

図2：合計処方期間の内訳

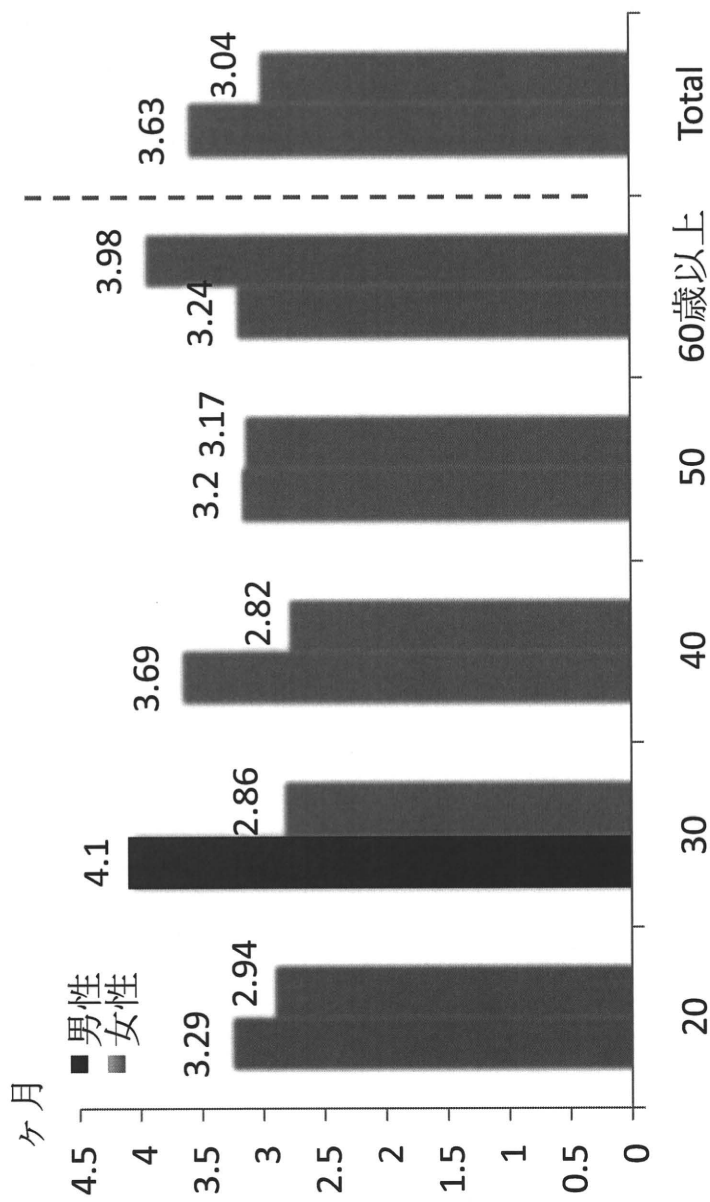


図3：年齢階層別の合計処方期間

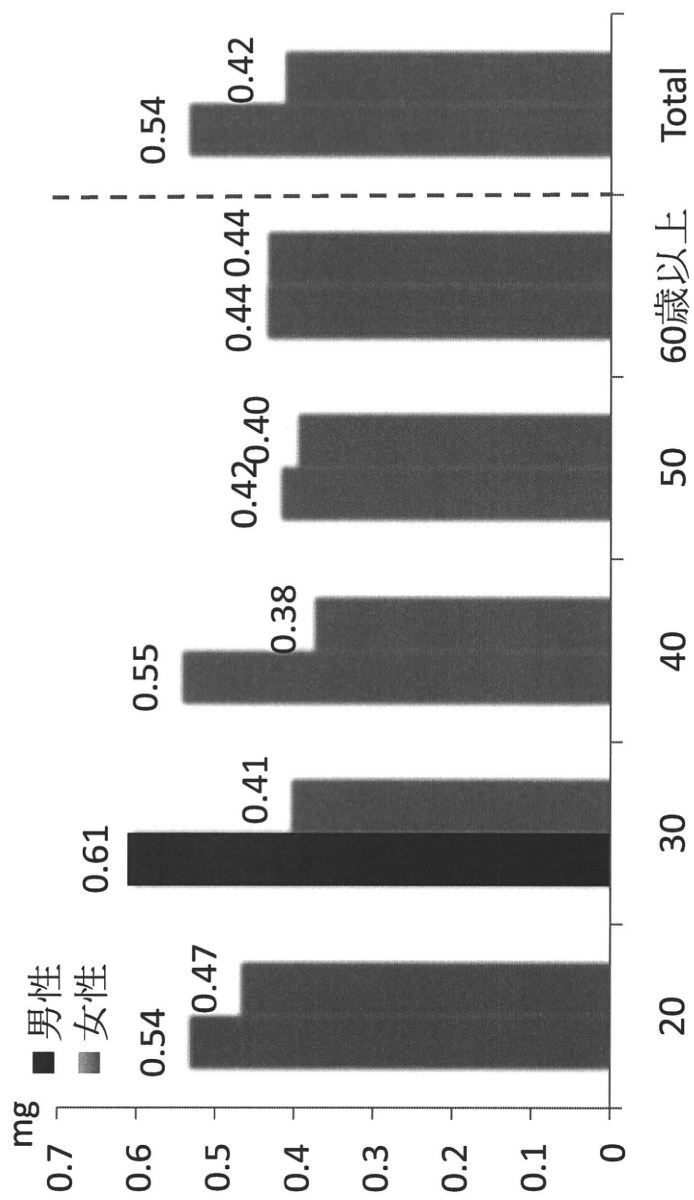


図4：年齢階層別の平均処方力価

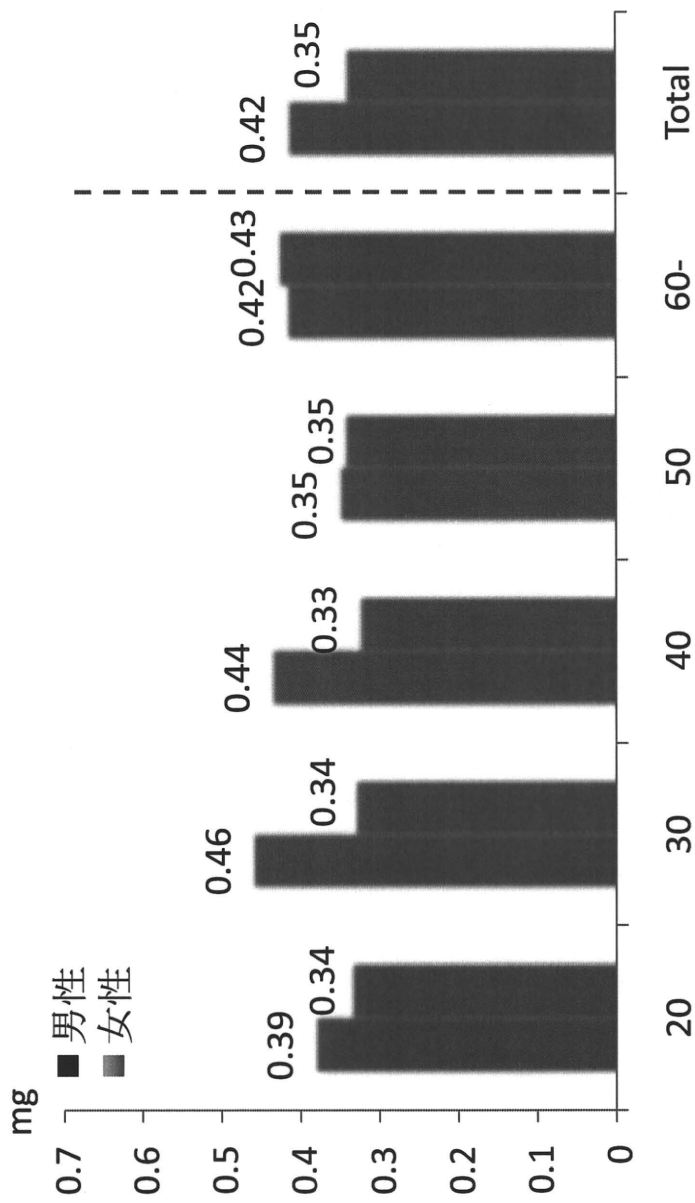


図5：年齢階層別の平均処方力価（睡眠薬の処方初月）

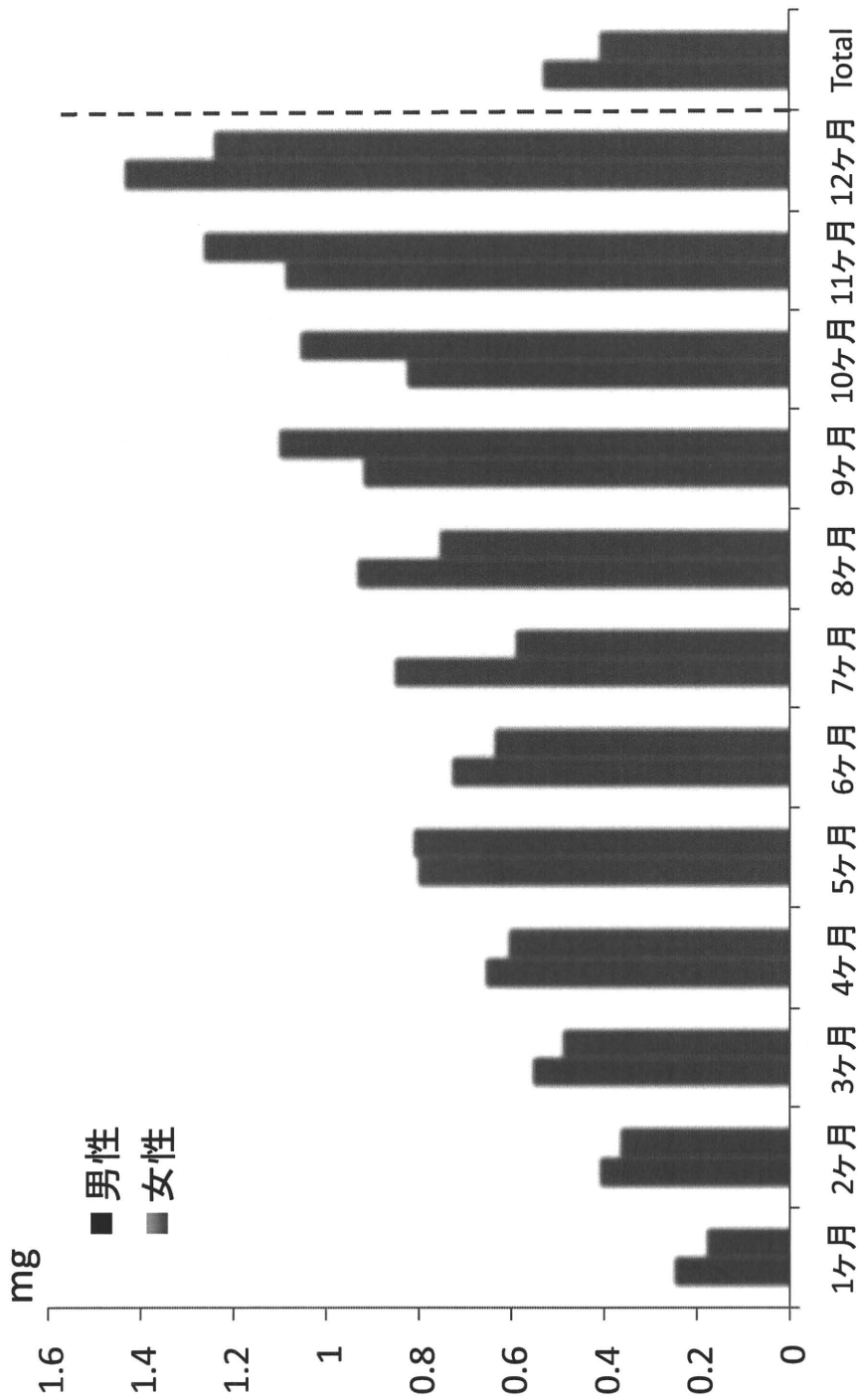


図6：合計処方期間別の平均処方力価

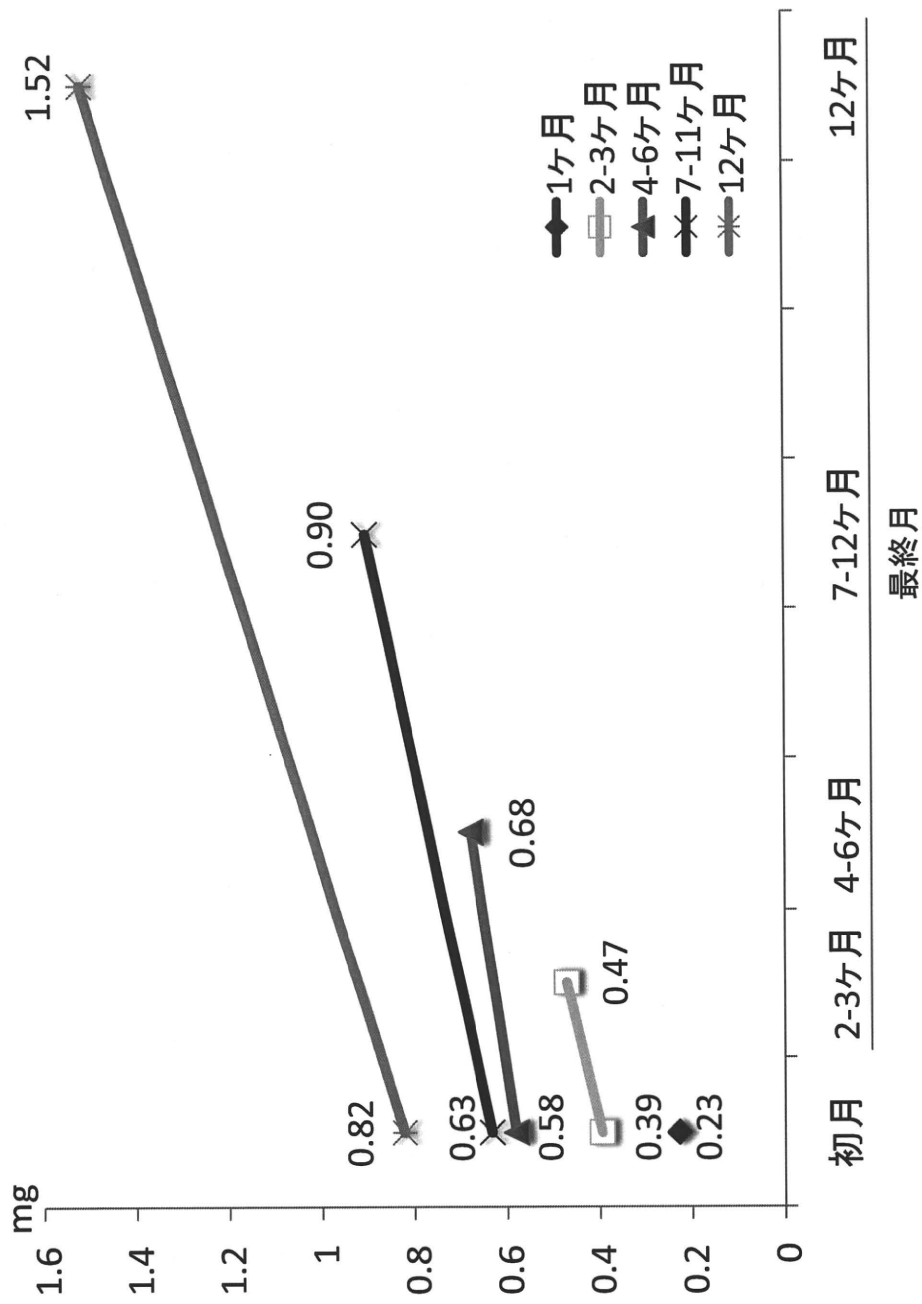


図7：合計処方期間別の処方力価の変動

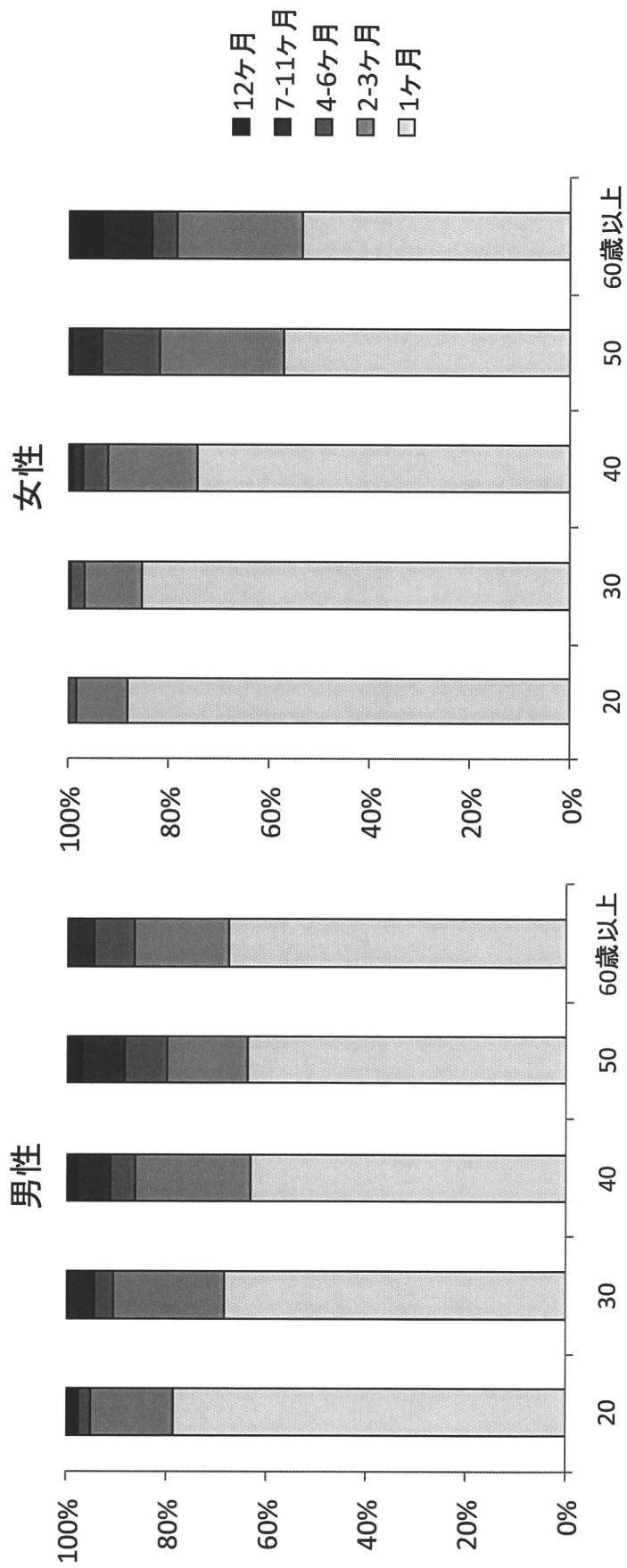


図8：睡眠薬単独処方患者における年齢階層別の合計処方期間

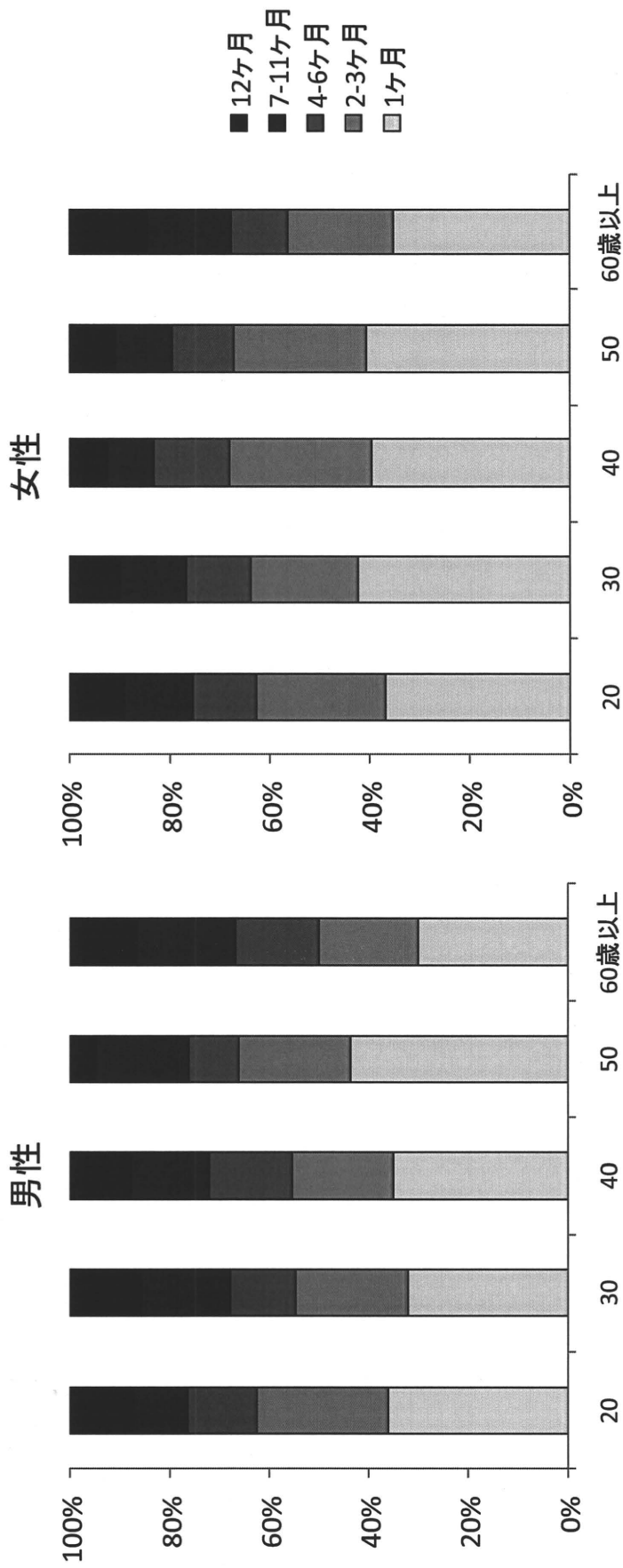


図9：向精神薬併用処方患者における年齢階層別の合計処方期間



表1-1：薬物分類とコード（睡眠薬（眠前投与））

一般名	ID	ATCコード	一般名	製品名	換算力価	コメント
amobarbital	S01	N05CA02	アモバルビタール	イソミタール	50	
barbital	S02	N05CA04	バルビタール	バルビタール	75	
bromovalerylurea	S03	-	ブロモバレリル尿素	プロバリン	500	
brotizolam	S04	N05CD09	ブロチゾラム	レンドルミン・グッドミン	0.25	
butoctamide	S05	-	セミコハク酸ブトクタミド	リストミンS	500	
chloral hydrate	S06	N05CC01	抱水クロラール	抱水クロラール	250	
estazolam	S08	N05CD04	エスタゾラム	ユーロジン	2	
etizolam	S09	N05BA19	エチゾラム	デパス	1.5	
flunitrazepam	S10	N05CD03	フルニトラゼパム	ロヒプノール・サイレース	1	眠前処方をする睡眠薬として扱う
flurazepam	S11	N05CD01	フルラゼパム	ダルメート・ベノジール	15	睡眠薬力価換算基準薬
haloxazolam	S12	-	ハロキサゾラム	ソメリン	5	
lormetazepam	S13	N05CD06	ロルメタゼパム	ロラメット・エバミール	1	
nimetazepam	S15	-	ニメタゼパム	エミリン	5	
nitrazepam	S16	N05CD02	ニトラゼパム	ネルボン・ベンザリン	5	
passiflora extract	S17	-	パッシフロラ エキス	パシフラミン	100	
pentobarbital	S18	N05CA01	ペントバルビタール	ラボナ	50	
quazepam	S20	N05CD10	クアゼパム	ドラール	15	
rilimazafone	S21	-	リルマザホン	リスミー	2	
secobarbital	S22	N05CA06	セコバルビタール	アイオナール	50	
triazolam	S23	N05CD05	トリアゾラム	ハルシオン・アサシオン	0.25	
zolpidem	S25	N05CF02	ゾルピデム	マイスリー	10	
zopiclone	S26	N05CF01	ゾピクロン	アモバン	7.5	

表 1-2：薬物分類とコード (抗うつ薬)

一般名	ID	ATCコード	一般名	製品名	換算力価	コメント
amitriptyline	D01	N06AA09	アミトリプチリン	トリプタノール	150	
amoxapine	D02	N06AA17	アモキサピン	アモキサン	150	
clomipramine	D03	N06AA04	クロミプラミン	アナプラニール	120	
desipramine	D04	N06AA01	デジプラミン	パートフラン	150	
dosulepine	D05	N06AA16	ドスレピン	プロチアデン	150	
fluvoxamine	D06	N06AB08	フルボキサミン	デプロメール・ルボックス	150	
imipramine	D07	N06AA02	イミプラミン	トフラニール・イミドール	150	抗うつ薬力価換算基準薬
lofepramine	D08	N06AA07	ロフェプラミン	アンブリット	150	
maprotiline	D09	N06AA21	マプロチリン	ルジオミール・クロンモリン	150	
mianserin	D10	N06AX03	ミアンセリン	テトラミド	60	
milnacipran	D11	N06AX07	ミルナシプラン	トレドミン	100	
nortriptyline	D12	N06AA10	ノルトリプチリン	ノルトレン	75	
paroxetine	D13	N06AB05	パロキセチン	パキシル	40	
safrazine	D14	-	サフラジン	サフラ	30	
sertraline	D15	N06AB06	セルトラリン	ジェインゾフト	-	2005年の横断解析では調査対象外
setiptiline	D16	-	セチプチリン	テシプール	6	
sulpiride	D17	N05AL01	スルピリド	ドグマチール・ミラドール	300	300mg/日未満処方のみ抗うつ薬として扱う
trazodone	D18	N06AX05	トラゾドン	デジレル・レスリン	300	
trimipramine	D19	N06AA06	トリミプラミン	スルモンチール	150	

表 1-3：薬物分類とコード（抗不安薬（日中投与））

一般名	ID	ATCコード	一般名	製品名	換算力価	コメント
alprazolam	A01	N05BA12	アルプラゾラム	コンスタン・ソラナックス	0.8	
bromazepam	A02	N05BA08	ブロマゼパム	レキソタン	2.5	
chloridiazepoxide	A03	N05BA02	クロルジアゼポキシド	コントール・バランス	10	
clorazepate	A04	N05BA05	クロラゼパ酸二カリウム	メンドン	7.5	
clotiazepam	A05	N05BA21	クロチアゼパム	リーゼ	10	
cloxazolam	A06	N05BA22	クロキサゾラム	セパゾン	1.5	
diazepam	A07	N05BA01	ジアゼパム	セルシン・セレナミン・ホリゾン	5	抗不安薬力価換算基準薬
etizolam	A08	N05BA19	エチゾラム	デパス	1.5	日中処方のみ抗不安薬として扱う
fludiazepam	A09	N05BA17	フルジアゼパム	エリスパン	0.5	
flutazolam	A10	-	フルタゾラム	コレミナル	15	
flutoprazepam	A11	-	フルトプラゼパム	レスタス	1.67	
hydroxyzine	A12	N05BB01	ヒドロキシジン	アタラックス	-	
lofazepate	A13	N05BA18	ロフラゼパ酸エチル	メイラックス	1.67	
lorazepam	A14	N05BA06	ロラゼパム	ワイパックス	1.2	
medazepam	A15	N05BA03	メダゼパム	レスミット	10	
mexazolam	A16	-	メキサゾラム	メレックス	1.67	
oxazepam	A17	N05BA04	オキサゼパム	ハイロング	15	
oxazolam	A18	-	オキサゾラム	セレナール	20	
prazepam	A19	N05BA11	プラゼパム	ゼダプランコーワ	12.5	
tandospirone	A20	-	タンドスピロン	セデイール	25	
tofisopam	A21	N05BA23	トフィソパム	グランダキシン	125	

表1-4：薬物分類とコード (抗精神病薬)

一般名	ID	ATCコード	一般名	製品名	換算力価	コメント
bromperidol	M01	N05AD06	ブロムペリドール	インプロメン・ルナプロロン	2	
caripramine	M02	-	カルピプラミン	デフエクトン	100	
chlorpromazine	M03	N05AA01	クロルプロマジン	ウインタミン・コントミン	100	抗精神病薬力価換算基準薬
clozapine	M04	-	クロカプラミン	クロフェクトン・パドラセン	40	
floripipamide	M05	-	フロロピパミド	フロピタン	-	
fluphenazine	M06	N05AB02	フルフェナジン	フルメジン	2	
fluphenazine decanoate	M07	-	デカン酸フルフェナジン	フルデカシン	-	
haloperidol	M08	N05AD01	ハロペリドール	セレネース・リントン	2	
haloperidol decanoate	M09	-	デカン酸ハロペリドール	ネオペリドール・ハロマンス	-	
levomepromazine	M10	N05AA02	レボメプロマジン	ヒルナミン・レボトミン	100	
moperone	M11	N05AD04	モペロン	ルバトレン	12.5	
mosapramine	M12	N05AX10	モサプラミン	クレミン	33	
nemonaprside	M13	-	ネモナプリド	エミレース	4.5	
olanzapine	M14	N05AH03	オランザピン	ジブレキサ	2.5	
oxypertine	M15	N05AE01	オキシペルチン	ホーリット	80	
perospirone	M16	-	ペロスピロン	ルーラン	8	
perphenazine	M17	N05AB03	ペリフェナジン	ピーゼットシール・トリラホン	10	
pimozide	M18	N05AG02	ピモジド	オーラップ	4	
prochlorperazine	M19	N05AB04	プロクロルペラジン	ノバミン	15	
propericyazine	M20	-	プロペリシアジン	ニューレプチル・イリヤキン	20	
quetiapine	M21	N05AH04	クエチアピン	セロクエル	66	
risperidone	M22	N05AX08	リスペリドン	リスパダール	1	
spiperone	M23	-	スピペロン	スピロピタン	1	
sulpiride	M24	N05AL01	スルピリド	ドグマチール・ミラドール	200	300mg/日以上処方のみ抗精神病薬として扱う
sultopride	M25	N05AL02	スルトプリド	パルネチール・パチール	200	
thioridazine	M26	N05AC02	チオリダジン	メレリル	100	販売中止後2007年3月末日まで移行措置
timiperone	M27	-	チミペロン	トロペロン・セルマニル	1.3	
trifluoperazine	M28	N05AB06	トリフロペラジン	トリフロペラジン	5	
zotepine	M29	N05AX11	ゾテピン	ロドピン・ロシノピロン	66	
tiapride	M30	N05AL03	チアプリド	グラマリール	-	
blonanserin	M31	-	ブロナンセリン	ロナセン	-	
aripiprazole	M32	N05AX12	アリピプラゾール	エビリアイ	-	

表2 睡眠薬を初めて処方された患者の合計処方期間内訳

合計処方期間	全体		男性		女性	
	n	%	n	%	n	%
1ヶ月	1814	49.4	1028	46.6	786	53.7
2ヶ月	535	14.6	323	14.6	212	14.5
3ヶ月	258	7	156	7.1	102	7.0
4ヶ月	145	4	90	4.1	55	3.8
5ヶ月	140	3.8	87	3.9	53	3.6
6ヶ月	97	2.6	61	2.8	36	2.5
7ヶ月	91	2.5	61	2.8	30	2.0
8ヶ月	86	2.3	52	2.4	34	2.3
9ヶ月	80	2.2	56	2.5	24	1.6
10ヶ月	60	1.6	43	1.9	17	1.2
11ヶ月	81	2.2	60	2.7	21	1.4
12ヶ月	283	7.7	189	8.6	94	6.4

表3 合計処方期間別の平均処方力価

合計処方期間	平均処方力価			平均処方力価 (処方初月)			平均処方力価 (処方最終月)		
	全体	男性	女性	全体	男性	女性	全体	男性	女性
1ヶ月	0.23±0.30	0.26±0.34	0.19±0.22	0.23±0.30	0.26±0.34	0.19±0.22	—	—	—
2ヶ月	0.40±0.33	0.42±0.34	0.37±0.32	0.36±0.36	0.38±0.35	0.35±0.38	0.44±0.39	0.46±0.42	0.40±0.34
3ヶ月	0.54±0.42	0.56±0.41	0.50±0.43	0.46±0.43	0.48±0.40	0.42±0.47	0.54±0.49	0.58±0.53	0.46±0.42
4ヶ月	0.65±0.36	0.67±0.34	0.62±0.39	0.55±0.44	0.55±0.37	0.55±0.53	0.59±0.38	0.60±0.41	0.57±0.32
5ヶ月	0.82±0.53	0.81±0.49	0.82±0.60	0.65±0.55	0.62±0.48	0.71±0.66	0.78±0.64	0.80±0.72	0.74±0.49
6ヶ月	0.70±0.39	0.74±0.45	0.65±0.27	0.52±0.40	0.54±0.43	0.50±0.34	0.66±0.45	0.69±0.50	0.60±0.36
7ヶ月	0.78±0.60	0.86±0.69	0.60±0.32	0.54±0.45	0.62±0.5	0.38±0.25	0.70±0.50	0.74±0.52	0.62±0.46
8ヶ月	0.87±0.57	0.94±0.63	0.76±0.44	0.64±0.57	0.66±0.63	0.61±0.47	0.92±0.80	1.02±0.92	0.76±0.53
9ヶ月	0.98±0.56	0.93±0.46	1.11±0.75	0.69±0.66	0.62±0.50	0.88±0.91	0.88±0.61	0.87±0.63	0.90±0.57
10ヶ月	0.90±0.59	0.83±0.38	1.06±0.93	0.67±0.51	0.67±0.50	0.66±0.53	0.91±0.75	0.86±0.63	1.04±1.02
11ヶ月	1.14±0.78	1.10±0.67	1.27±1.05	0.64±0.50	0.64±0.47	0.64±0.59	1.15±0.83	1.14±0.76	1.16±1.01
12ヶ月	1.38±0.97	1.44±0.95	1.25±0.99	0.82±0.87	0.82±0.56	0.84±1.29	1.52±1.28	1.63±1.36	1.30±1.09
Total	0.49±0.58	0.54±0.6	0.42±0.53	0.39±0.48	0.42±0.45	0.35±0.52	0.77±0.79	0.82±0.85	0.67±0.67

\*単位はmg

表4 睡眠薬と併用している向精神薬の内訳

	全体		男性		女性	
	n	%	n	%	n	%
睡眠薬のみ	1345	36.65	761	34.50	584	39.89
睡眠薬と何らかの向精神薬併用	2325	63.35	1445	65.50	880	60.11%
併用薬剤の内訳						
抗うつ薬	219	6.0	171	7.8	48	3.3
抗不安薬	789	21.5	415	18.8	374	25.6
抗うつ薬、抗不安薬	927	25.3	625	28.3	302	20.6
抗精神病薬	31	0.8	22	1.0	9	0.6
抗うつ薬、抗精神病薬	26	0.7	20	0.9	6	0.4
抗不安薬、抗精神病薬	53	1.4	36	1.6	17	1.2
抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬	280	7.6	156	7.1	124	8.5

## 向精神薬の長期服用がもたらす転倒骨折リスクに関する 薬剤疫学調査

分担研究者 三島和夫<sup>1</sup>

研究協力者 北村真吾<sup>1</sup>、榎本みのり<sup>1</sup>、片寄泰子<sup>1</sup>

1 国立精神・神経医療研究センター精神生理研究部

股関節部骨折は加齢に伴い顕著に増加することが知られ、健康度の悪化や生活の質の低下などをもたらす重要な公衆衛生的問題である。向精神薬は転倒による股関節部骨折のリスク要因であることが指摘されているが、本邦においては検討がされていない。本研究では複数の健保団体の計約 33 万人の加入者の中で、2005 年 4 月 1 日～2008 年 3 月 31 日の 36 ヶ月間に、向精神薬（睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン薬、その他の向精神薬）を処方された 50～95 歳の患者 7,500 名のデータをもとに、時間依存型比例ハザードモデルによるリスク解析を行い、向精神薬の転倒骨折罹患に対するリスクを評価することを目的とした。

本研究により、以下の諸点が明らかになった。

1. 転倒骨折の罹患がみられたものは 7,500 名中 34 名であった。平均年齢は転倒骨折罹患患者で非罹患患者よりも有意に高く、また女性の比率も高かった。
2. 転倒骨折罹患患者では、非罹患患者に比べ睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、その他の向精神薬における高い処方率みられた。
3. 10000 人年当たりの転倒骨折発生率は全体で 12.9 (34 例/26357.3 人年) であり、向精神薬処方の有無で約 4.5 倍の発生率の増加を示した。また、男性より女性で高く、年齢に伴う発生率の上昇がみられた。
4. 抗ヒスタミン薬を除くすべての向精神薬において、非罹患患者に対して罹患患者での転倒骨折発生率の増加がみられ、とくに睡眠薬で高い発生率がみられた。
5. 向精神薬の処方率は転倒骨折リスクを有意に高め、正・年齢によって調整してもその関係は変化しなかった。薬剤別では、睡眠薬で顕著に高い相対リスクが示された。

### A. 研究目的

股関節部骨折は、健康度の悪化や生活の質の低下、家族の負担の増大、死亡といった公衆衛生における重要な問題につながる。日本における一年間の人口 1 万人当たり股関節部骨折発生

率は、男性で 0.30 (40 歳以下)～128.9 (90 歳以上)、女性で 0.13 (40 歳以下)～281.0 (90 歳以上)と加齢に伴い顕著に増加することが知られる (Orimo et al, 2000)。股関節部骨折は特に 65 歳以上の高齢者に多くみられるが、若年～中年でもみられ、年齢調整済みの発生頻度は



増加の傾向にある (Marks, 2010)。股関節部骨折の 90%以上は転倒によるものであり、股関節部骨折と同様に転落や転倒の頻度においても加齢に伴う急激な増加がみられる (Masud & Morris, 2001; Francis, 2001; Guo et al, 1998)。特に 65 歳以上の高齢者のうちおよそ三分の一が一年に一回以上経験し、そのうち 5~10%は重度の障害を来す (Ryynanen et al, 1991; Talbot et al, 2005)。転倒のリスク要因は多数あり、関節炎、抑うつ症状、視覚や認知の障害、精神的健康度、身体のバランス、歩様、筋力などがあるが (Anstey et al, 2006, 2008; Tinetti, 2003)、向精神薬が転倒による股関節部骨折のリスク要因であることが指摘されている。98 の研究を対象としたメタ解析によれば、研究対象薬剤としては睡眠薬が最も多く選ばれており、相対危険度ではバルビツール系の抗てんかん薬が最も高く、抗うつ薬、抗精神病薬、睡眠薬 (ベンゾジアゼピンとその他の睡眠薬) が続く (Takkouche et al, 2007)。

以上のように向精神薬が股関節部骨折に対して一定のリスクをもつことが明らかとされているが、本邦においては検討がされていない。また診療処方パターンの変化を詳細に検討した報告はない。そのため本研究では、大規模診療処方データを対象として、股関節部骨折に対する向精神薬処方のリスクを検討することを目的とした。

## B. 研究対象と方法

解析対象は、日本医療データセンター (JMDC) が保有する 5 つの大型健保団体に加入している 0 歳~95 歳までの勤労者及びその家族、計約 33 万人分の連結可能匿名化された診療報酬データとした。JMDC 社がもつ ID 化技術によ

って同一被保険者の毎月の診療報酬データを結合しており、調査対象患者を特定することなく個人の受療状況を継続的に追跡することが可能である。

対象母集団は、2005 年 4 月 1 日時点での加入者で観察期間中の加入脱退情報がある 50 歳以上の被保険者 17,702 人である。この母集団の診療報酬データを対象に、2005 年 4 月 1 日~2008 年 3 月 31 日の 36 ヶ月間をエントリー期間に設定し、別表に示したいずれかの向精神薬 (睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン薬、その他の向精神薬) を処方された患者を抽出し、これをデータセットとして用いた。

転倒骨折発生の定義は、各月の診療処方データへの国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) における S72 「大腿骨骨折」の記載とした。

観察期間はエントリー後、2009 年 3 月までの 12~48 ヶ月と設定し、転倒骨折の発生または健保団体からの脱退を打ち切りとした。

リスク因子としては、いずれかの向精神薬 (睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン薬、その他の向精神薬) の処方とした。

曝露期間は、全解析対象者の観察期間における向精神薬の処方がみられた月とし、それ以外の月を非曝露期間とした。ただし、薬剤の影響が及ぶ期間を考慮して、処方の記載があった翌月までは、記載がなかった場合でも曝露期間として取り扱った。

転倒骨折の罹患の有無による平均年齢の比較には unpaired t-test を、性別の比率の比較にはカイ二乗検定をそれぞれ用いた。向精神薬処方のリスク解析には Cox 比例ハザードモデルを用いた。通常、比例ハザードモデルで用いられ

る共変量（リスク因子）は固定的な要因で、エントリー時に定義可能なものに限定される。この要因は内因性の要因（性別など）や、過去の罹患歴（これまでの転倒骨折経験など）、またはエントリー時の何らかの曝露（ある薬剤の服用など）が用いられるが、本研究のように時間によって変動する共変量を扱うには適さないことが知られる。比例ハザードモデルでは、個人間のハザード比が時間によらず共変量のみ関数とする比例ハザード性の仮定を置くためである。そのため本研究では、時間依存型共変量を近似解法で取り扱い可能とする Mayer-update モデル (Murtaugh et al, 1994) による比例ハザードモデルでの解析を行った。Mayer-update モデルでは、一人の患者から生成された複数個の観測ベクトルを互いに独立として取扱い、推定されたベースライン生存関数から予後予測を行う。このことから、同一個人の非曝露期間に対する向精神薬の曝露期間における転倒骨折リスクを算出することになる。比例ハザードモデルの解析では、まず、向精神薬全体のリスクを概括する目的で、7 剤いずれかの処方が行われていた場合のリスクについて、調整なし (Crude) と、正・年齢調整 (Adjusted) でそれぞれ解析を行った。次に、向精神薬各薬剤単独 (Crude)、性・年齢調整 (Adjusted) でのリスクをそれぞれ解析した。また、薬剤間の併用が転倒骨折リスクに及ぼす影響の検証として、睡眠薬とその他 6 剤との各組み合わせについても併せて評価を行った。統計解析には、Cox 比例ハザードモデルでは R version 2.12.1 (R Foundation for Statistical Computing, <http://www.r-project.org/>) の coxph 関数 (Survival パッケージ) を用い、その他の解析には SPSS version 11.5J (SPSS Inc.) を用いた。

数値は平均値±標準偏差で示し、股関節部骨折発生率及び処方率については、10000 人年当たりの値で示した。全ての危険水準は 5% とした。

#### [倫理面への配慮]

本研究で用いられたデータは複数の大型健保団体から JMDC 社に提供された診療報酬データを JMDC 内で連結可能匿名化された上で国立精神・神経医療研究センター向けに固有 ID を割り振られて供出されたものであり、患者を特定できる個人情報は付帯されていない。

### C. 結果と考察

#### 1. 対象者の属性

導入基準に該当した対象者の総数は 7,500 名で、男性が 3,993 名、女性 3,507 名と男性の比率がやや高い構成であった (Table.1)。全体の平均年齢±標準偏差は 57.1±6.2 歳 (50~95 歳) で、男性で 56.3±4.5 歳、女性で 58.0±7.5 歳と女性の年齢が高い ( $t(7498)=-11.410, p<0.001$ )。年齢階層別にみると、50 歳代、60 歳代では男性の比率が高いが、70 歳以上では女性の比率が高くなっていった。

#### 2. 向精神薬の被処方者数

全体、転倒骨折非罹患患者、転倒骨折罹患患者での向精神薬処方内訳を Table.2 に示す。全体では抗ヒスタミン薬が 5,636 名 (47.2%) ともっとも多く、ほぼ半数の対象者で処方があった。ついで抗不安薬が 2,466 名 (20.7%)、睡眠薬が 2,114 名 (17.7%) と 2000 名以上の処方がみられた。転倒骨折罹患患者では、抗ヒスタミン薬の比率が大幅な低下を示し、抗不安薬ではほぼ同水準の比率であった。その他の 5 剤では全般的な比率の増加がみられ、とりわけその他の向精

神薬では約4倍の比率の増加がみられた。

### 3. 転倒骨折の発生数と10000人年当たり発生率

#### 3-1. 全体での傾向

転倒骨折の罹患がみられたものは7,500名中34名(0.45%)であった(Table.1)。平均年齢は転倒骨折非罹患者の $57.1 \pm 6.1$ 歳に対して転倒骨折罹患者で $66.4 \pm 11.2$ 歳と有意に高く( $t(7498) = -11.410, p < 0.001$ )、また女性の比率が転倒骨折非罹患者の46.6%に対して85.3%と高かった( $\chi^2(1) = 20.372, p < 0.001$ )。

対象者7500名のうち、健保団体からの脱退または転倒骨折発生による観察打ち切りには2,341名が該当し、48ヶ月間の観察が可能であった例は5,159名(68.8%)であった(Fig.1)。観察期間のヒストグラムをみると、年度の節目に脱退が集中していることがわかる(Fig.2)。10000人年当たりの転倒骨折発生率をTable.2に示す。全体での発生率は12.9であり(34例/26357.3人年)、向精神薬処方の有無で比較すると、向精神薬の処方がない期間の6.4(12例/18742.7人年)に対し、処方がある期間では28.9(22例/7614.7人年)と約4.5倍の発生率の増加を示した。

#### 3-2. 性別、年齢階層別転倒骨折発生率

性別、年齢階層別の転倒骨折発生率をTable.4に示す。全体では、50歳代では10000人年当たり6.52であった転倒骨折率は、80歳代では185.52と年齢階層が上がるにつれて著名な増加を示した。なお、90歳代では、同階層に属する対象者が9名(19.8人年)のみであることも影響し、転倒骨折発生がみられなかった。性別では、同年齢階層では女性で発生率が高く、

年齢階層の上昇に伴った発生率の増加は、特に女性において顕著に示された。男性では、総数3,993名中3,925名と、98.3%が50歳代、60歳代に集中していることから、70歳以上での転倒骨折発生はみられなかった。

2000年に実施された日本における股関節部骨折推定発生数の全国調査では、10000人・年当たり男性で2.00(50~59歳)、5.12(60~69歳)、17.3(70~79歳)、57.4(80~89歳)、女性で2.39(50~59歳)、9.07(60~69歳)、40.8(70~79歳)、147.8(80~89歳)と報告されている(Orimo et al., 2000)。この報告と比較すると、向精神薬を服用している本研究の対象者では高水準の発生率となっており、特に女性においてはOrimoらと比較して約2倍の発生率を示している。

#### 3-3. 向精神薬処方の有無による転倒骨折発生率

向精神薬各薬剤の10000人年当たりの転倒骨折発生率をTable.5に示す。薬剤別では睡眠薬が64.3(15例/2332.1人年)と、もっとも高い発生率を示した。その他の向精神薬においても、抗ヒスタミン薬(6.4)を除いて、すべて向精神薬処方なし(6.4)よりも高い発生率を示した。性別では、女性において同様の比率がみられ、やはり睡眠薬で91.29(11例/1204.9人年)と高い発生率を示した。

### 4. 転倒骨折に対する向精神薬処方のリスク評価

Table.6に、Cox比例ハザードモデル(Meyer-update)による向精神薬全体の処方による転倒骨折リスクの推定値を、調整なし、性・年齢調整でそれぞれ示した。

調整因子を考慮しない場合、向精神薬の処方は、処方がない期間に比べて、4.377 ( $p < 0.001$ 、95% CI=2.163~8.857) の相対リスクを示した。薬剤別では、睡眠薬で 8.120 と非常に高い相対リスクがみられ ( $p < 0.001$ 、95% CI=4.121~16.000)、抗精神病薬でも 4.515 の有意な相対リスクが得られた ( $p = 0.039$ 、1.082~18.840)。その他の 5 剤では、有意な関連が得られなかった。

性・年齢調整後においても、向精神薬の処方 は 3.431 と有意な相対リスクを示した ( $p < 0.001$ 、1.668~7.057)。薬剤別では、睡眠薬のみが有意なリスク因子として得られ、5.148 ( $p < 0.001$ 、95% CI=2.550~10.396) と高い相対リスクを示した。

#### D. 結論

本研究では複数の健保団体の計約 33 万人の加入者の中で、2005 年 4 月 1 日~2008 年 3 月 31 日の 36 ヶ月間に、向精神薬（睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン薬、その他の向精神薬）を処方された 50~95 歳の患者 7500 名のデータをもとに、向精神薬の転倒骨折罹患のリスク解析を行った。

6. 転倒骨折の罹患がみられたものは 7,500 名中 34 名であった。平均年齢は転倒骨折罹患患者で非罹患患者よりも有意に高く、また女性の比率も高かった。
7. 転倒骨折罹患患者では、非罹患患者に比べ睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、その他の向精神薬における高い処方率みられた。
8. 10000 人年当たりの転倒骨折発生率は全体で 12.9 (34 例/26357.3 人年) であり、向精神薬処方の有無で約 4.5 倍の発生率

の増加を示した。また、男性より女性で高く、年齢に伴う発生率の上昇がみられた。

9. 抗ヒスタミン薬を除くすべての向精神薬において、非罹患患者に対して罹患患者での転倒骨折発生率の増加がみられ、とくに睡眠薬で高い発生率がみられた。
10. 向精神薬の処方は転倒骨折リスクを有意に高め、正・年齢によって調整してもその関係は変化しなかった。薬剤別では、睡眠薬で高い相対リスクが示された。

#### E. 結語

約 33 万人の健康保険組合加入者のうち、2005 年 4 月 1 日~2009 年 3 月 31 日の 36 ヶ月間に向精神薬（睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン薬、その他の向精神薬）の処方をうけた 50 歳以上の 7,500 名を対象に向精神薬処方の転倒骨折リスクを解析した。転倒骨折発生率は年齢とともに増加を示し、特に女性で高い発生率がみられた。向精神薬のうちとくに睡眠薬で高い相対リスクがみられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### G-1) 論文発表

1. Aritake-Okada S, Higuchi S, Suzuki H, Kuriyama K, Enomoto M, Soshi T, Kitamura S, Watanabe M, Hida A, Matsuura M, Uchiyama M, Mishima K: Diurnal fluctuations in subjective sleep time in humans. *Neurosci Res* 2010; 68: 225-231.
2. Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga