療薬・COPD 治療薬、抗精神病薬・抗うつ薬および抗不安薬・睡眠薬使用を強制投入した。これとは別に、目的変数にフレイルを設定し、説明変数に抑うつが存在下または非存在下で女性、年齢、アトルバスタチン、糖尿病治療薬、甲状腺疾患治療薬、抗血栓薬、狭心症治療薬、気管支喘息治療薬・COPD 治療薬、抗精神病薬・抗うつ薬および抗不安薬・睡眠薬使用を強制投入した。データは、OR、95% CI および p 値を示している。

b) 310 症例について線形重回帰分析を行った。目的変数に抑うつを設定し、説明変数に女性、年齢、アトルバスタチン、糖尿病治療薬、甲状腺疾患治療薬、抗血栓薬、狭心症治療薬、気管支喘息治療薬・COPD 治療薬、抗精神病薬・抗うつ薬および抗不安薬・睡眠薬使用を強制投入した。これとは別に、目的変数にフレイルを設定し、説明変数に抑うつが存在下または非存在下で女性、年齢、アトルバスタチン、糖尿病治療薬、甲状腺疾患治療薬、抗血栓薬、狭心症治療薬、気管支喘息治療薬・COPD 治療薬、抗精神病薬・抗うつ薬および抗不安薬・睡眠薬使用を強制投入した。データは、標準化係数  $\beta$  を示している。

あること；(3) アトルバスタチン用量依存的に総合スコア、抑うつ気分スコアおよびフレイル該当率が増加すること；(4) 抗精神病薬・抗うつ薬使用、並びに抗不安薬・睡眠薬使用の影響を受けずに、アトルバスタチン使用群で抑うつが悪化していること；(5) アトルバスタチン使用群において、フレイル進行の主な要因は抑うつ悪化であり、抑うつ悪化に伴いフレイルが進行していたこともよく説明できることを示している。フレイルを有する高齢者は、健常な高齢者と比較して、うつ有症率が高いことが知られている<sup>18)</sup>。よって、これらの結果の全ては、アトルバスタチン使用群では抑うつ悪化に伴いフレイルが進行しやすいことを示唆している。

2021年までのスタチン系薬物のうつ病に及ぼす影響に関するDe Giorgiらのシステムチック・レビューが参考となる<sup>19)</sup>。Redlichらによるスウェーデンのコホート研究では、アトルバスタチン使用はうつ病発症リスク(OR 1.11, 95% CI 1.01~1.22,  $p < 0.05$ )の増加と関連していた<sup>13)</sup>。さらに、海外におけるアトルバスタチン使用に関連したうつ発症の症例シリーズの報告もある<sup>20,21)</sup>。日本においてもアトルバスタチン使用により全身の筋肉痛、倦怠感、かゆみ、うつ症状、不眠の副作用症状が現れ、アトルバスタチン使用を中止すると全ての副作用症状が改善された1症例記録が公開されている<sup>22)</sup>。日本のアトルバスタチンカルシウム水和物の添付文書には、その他の副作用欄に頻度不明で抑うつが記載されている。加えて、性腺切除雄性マウスのうつ病の程度がアトルバスタチン投与により2倍に増強される<sup>23)</sup>。上述のように、1つのコホート研究および2つの海外症例シリーズ研究、1つの国内症例報告、並びに国内添付文書、さらに動物実験による証拠もあることから、アトルバスタチン使用と抑うつ悪化の因果関係を肯定する判断を行った。

スタチンによるうつ病の発症機序として、テストステロン合成低下を介してうつに至るという仮説がある<sup>24)</sup>。アトルバスタチン使用による血清テストステロン値の低下は女性にのみ認められる<sup>25)</sup>。女性の抑うつ患者の血清テストステロン値は健常女性のそれよりも低く、テストステロンは不安やうつ病に対する保護効果をもたらす<sup>25)</sup>。テストステロン補充療法は、身体的および精神的フレイルリスクの減少と関連する<sup>6)</sup>。本研究では、アトルバスタチン使用女性にのみ有意な抑うつ悪化が認められる。よって、アトルバスタチン使用女性における抑うつ悪化のメカニズムに、血中テストステロン値の低下が関与している可能性が考えられる。加えて、血清高比重リポタンパク質(High Density Lipoprotein, HDL)コレステロール低値は、うつ病発症およびフレイル進行のリスク増加と関連している<sup>26,27)</sup>。アトルバスタチンのHDLコレステロール上昇作用は他のスタチンよりもか

なり弱く、むしろアトルバスタチン用量依存的に逆に低下する<sup>28)</sup>。他のスタチンにはないアトルバスタチンに特有なHDLコレステロール値に及ぼす作用が、抑うつ悪化の機序に関与する可能性も考えられる。

統計的因果媒介推論により、(1) 抗血栓薬および抗不安薬・睡眠薬の使用は、アトルバスタチン使用による抑うつ悪化またはフレイル進行の因果関係のいずれにおいても交絡因子であったこと；(2) 抑うつは、アトルバスタチン使用によるフレイル進行の因果関係において中間因子であったこと；(3) フレイル進行に及ぼすアトルバスタチン使用の影響力のうち、大部分は中間因子である抑うつを介した間接的な影響によるもので、直接的影響力は間接的影響力の24分の1であったことを示している。よって、これらの結果は、アトルバスタチン使用による抑うつを改善することが、フレイル進行の抑止に最も効果的であることを示唆している。

スタチン使用とフレイルの関連性についてのいくつかの先行研究結果があり、それらと本研究結果を比較する。Gnjidicらのコホート研究では、うつ病および身体的フレイル発症リスクのいずれにおいても、スタチン使用の有無による有意な差はなかった<sup>8)</sup>。Luotolaらのコホート研究では、スタチン使用者と非使用者の間で身体的フレイル該当率に違いがなかった<sup>9)</sup>。LaCroixらのコホート研究では、スタンダードスタチンの使用は、その使用期間の長さ按比例して身体的フレイル発症リスクの低下と関連していた<sup>7)</sup>。本研究結果は、上述の先行研究結果とも矛盾しない。各種スタチンを区別して、ストロングスタチンであるアトルバスタチン使用と精神心理的フレイルとの関連性を分析した文献は他に見当たらない。よって、本研究が初めて、アトルバスタチン使用による抑うつ悪化を介したフレイル進行を示唆するものとなる。

最後に、唾液中テストステロン濃度と血清中テストステロン濃度との相関性は高い<sup>29)</sup>。アトルバスタチン使用による抑うつ悪化の薬理学的メカニズムを探るために、薬局でも容易に採取できる唾液中のテストステロン濃度を測定することが一助となるであろう。横断研究では、異なる時点のデータがないため、曝露と結果のどちらが先に起こったのかが分からず、関連は示せても因果関係を断定できない。今後、曝露時間を加味した症例対象研究またはコホート研究などの縦断研究が必要となる。フレイル高齢者の抑うつ症状の調節因子に、貧血、サルコペニア、骨粗鬆症、転倒、BMI低値、抗うつ薬使用、認知機能障害、認知症および脳卒中がある<sup>18)</sup>。当該事象の調節因子を解明することにより、一律にフレイルを予防および管理するのではなく、臨床の場で個々の患者の病態に応じた服薬支援を考慮しやすくなるであろう。

## 結 論

本研究は、アトルバスタチン使用による抑うつ悪化を介してフレイルが進行すること、女性においてのみアトルバスタチン使用群で抑うつが悪化していること、その抑うつの改善がフレイル進行の抑止に最も効果的であることを示唆した。一般的に、抑うつを放置すれば食欲低下等を招き、フレイル・サイクルに拍車がかかり、サルコペニアを伴う身体的フレイル、ひいては要支援・要介護へと進展することが予想される<sup>4)</sup>。ゆえに、アトルバスタチン使用による抑うつ悪化からの回復または予防のために、他のスタチンまたはLDLコレステロール低下薬への代替を考慮することができる。なお、代替後も抑うつ気分が改善しない、もしくは代替が難しい場合、抑うつ気分からの回復を目的に、歩行障害がなければ運動療法として管理下でのウォーキング<sup>30)</sup>を考慮することができる。今後、アトルバスタチン使用高齢者に対しては、服薬状況、薬効、横紋筋融解症や肝機能障害などの重大な副作用発現だけでなく、特に女性においては抑うつ気分の有無も確認し、抑うつ気分があれば、その回復につながる身体機能に応じた非薬物療法などを含めた服薬支援が必要と思われる。

## 利益相反

全ての著者について、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

## 参考文献

- 1) 荒井秀典, フレイルの意義, 日老医誌, 2014, 51, 497-501.
- 2) 佐竹昭介, 基本チェックリストとフレイル, 日老医誌, 2018, 55, 319-328.
- 3) Wang X, Hu J, Wu D, Risk factors for frailty in older adults, *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101, e30169.
- 4) 秋下雅弘, 6. 高齢者の薬物療法: ポリファーマシーとフレイルへの配慮, 日内会誌, 2020, 109, 545-549.
- 5) Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N, The relationship between frailty and polypharmacy in older people: a systematic review, *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84, 1432-1444.
- 6) Thanapluetiwong S, Chattaris T, Shi SM, Park CM, Sison SDM, Kim DH, Association between drug therapy and risk of incident frailty: a systematic review, *Ann Geriatr Med Res*, 2024, 28, 247-256.
- 7) LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Newman AB, Kooperberg CL, et al., Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008, 63, 369-375.
- 8) Gnjidic D, Le Couteur DG, Blyth FM, Trivison T, Rogers K, Naganathan V, et al., Statin use and clinical outcomes in older men: a prospective population-based study, *BMJ Open*, 2013, 3, e002333.
- 9) Luotola K, Jyväkorpi S, Urtamo A, Pitkälä KH, Kivimäki M, Strandberg TE, Statin treatment, phenotypic frailty and mortality among community-dwelling octogenarian men: the HBS cohort, *Age Ageing*, 2020, 49, 258-263.
- 10) 厚生労働省老健局老人保健課, 基本チェックリストの考え方について, <<https://www.mhlw.go.jp/topics/2007/03/dl/tp0313-1a-11.pdf>>, cited 19 February, 2025.
- 11) 矢田真城, 魚住龍史, 田栗正隆, 反事実モデルに基づく直接効果と間接効果の推定, *計量生物学*, 2020, 40, 81-116.
- 12) Sözeri-Varma G, Depression in the elderly: clinical features and risk factors, *Aging Dis*, 2012, 3, 465-475.
- 13) Redlich C, Berk M, Williams LJ, Sundquist J, Sundquist K, Li X, Statin use and risk of depression: a Swedish national cohort study, *BMC Psychiatry*, 2014, 14, 1-9.
- 14) 日本うつ病学会, うつ病治療ガイドライン—高齢者のうつ病治療ガイドライン—(最新版: 2023年10月1日), <[https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/guideline\\_20231018.pdf](https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/guideline_20231018.pdf)>, cited 19 February, 2025.
- 15) Mezuk B, Edwards L, Lohman M, Choi M, Lapane K, Depression and frailty in later life: a synthetic review, *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27, 879-892.
- 16) 鈴木越治, 小松裕和, 頼藤貴志, 山本英二, 土居弘幸, 津田敏秀, 医学における因果推論 第二部—交絡要因の選択とバイアスの整理および仮説の具体化に役立つ Directed Acyclic Graph—, *日衛誌*, 2009, 64, 796-805.
- 17) 石井瞬, 辻田みはる, 川村征大, 森岡銀平, 小森峻, 小山将史ほか, 新型コロナウイルス感染症の流行前後における整形外科外来通院中の高齢患者のフレイル有症率の変化—基本チェックリストを用いた調査研究—, *地域理学療法学*, 2024, 3, 26-34.
- 18) Vaughan L, Corbin AL, Goveas JS, Depression and frailty in later life: a systematic review, *Clin Interv Aging*, 2015, 10, 1947-1958.
- 19) De Giorgi R, Rizzo Pesci N, Quinton A, De Crescenzo F, Cowen PJ, Harmer CJ, Statins in depression: an evidence-based overview of mechanisms and clinical studies, *Front Psychiatry*, 2021, 12, 702617.
- 20) Cham S, Koslik HJ, Golomb BA, Mood, personality, and behavior changes during treatment with statins: a case serie, *Drug Saf Case Rep*, 2016, 3, 1-13.
- 21) Tatley M, Savage R, Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe, *Drug Saf*, 2007, 30, 195-201.
- 22) 全日本民主医療機関連合会, 副作用モニター情報 <574>, アトルバスタチンによるうつ症状, <[https://www.min-iren.gr.jp/news-press/shinbun/20220607\\_45595.html](https://www.min-iren.gr.jp/news-press/shinbun/20220607_45595.html)>, cited 19 February, 2025.
- 23) Ramezani Moghadam M, Heydarieh N, Khoshokhan M, The effect of atorvastatin on depression by forced swimming stress model in gonadectomized male mice, *JSSU*, 2016, 24, 429-440.
- 24) Maharjan DT, Syed AAS, Lin GN, Ying W, Testosterone in female depression: a meta-analysis and mendelian randomization study, *Biomolecules*, 2021, 11, 409.
- 25) Shawish MI, Bagheri B, Musini VM, Adams SP, Wright JM, Effect of atorvastatin on testosterone levels, *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 1, CD013211.
- 26) Melin EO, Thulesius HO, Hillman M, Svensson R, Landin-Olsson M, Thunander M, Lower HDL-cholesterol, a known marker of cardiovascular risk, was associated with depression

- in type 1 diabetes: a cross sectional study, *Lipids Health Dis*, 2019, 18, 1-10.
- 27) Yuan Y, Lin S, Huang X, Li N, Zheng J, Huang F, et al., The identification and prediction of frailty based on Bayesian network analysis in a community-dwelling older population. *BMC Geriatr*, 2022, 22, 847.
- 28) Yamashita S, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, Molecular mechanisms of HDL-cholesterol elevation by statins and its effects on HDL functions, *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17, 436-451.
- 29) 三田耕司, 松原昭郎, 碓井亜, 簡便な唾液テストステロン酵素免疫測定, *日泌尿会誌*, 2005, 96, 610-616.
- 30) 武田典子, 内田直, うつ病運動療法の現状と展望, *ストレス科研*, 2013, 28, 20-25.