

201034057A

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る
疫学調査の手法に関する研究

(H22-医薬--一般-013)

平成 22 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 樋口輝彦

平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る

疫学調査の手法に関する研究

(H22-医薬-一般-013)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 樋口輝彦 (国立精神・神経医療研究センター)

研究分担者 稲垣中 (慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科)

川上純一 (浜松医科大学医学部附属病院薬剤部)

松田公子 (医療法人静和会浅井病院)

伏見清秀 (東京医科歯科大学大学院 医療政策学講座 医療情報・システム学分野)

伊藤弘人 (国立精神・神経医療研究センター)

目次

I. 総括研究報告

- 慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る疫学調査の手法に関する研究1
樋口 輝彦 (国立精神・神経医療研究センター)

II. 分担研究報告・協力研究報告

1. 従来型疫学調査手法による検討9
稲垣 中 (慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科)
2. 病院が所有する臨床データベースを用いた抗精神病薬の多剤併用および副作用発現の調査の手法に関する研究 15
川上純一 (浜松医科大学医学部附属病院薬剤部)
3. 多剤併用患者のスクリーニング方法の要素の抽出・副作用モニタリング手法の開発研究 23
—QT 延長が報告されている薬剤の安全使用に関する研究—
松田公子 (医療法人静和会浅井病院)
4. 多剤併用と副作用発現の関連に関する分析 37
伏見清秀 (東京医科歯科大学大学院 医療政策学講座
医療情報・システム学分野)
5. 現存リソースの特徴と副作用に関する分析 45
伊藤 弘人 (国立精神・神経医療研究センター)
6. 日・米・欧の規制当局による医薬品の安全対策強化のための 67
医療情報データの二次利用に向けた取り組みに関する調査
石黒智恵子 (医薬品医療機器総合機構・安全第一部)

III. 研究成果の発表に関する一覧 75

I. 総括研究報告書

慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る
疫学調査の手法に関する研究

研究代表者 樋口 輝彦

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総括研究報告書

慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る疫学調査の 手法に関する研究

研究代表者 樋口 輝彦 国立精神・神経医療研究センター 総長

研究要旨：本研究の目的は、高齢者や慢性疾患患者に広く用いられている向精神薬をモデル的にとりあげ、電子カルテ等から得られた臨床データを用いた精神疾患を有する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連等に関する疫学調査の可能性を示し、どのようなリソースを用いてどのような条件で調査解析を行うべきか、予備的調査の実施を含めて検討することである。具体的には、(研究1)従来型疫学調査手法による検討、(研究2)病院が所有する臨床データベースを用いた抗精神病薬の多剤併用および副作用発現の調査の手法に関する研究、(研究3)多剤併用患者のスクリーニング方法の要素の抽出・副作用モニタリング手法の開発研究、(研究4)多剤併用と副作用発現の関連に関する分析、および(研究5)現存リソースの特徴と副作用に関する分析である。

研究方法：医学・薬学の専門家がそれぞれの研究目的に沿って進めた。(研究1)わが国で薬剤疫学研究に使用できる大規模データベースについて調査した。(研究2)抗精神病薬が併用して処方された患者ならびに副作用発症例の抽出操作の条件を検討した。(研究3)分担研究者が所属する精神科病院において、平成18年3月27日～平成21年5月16日に死亡診断書が出された患者350人を対象に、精神疾患の有無による平均寿命の比較、死因、死亡年齢と服用薬剤との関連、QT延長の発症状況等について調査を行った。(研究4)DPC対象病院のうち、データ提供の了承を得た855の医療機関のデータを用いた。続いて、向精神薬が処方されたデータを抽出しデータベースを構築するため、後発薬を含めた全ての向精神薬のコードを調査し、向精神薬マスタを作成した。(研究5)本分担研究は3部から構成されており、(1)日・米・欧の規制当局による医薬品の安全対策強化のための医療情報データの二次利用に向けた取り組みに関する調査をインターネット等により行った、(2)ならびに(3)の研究では、向精神薬に関するKi値(2)およびCYP(3)について、日本薬局方収載医薬品を対象にMEDLINEを活用し、調査対象とした向精神薬に関するKiおよびCYPを全て調査し、収集したKiおよびCYPに関する情報をまとめた。

結果：研究1では、従来型の疫学研究手法を考察し、新たなる疫学研究手法を提案するとともに、その概要を示した。研究2では、併用処方患者の抽出方法については「ある薬剤が処方され14日後

に併用対象薬剤が処方された患者」を検索することで併用患者の抽出が可能となることを示した。研究 3 では、研究対象者のうち、統合失調症患者が併用した薬剤による QTc 延長の発症率と死亡率の関係を明にした。研究 4 では、DPC データを用い、循環器疾患における向精神薬処方実態ならびに循環器疾患における抗うつ薬処方状況を調査し、疾患別抗うつ薬処方割合を算出するとともに心不全、狭心症における抗うつ薬処方有無の比較を行うことで、抗うつ薬の処方実態が明らかとなった。研究 5 では、日・米・欧の規制当局による医薬品の安全対策強化のための医療情報データの二次利用に向けた取り組みが明らかとなったとともに、向精神薬等の薬剤を併用することによる副作用発現の予測が可能であることが示唆された。

まとめ：本研究結果は、電子カルテ等から得られた臨床データを用いた精神疾患を有する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連等に関する疫学調査の可能性を示している。

研究分担者氏名 所属施設名及び職名

稲垣 中 慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科日本製薬工業協会寄付講座 准教授

川上純一 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長

伏見清秀 東京医科歯科大学大学院 医療政策学講座 医療情報システム学教室 教授

松田公子 医療法人 静和会 浅井病院 薬剤部 部長

伊藤弘人 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会精神保健研究部 部長

研究協力者氏名 所属施設名

池野 敬 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会精神保健研究部

石黒智恵子 医薬品医療機器総合機構

稲田俊也 財団法人 神経研究所

内山直樹 昭和大学大学院薬学研究科

宇野準二 桶狭間病院 藤田こころケアセンター

梅田賢太 松山記念病院

奥村泰之 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会精神保健研究部

栗原正亮 草津病院

櫻井正太郎 星薬科大学薬学部

佐野慎亮 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

清水沙友里 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会精神保健研究部

天正雅美 ほくとクリニック病院

馬場寛子 常盤病院

福内友子 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会精神保健研究部

堀 雄史 浜松医科大学がん教育研究センター・附属病院

吉尾 隆 東邦大学薬学部医療薬学教育センター臨床薬学研究室

A. 研究目的

近年、海外では大規模な診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究が盛んに行われており、慢性疾患を有する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連等、数多くのエビデンスが創出されている。わが国においても、2010年のレセプトオンライン化によるナショナルデータベース構築計画をもとにしたデータの2次利用に関する検討が進められている。しかし、実際の活用事例や具体的な手法に関する研究はまだ始まったばかりである。

本研究の目的は、電子カルテ等から得られた臨床データを用いた精神疾患を有する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連等に関する疫学調査の可能性を検討することである。

各分担研究者による研究の目的は次の通りである。

研究1: 国立病院機構精神科病院を含めた大規模処方データベースの構築およびわが国における薬剤疫学研究の推進に関する展望の概説（稲垣中分担研究班）

研究2: 抗精神病薬を使用する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連を電子カルテ等から得られた臨床データを用いた調査により検討する（川上純一分担研究班）

研究3: 一般患者と精神疾患患者の寿命に関する後方視的調査の実施ならびに薬剤性QT延長が寿命に及ぼす影響の解明（松田公子分担研究班）

研究4: 厚生労働省のDPC包括評価関連調査公表データと分担研究者らが構築したDPC医療データベース等の研究成果を利用した我が国の急性期病床における向精神薬の処方状況の解明（伏見清秀分担研究班）

研究5: 現存リソースの整理と薬剤の併用による副作用発現を評価するツールの構築（伊藤弘人分担研究班）

以上の研究は倫理面に十分配慮しながら実施し、必要な場合は分担研究者が所属する倫理委員会の承認を得て行った。

B～D. 研究方法、結果および考察

研究1: 従来型疫学調査手法による検討

B. 研究方法

わが国で現在、薬剤疫学研究に使用できる大規模データベースについて調査した。

C. 研究結果

現在のわが国では医療機関、あるいは保険者に由来するレセプトに基づくデータベースや、過去10年間に特定の大学病院を受診した患者データベースが存在するが、これらを利用した薬剤疫学研究は少ない。1つには「レセプトの病名」や「倍量処方」の問題によりデータの質に疑問があるため、2つには精神科医療従事者の多くが大規模データベースを用いた分析になじみがないために、手作業で得られたデータを利用した調査しか行われなかったと考えられた。

D. 考察

これらの状況を反映して、本分担研究班は複数の医療機関において保管されている各患者の処方歴に関する電子データをダウンロードして、一括検討することを可能とするシステムを構築し、それと臨床データを組み合わせるという手法を用いて、薬剤疫学的研究に使用するという構想を有している。すでに本研究班は三洋電機の処方管理システム「RINKS」より長期にわたる処方電子データを抽出・解析することを目的

としたソフトウェアを完成させているが、そののみならず他の会社の長期にわたる処方電子データを抽出・解析するソフトウェアをも開発する予定である。

研究2：病院が所有する臨床データベースを用いた抗精神病薬の多剤併用および副作用発現の調査の手法に関する研究

B. 研究方法

抗精神病薬が併用して処方された患者の抽出を行い、該当する一部の患者の処方歴を実際に確認し、目的とする抽出が行われたかを確認した。この操作を繰り返し抽出操作のみで併用患者を同定する条件を検討した。また副作用発症症例の抽出方法として、検査値異常により副作用発症症例を抽出する方法を検討した。

C. 研究結果

併用処方患者の抽出方法については「ある薬剤が処方され14日後に併用対象薬剤が処方された患者」を検索することで、併用患者の抽出が可能となった。しかし併用/非併用どちらにも抽出されない症例が存在した。副作用発症症例の抽出については検査値により肝機能異常の発生を検出する方法を検討したが、臨床検査を実施した割合は薬剤により異なった。

D. 考察

浜松医科大学附属病院の臨床データベースを用いて、併用処方患者の抽出を検討した。また臨床検査値異常により副作用発症症例を抽出する方法を検討した。この検討より併用処方患者の抽出および検査値異常が発生した症例の抽出を行うことができた。

研究3：多剤併用患者のスクリーニング方法の要素の抽出・副作用モニタリング手法の開発研究—QT延長が報告されている薬剤の安全使用に関する研究—

B. 研究方法

分担研究者が所属する精神科病院において、平成18年3月27日～平成21年5月16日に死亡診断書が出された患者350人を対象に、精神疾患の有無による平均寿命の比較、死因、死亡年齢と服用薬剤との関連、QT延長の発症状況等について調査を行った。また、対象者の中でICD-10で統合失調症と診断された患者のQT延長の発症割合と同施設で年齢をマッチングさせた平成21年12月31日時点で慢性期解放病棟に入院中の統合失調症患者のQT延長の発症割合の比較検討を行った。

C. 研究結果

350名の対象患者の中で、精神疾患【あり】の患者は60名、精神疾患【なし】の患者は287名であった。それぞれの平均寿命を比較すると、精神疾患【あり】が71.4歳、精神疾患【なし】が83.3歳であった。疾患別では、統合失調症患者の平均寿命は61.6歳、気分障害患者は77.2歳であった。統合失調症患者の死亡前5年間における精神科領域以外の薬剤の一日平均服用剤数では3.00剤が3.95剤と有意に増えていた。対象患者の死亡直近3年間に行った心電図検査では、統合失調症患者（平均年齢61.6歳）では48.0%にQTc延長がみられた。一方、年齢をマッチングさせた生存している統合失調症患者（平均年齢61.9歳）の直近3年間のQTc延長の発症は28.0%であった。平均年齢が同じ2つの統合失調症患者群において、生存群に比べ死亡群ではQT延長の発症率が有意に高かった。

D. 考察

統合失調症患者の寿命は一般人に比べ10年から20年短いといわれているが、本調査によって、精神疾患【なし】の患者の寿命83.3歳に対し、気分障害患者の寿命77.2歳、統合失調症患者の寿命61.6歳を比較すると、それぞれ6.1歳、21.7歳短いことが明らかとなった。また、平均年齢が同じ統合失調症患者の2つの群において、死亡群は生存群に比べ、直近3年間のQT延長の発症率が有意に高く、QT延長が寿命に影響を及ぼす可能性が示唆された。

研究4：多剤併用と副作用発現の関連に関する分析

B. 研究方法

DPC対象病院のうち、平成21年度厚生労働科学研究費補助金（政策科学推進研究事業）「包括支払い方式が医療経済および医療提供体制に及ぼす影響に関する研究」（主任研究者 松田晋哉産業医科大学公衆衛生学教室教授）にデータ提供の了承を得た855の医療機関のデータを用いた。続いて、向精神薬が処方されたデータを抽出しデータベースを構築するため、後発薬を含めた全ての向精神薬のコードを調査し、向精神薬マスタを作成した。初年度においては、向精神薬による副作用発現が先行研究より明らかとなっている循環器疾患（MDC05）をモデル的に取り上げた。

C. 研究結果

DPCデータは平成20年度4月1日以降に入院し、7月1日～12月に退院した患者の様式1、EFファイルの個票データを用いて分析を行った。データ総数は256万9,811、循環器疾患の総症例数は25万4,740症例、うち向精神薬処

方があった症例は12万2,463症例、抗うつ薬投与があったのは4,827症例であった。心疾患のある患者に対しては慎重投与となっている三環系・四環系・トラゾドン・SNRIが処方されている場合があった。疾病によって、抗うつ薬の投与率に差が見られた。心不全で抗うつ薬の投与割合が高い。最も症例数の多い狭心症と心不全を比較すると、心不全・狭心症共に、抗うつ薬投与群では女性の割合が高く、救急搬送が多く、死亡退院率が高く、重症度が高く、在院日数が長期化する傾向が見られた。狭心症では、抗うつ薬投与群で自院外来からの入院率が低く、救急搬送の割合が大幅に高まっていた。

D. 考察

本研究では、既存リソース調査の一環として、DPCデータを用いた向精神薬処方実態の分析を行った。DPCデータは我が国における貴重な大規模臨床データベースの一つであるが、現在まで向精神薬に関する分析は行われていなかった。本研究の向精神薬マスタの作成により、DPCデータから向精神薬薬剤処方データの抽出が可能となった。

研究5：現存リソースの特徴と副作用に関する分析

B. 研究方法

本分担研究は3部から構成されており、(1)日・米・欧の規制当局による医薬品の安全対策強化のための医療情報データの二次利用に向けた取り組みに関する調査をインターネット、文献等より日・米・欧の規制当局による、医療情報データベースの活用に関する情報の収集を行った。(2)ならびに(3)の研究では、向精神薬に関係するKi値(2)およびCYP(3)につい

て、日本薬局方収載医薬品を対象に MEDLINE を活用し、調査対象とした向精神薬に関する Ki および CYP を全て調査し、収集した Ki および CYP に関する情報をまとめた。まとめた情報をもとに、向精神薬を服用している患者に起こりうる副作用を評価する方法論の検討を行った。

C. 研究結果

本研究では、次に示す 3 点が明らかとなった。第 1 に、欧米諸国やわが国における診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究の現状を俯瞰した。わが国においては、厚生労働省では拠点データベース事業で、医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）では“MIHARI project”事業で先進的な取り組みがはじめられていた。なお、厚生労働省での拠点データベース事業は全国の病院を対象としたデータベース構築事業であるのに対し、PMDA ではデータの二次利用を安全対策業務へ適応するために具体的な検討を中心に行っていた。第 2 に、抗精神病薬における Ki 値の整理において、対象とした薬物の受容体プロフィールを整理した。第 3 に、向精神薬等が関与する CYP の整理については、6 種類のマクロライド系抗菌薬、12 種類の抗真菌薬、7 種類の三環系抗うつ薬、2 種類の四環系抗うつ薬、3 種類の SSRI ならびに 17 種類の抗精神病薬において、CYP との関係を整理した。

D. 考察

本研究で、わが国における医療情報データの二次利用の活用環境の整備を提案しつつ、臨床での薬剤併用における副作用の発現予測が可能であることが示唆された。以上のことより、①医療情報データの二次利用の活用の現状を改善

し、②臨床での複数の薬剤を併用する際の、薬力学的相互作用や薬物動態学的相互作用の影響を確認することが必要であると考えられる。

E. 結論

当研究班では、向精神薬等をモデル的にとりあげ、電子カルテ等から得られた臨床データを用いた精神疾患を有する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連等に関する疫学調査の可能性を検討した。

稲垣中分担研究班では、従来型疫学調査手法による検討において、従来型の疫学研究手法を概説するとともに、今後当研究班で新たなる疫学研究手法の構築を目指すための方法論を示した。

川上純一分担研究班では、病院が所有する臨床データベースを用いた抗精神病薬の多剤併用および副作用発現の調査の手法に関する研究において、浜松医科大学附属病院の臨床データベースを用いた併用処方患者および検査値異常が発生した症例を抽出する方法を確立することができた。

松田公子分担研究班では、多剤併用患者のスクリーニング方法の要素の抽出・副作用モニタリング手法の開発研究において、統合失調症患者の寿命を明らかとするとともに、統合失調症患者の QT 延長が寿命に影響を与えている可能性を示唆した。

伏見清秀分担研究班では、多剤併用と副作用発現の関連に関する分析において、向精神薬マスタの作成により、DPC データから向精神薬薬剤処方データの抽出が可能となり、DPC データを用いた身体科における向精神薬処方の実態が分析可能であることが明らかとなった。

伊藤弘人分担研究班では、日米欧における大

規模な診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究について紹介するとともに、わが国で今後重点的に実施すべき項目を示した。また、向精神薬等に関する Ki 値および CYP について整理をした。抗精神病薬における Ki 値については、対象とした薬物の受容体プロフィールを整理した。一方、向精神薬等が関与する CYP の整理については、マクロライド系抗菌薬をはじめとする薬物について、CYP との関係を整理した。

本研究より、精神疾患を有する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連等に関する疫学調査の可能性について、新たな知見を得る可能性を示している。

F. 健康危険情報

公表すべき健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

現時点では特になし。

2. 学会発表

1) 清水沙友里, 伊藤弘人, 伏見清秀, 「DPC 調査データを用いた、循環器疾患入院患者の精神疾患併発に関する分析」, 日本医療・病院管理学会誌, 2010, vol.47 Supplement, p286

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

現時点では特になし。

Ⅱ. 分担・協力研究報告書

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

分担研究報告書

従来型疫学調査手法による検討

研究分担者 稲垣 中 慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科日本製薬工業協会寄付講座「医薬経済学教育研究プログラム」 准教授

研究要旨：今日までにさまざまな新規向精神薬が上市されたが、新規向精神薬の普及に伴って臨床試験の際に問題視されていなかったさまざまな有害事象が指摘されている。これらの問題は、海外では1万人以上の患者を含む大規模データベースに基づいて議論されているが、わが国ではデータベース整備が遅れていることもあって、議論は低調のまま今日に至っている。本分担研究班は国立病院機構精神科病院を中心とした大規模処方データベースを構築し、精神科領域の薬剤疫学研究の推進を図っている。今回の報告では、わが国の精神科領域の薬剤疫学研究のデータベースの現状と本分担研究班の将来構想を報告する。

研究方法：わが国で現在、薬剤疫学研究に使用できる大規模データベースについて調査した。

結果：現在のわが国では医療機関、あるいは保険者に由来するレセプトに基づくデータベースや、過去10年間に特定の大学病院を受診した患者データベースが存在するが、これらを利用した薬剤疫学研究は少ない。1つには「レセプトに病名」や「倍量処方」の問題によりデータの質に疑問があるため、2つめには精神科医療従事者の多くが大規模データベースを用いた分析になじみがないために、手作業で得られたデータを利用した調査しか行われなかったためと考えられた。

まとめ：これらの状況を反映して、本分担研究班は複数の医療機関において保管されている各患者の処方歴に関する電子データをダウンロードして、一括検討することを可能とするシステムを構築し、それと臨床データを組み合わせるという手法を用いて、薬剤疫学的研究に使用するという構想を有している。すでに本研究班は三洋電機の処方管理システム「RINKS」より長期にわたる処方電子データを抽出・解析することを目的としたソフトウェアを完成させているが、そのみならず他の会社の長期にわたる処方電子データを抽出・解析するソフトウェアをも開発する予定である。

研究協力者氏名

稲田俊也
財団法人神経研究所
吉尾 隆
東邦大学薬学部医療薬学教育センター臨床薬学研究室

A. 研究目的

1996年と1999年に本邦最初の新規抗精神病薬、新規抗うつ薬であるリスペリドン、およびフルボキサミンが上市されて以降、今日までに

8種類の新規抗精神病薬と7種類の新規抗うつ薬を

使用することができるようになった。従来型向精神薬と比較して、これらの新規向精神薬は総じて副作用のリスクが小さいとされているが、新規抗精神病薬による代謝系有害事象のリスク¹⁾や高齢者における脳卒中リスク²⁾および死亡リスク³⁾、新規抗うつ薬による若年者の自殺リスクの問題⁴⁾などといったさまざまな問題が議論されてきた。

海外における議論を見るかぎりでは、これらの有害事象については1万人以上の患者を含む大規模処方データベースに基づく議論が展開されてきたが、さまざまな理由によってわが国では大規模処方データベースの整備が遅れていることもあって、わが国独自のデータに基づく有害事象に関する議論が低調のまま今日に至っている。

これらの状況に鑑みて、本分担研究班では国立病院機構精神科病院を含めた大規模処方データベースを構築し、わが国における薬剤疫学研究の推進を図っている。本稿ではわが国における処方データベースの現状と本分担研究班の今後3か年における将来構想について述べる。

B. わが国における大規模データベース

わが国で現在、薬剤疫学研究に使用できる大規模データベースについては、2010年9月25日に刊行された『薬剤疫学の基礎と実践（医薬ジャーナル・刊）』⁵⁾において述べられている。同書にはさまざまな医療機関に由来するレセプトに基づくデータベースや、過去10年間に特定の大学病院を受診した患者データベース、保険者由来のレセプトに基づくデータベースなどの概要が記されているが、筆者の知る限りではこ

れらのデータベースを利用した薬剤疫学研究は少ない。その背景には様々な要因が関与しているが、1つには問題なく保険償還を受けることを目的として、俗に「レセプト病名」といって、認知症患者に抗精神病薬を投与する際に便宜上「統合失調症」という診断名をつけたり、あるいは俗に「倍量処方」といって、上市直後の薬品などの処方日数制限を回避するために、実際に服用する2倍の量の向精神薬を処方するなどといった処方慣習があるために、レセプトのみでは情報が不十分過ぎることが関与していると推測される。

また、もう1つには精神科医療従事者の多くが大規模データベースを用いた分析になじみがないために、もっぱら紙ベースのデータ収集を好む傾向がある可能性もある。たとえば、この数年のわが国における状況を見てみると、旧国立精神科療養所の入院患者を対象として過去6回にわたって実施された多施設共同患者調査

(Japan Extensive Study of Schizophrenia:以下JESSと略)^{6,7,8)}やPCP研究会⁹⁾によって毎年実施されている統合失調症患者を対象とした処方実態調査(Drug Utilization Review:以下,DURと略)は紙ベース、あるいは薬剤師によって手入力されたデータに基づいて行われており、病院に保管されているlongitudinalな処方内容に関する電子データを直接使用した調査は行われておらず、手作業で得られた特定の1日の処方データを利用した調査のみが行われている。

C. 本分担研究班の将来構想

1) 筆者がこれまで従事してきた臨床研究

筆者は厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

(現・開発費)の資金によって実施された合計

6回の JESS のうち、2000 年と 2005 年に実施された JESS2000^{6,7)}および JESS2005⁸⁾に参加し、中心的な役割を果たした。JESS2000 と JESS2005 ではそれぞれ 2000 年 9 月 1 日および 2005 年 9 月 1 日の時点で全国 15~17ヶ所の旧国立精神科療養所に入院していた全ての患者を対象に 1) 性別, 2) 生年月, 3) 入院年月日, 4) ICD-10 による主診断, 5) 処遇 (入院形態, 病棟種別, 隔離・拘束の有無), 6) Global Assessment Scale 評点, 7) 発病年齢, 8) 教育年数, 9) 結婚歴, 10) 親・子・同胞の遺伝歴, 11) Manchester Scale 評点, 12) 数ヶ月以内の退院可能性, 13) 退院後に利用する「生活の場」と「就労・活動の場」, 14) 処方薬剤, 15) 過去 1ヶ月以内に投与された持効性抗精神病薬, 16) インスリン製剤の使用の有無, 17) 身長と体重などの情報を収集し、薬剤疫学的観点からの検討を行うとともに、JESS2000 と JESS2005 に編入された患者の 2005 年 9 月 1 日と 2010 年 9 月 1 日までの生命転帰を含む 5 年転帰についても調査を行った。

加えて、筆者は 1996 年に厚生省 (現・厚生労働省) 精神・神経疾患研究委託費『7 指-2 精神分裂病の病態, 治療・リハビリテーションに関する研究 (主任研究者: 内村英幸)』において全国 8ヶ所の精神科医療機関で治療中の 5 年以上の治療歴を有する統合失調症患者を対象に治療抵抗性統合失調症 (Treatment-resistant schizophrenia: 以下, TRS と略) の prevalence に関する調査 (以下, TRS1996 と略) を実施した¹⁰⁾。この調査における調査項目は 1) 性別, 2) 生年月日, 3) 入院年月日, 4) ICD-10 による主診断, 5) 処遇 (入院形態, 病棟種別), 6) Global Assessment Scale 評点, 7) 発病年齢, 8) Brief Psychiatric Rating Scale 評点, 9) 過去 5 年間

に受けた薬物治療の内容, 10) Clinical Global Impression 評点, 11) Abnormal Involuntary Movement Scale 評点, 12) Drug-Induced Extra-Pyramidal Movement Scale 評点などであった。

これらの調査は、いずれもわが国において他に類を見ないユニークな調査であるが、方法論上の問題点を有していた。たとえば、JESS では調査時点において電子データを利用した情報収集が困難であったため、紙ベースでデータを収集せざるを得ず、非常に大きな労力を要した上に、調査日間の期間、すなわち 2000 年 9 月 1 日から 2005 年 9 月 1 日までの 1825 日間と、2005 年 9 月 1 日から 2010 年 9 月 1 日までの 1825 日間に関するデータが得られなかった。一方、TRS1996 は過去 5 年間の処方歴をはじめとした長期データを収集してはいたが、当時はさらに電子化が遅れていたために、処方歴に関する調査は全て手作業で行うしかなく、調査規模を大きくすることを断念せざるを得なかった。

これらの JESS, および TRS1996 で見られた方法論上の限界は JESS や TRS1996 のみならず、わが国でこれまでに実施されてきた DUR のほぼ全てに共通する問題であり、今後わが国で薬剤疫学研究を実施する上で解決すべきものと考えられる。

2) 基本構想

このように考えると、わが国で質の高い薬剤疫学研究を行うために、われわれが行うべきことは明らかである。

1 つは複数の医療機関において保管されている各患者の処方歴に関する電子データをダウンロードして、一括検討することを可能とするシステムを構築することである。わが国では病院

に患者の薬歴を保管することが義務付けられているが、10～15年前からは電子媒体で保管することが許容されており、しかも、この薬歴データを保管するためのソフトウェアは大手4社による寡占状態にあるので、技術的にはデータ集積が十分に可能である。このために、本研究班発足前より筆者はTRSのprevalenceに関する再調査の施行の前段階として、三洋電気株式会社の販売している処方管理システム『RINKS』より長期にわたる処方電子データを抽出・解析することを目的とする『治療抵抗性実態調査システム』というソフトウェアを完成させている。2つめには、収集された処方歴に関する電子データと連動して、人口統計学的データのみならず、臨床データを定期的に収集するシステムを構築することである。これはこれまでにJESSで収集されたデータにほかならない。

つまり、わが国で精神科領域の薬剤疫学を進展させるためには、JESSのような患者実態調査と『治療抵抗性実態調査システム』のようなソフトウェアよりダウンロードされる薬歴データを組み合わせるといった手法の普及が望まれることになる。

3) 進捗状況と将来構想 (図1)

現在、『21委-1 統合失調症の診断、治療法の開発に関する研究 (主任研究者: 安西信雄)』内の分担研究班『統合失調症の標準的治療の普及とその効果に関する研究 (分担研究者: 塚田和美)』はJESS2005の対象患者の5年転帰調査であるJESS2005追跡調査を実施中であり、同時に7回目のJESSであるJESS2011を2011年度中に実施する見込みである。

JESS2005追跡調査は諸般の事情により、手作業による紙ベースの調査で実施されているが、

JESS2011に関しては、旧国立精神科療養所の大半が株式会社トーショーの開発した処方管理システムを使用していることに注目して、三洋電気の処方管理システム『RINKS』における『治療抵抗性実態調査システム』と同様に、薬歴データを電子的に抽出・検討できるソフトウェアの作成を前提として実施される。このようなソフトウェアの開発により、これまでと比較してJESS2011では大幅な省力化と収集されるデータの質の向上が期待される。

JESS2011では2011年9月1日時点(予定)における処方内容と人口統計学、および臨床データの関連について検討を行うこととして、本分担研究では過去数年間の処方歴に関するデータを利用した検討を行う予定である。

また、旧国立精神科療養所のみにとどまらず、公立精神科医療機関や民間精神科医療機関に蓄積されている電子データをも収集した検討や、精神科以外の領域に関するデータ集積にも着手することを計画している。

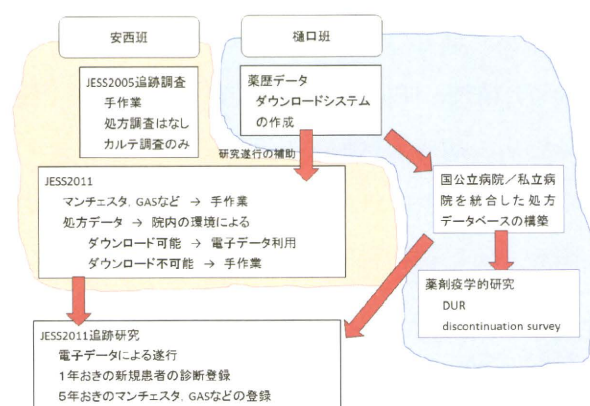


図1 本分担研究班の将来構想

D. 参考文献

- 1) 藤井康男: Olanzapine 投与中の糖尿病性昏睡に伴う死亡例から我々はなにを学ぶべきか? 臨床精神薬理 5: 1093-1113, 2002.
- 2) Herrmann N, Mamdani M, Lanctôt KL:

- Atypical Antipsychotics and Risk of Cerebrovascular Accidents. *Am J Psychiatry* 161:1113-1115, 2004.
- 3) Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al.: Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 353:2335-41, 2005.
 - 4) 景山 茂, 久保田潔 (編) : 薬剤疫学の基礎と実践. 医薬ジャーナル, 東京, 2010.
 - 5) Tiihonen J, Loenqvist J, Wahlbeck K, et al.: Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry* 63: 1358-1367, 2006.
 - 6) 不破野誠一, 吉住 昭, 大嶋 巖ほか:
Japan Extensive Study of Schizophrenia (JESS)-現在までの JESS のまとめと JESS2000 の第一次集計について-. 厚生労働省精神・神経研究委託費 精神分裂病の病態, 治療・リハビリテーションに関する研究 総括研究報告書 (主任研究者 浦田重治郎), 25-31, 2001.
 - 7) 稲垣 中, 不破野誠一, 吉住 昭ほか: 国立精神病院・療養所の統合失調症入院患者における向精神薬の処方実態. 厚生労働省精神・神経研究委託費 統合失調症の治療及びリハビリテーションのガイドライン作成とその実証的研究 総括研究報告書 (主任研究者 浦田重治郎) , 27-36, 2004.
 - 8) 稲垣 中, 伊藤寿彦, 塚田和美ほか: 国立病院機構精神科病院に入院している統合失調症圏患者における向精神薬の処方実態 (JESS2005 その2) . 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究総括研究報告書 (主任研究者 塚田和美) , 55-59, 2010.
 - 9) 吉尾隆, 宇野準二, 中川将人ほか: 国内における入院中の統合失調症患者の薬物療法に関する処方研究 2006. *臨床精神薬理* 13: 1535-1545, 2010
 - 10) 八木剛平, 稲垣 中, 山田和男ほか: 治療抵抗性精神分裂病の実態と至適薬物療法に関する研究. 厚生省精神・神経疾患研究委託費精神分裂病の病態, 治療・リハビリテーションに関する研究 総括研究報告書 (主任研究者 内村英幸) , 97-104, 1998.

病院が所有する臨床データベースを用いた抗精神病薬の多剤併用および副作用発現の調査の手法に関する研究

研究分担者 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長 川上純一

研究要旨:本研究では、浜松医科大学附属病院の臨床データベースを用いて、抗精神病薬が併用して処方された患者および副作用発症例の抽出方法の検討を行った。

研究方法:抗精神病薬が併用して処方された患者の抽出を行い、該当する一部の患者の処方歴を実際に確認し目的とする抽出が行われたか確認した。この操作を繰り返し抽出操作のみで併用患者を同定する条件を検討した。また副作用発症例の抽出方法として、検査値異常により副作用発症例を抽出する方法を検討した。

結果:併用処方患者の抽出方法については「ある薬剤が処方され 14 日後に併用対象薬剤が処方された患者」を検索することで併用患者の抽出が可能となった。しかし併用/非併用どちらにも抽出されない症例が存在した。副作用発症例の抽出については検査値により肝機能異常の発生を検出する方法を検討したが、臨床検査を実施した割合は薬剤により異なった。

まとめ:本システムを用いた併用処方患者および検査値異常が発生した症例を抽出する方法を確立できた。

研究協力者

堀雄 史

浜松医科大学がん教育研究センター・附属病院
薬剤部 特任助教

佐野慎亮

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 薬剤師

明らかにする必要がある。本分担研究では処方/検査/病名情報が格納された臨床データベースを用いて、抗精神病薬を併用あるいは単独で処方された患者の抽出および副作用発症例を抽出する方法の検討を行った。

A. 研究目的

本研究班では抗精神病薬を使用する患者の多剤併用状況とそれに伴う副作用の発現状況との関連を電子カルテ等から得られた臨床データを用いた調査の可能性を検討する。この目的を達成するため、抗精神病薬が併用された患者の副作用の発現状況が単独処方患者と比較して差異があるのか

B. 研究方法

以下の3テーマについて検討を行った。なお、これらの検討には浜松医科大学医学部附属病院が所有する臨床研究DBシステム（以下DBシステム、NTTデータ東海、参考文献1）を用いた。本システムには1997年4月以降の院内外処方/検査結果/

入院情報/病名情報などからなる臨床データが格納されている。また本研究において、抗精神病薬を文献(2)に示されている内服抗精神病薬のうち、プロクロルペラジンはオピオイドの制吐目的で処方されるため除外し、文献発表後に発売されたプロナセリンを含めて定義した。

1. 抗精神病薬処方人数の解析: 2009年1月1日~12月31日に内服抗精神病薬が処方された人数を成分別に集計した。2009年に処方人数が多かった5薬剤について、全ての抗精神病薬処方患者における各薬剤の処方割合の推移について1999年および2004年の処方割合と比較した。

2. 抗精神病薬が併用/単独で処方された患者の抽出: 抗精神病薬を併用して処方された患者の抽出を試みた。例えばレボメプロマジンの併用処方患者を抽出するため、DBシステムの主条件にレボメプロマジンの処方があること、副条件にレボメプロマジン処方日の前後 X 日に他の抗精神病薬が処方されたこととして検索を実施し、副条件該当患者を抽出した。この患者群を A とする。次にレボメプロマジン処方日の前後 X 日に他の抗精神病薬が処方されなかった副条件非該当患者を同定し、患者群 B とした。患者群 A よりレボメプロマジンを単独で処方された経験を持つ患者を除外するため、「患者群 A に属し B に属さない」患者を抽出した。この患者抽出の際にレボメプロマジン処方日の条件に期間 Y (例えば 2009 年 1 月 1 日~12 月 31 日) を設定することで、期間 Y において単独処方の期間を持たず併用処方のみを受けた患者を抽出した。またレボメプロマジンの単独処方患者を抽出するため、「レボメプロマジンを処方されたすべての患者のうち患者群 A に属さない」患者を抽出した。以上について DB システムにおける主条件/副条件と目的とする患者群の関係について図 1 で示した。抽出された患者の一部をサンプルとして実際の投与歴を確

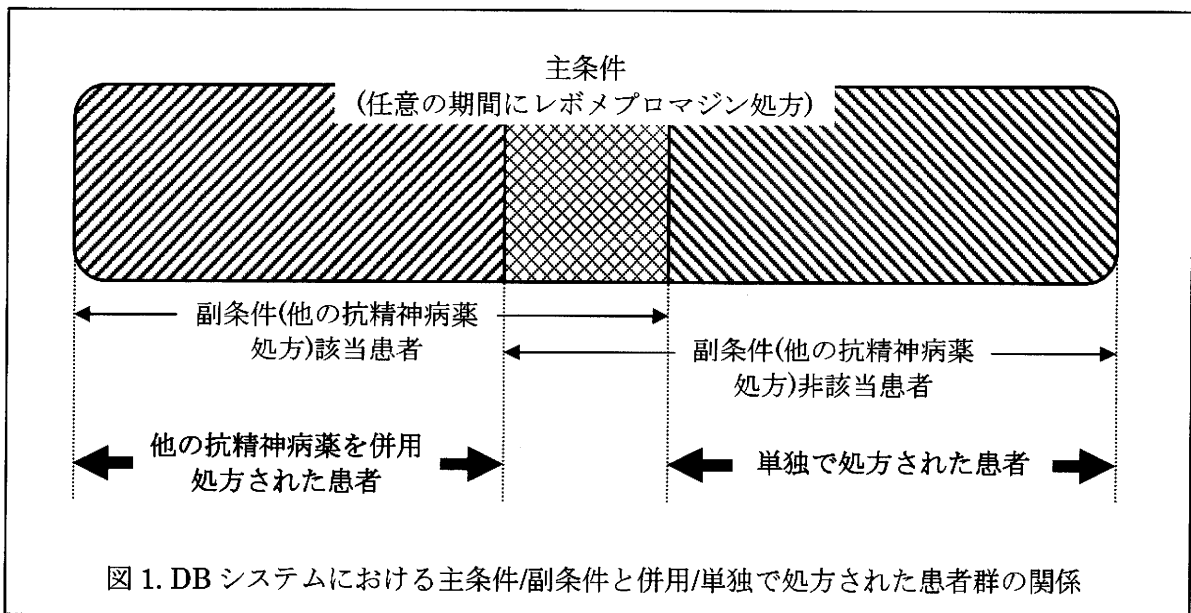
認し、目的とする抽出が行われたか検証を行った。

3. 副作用発症例の抽出方法の検討: 2009年1月1日~12月31日に抗精神病薬を新たに処方された患者において肝機能異常を発現した患者の抽出を試みた。薬剤投与前および投与後1ヶ月間に血液検査を行っていた患者を検査実施患者として集計し、薬剤投与前に検査値異常が無く投与後にアラニンアミノトランスフェラーゼ (AST) 150 IU/L 以上あるいはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ALT) 210 IU/L 以上 (有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (3) における Grade 3 以上) だった患者を肝機能異常の副作用を呈した患者として抽出した。

倫理面への配慮: 本研究は浜松医科大学医の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 抗精神病薬処方人数の解析: 2009年の1月1日~12月31日に内服抗精神病薬が処方された人数を成分別に集計した結果を表1に示した。この期間にいずれかの抗精神病薬が処方された患者は1,299名であり、リスペリドン、スルピリド、オランザピン、レボメプロマジン、次いでクエチアピンの順に処方人数が多かった。この5薬剤について、全ての抗精神病薬処方患者における各薬剤の処方割合の推移について1999年および2004年の処方割合と比較した結果を図2に示した。リスペリドンは年代の進行につれ処方割合が増加していた。スルピリドおよびレボメプロマジンは年代の進行につれ処方割合が減少していた。オランザピンおよびクエチアピンは2001年6月および2004年6月に販売開始されているため1999年には処方患者は存在せず、2004年に比較し2009年では処方割合が増加していた。



2. 抗精神病薬が併用/単独で処方された患者の抽出: 2009 年にレボメプロマジンを処方された患者を例に、併用および単独処方患者の抽出方法の検討を行った。まず検索条件をレボメプロマジン処方日の当日に他の抗精神病薬が処方されたこととして検索を行った。2009 年にレボメプロマジンを処方された 197 名のうち 111 名が併用患者、52 名が非併用患者と抽出された。それぞれ 15 名程度の処

方内容を確認したところ、併用患者群においては目的通りレボメプロマジンが他の薬剤と併用されて処方されていた。しかし非併用患者群でも 4 名の患者にレボメプロマジンが他の薬剤と併用されて処方されており、それらはレボメプロマジンと別の日に処方されていた。またいくつかの患者でレボメプロマジンが頓用で処方されていた。この結果をふまえ、続いて条件をレボメプロマジン処方日の前後 14 日に他の抗精神病薬が処方されたことに変更して検索を行った。136 名が併用患者、45 人が非併用患者と抽出された。併用患者については検索条件を変更することで 25 名が追加されたためこれらの患者の処方内容を確認したところ、レボメプロマジンを 5 日分処方後 5 日後に他の薬剤を処方された患者が 1 名存在した。非併用患者群においては他の薬剤が併用されて処方された患者は存在しなかった。

以上の結果をふまえ、薬剤併用の定義を目的とする薬剤の処方日の前後 14 日に他の抗精神病薬が処方されたこととして抗精神病薬の併用/単独処方患者の抽出を行った。リスペリドンおよびレボメプロマジンの 1999 年、2004 年および 2009 年の併

表 1. 浜松医科大学医学部附属病院における抗精神病薬処方患者人数 (2009 年)

薬剤成分名	処方人数
リスペリドン	626
スルピリド	239
オランザピン	207
レボメプロマジン	197
クエチアピン	170
アリピプラゾール	167
ハロペリドール	139
クロルプロマジン	94
ペロスピロン	48
ゾデピン	41
ブロムペリドール	24
プロペリシアジン	9
その他	20