

用処方割合を比較した結果を図 3 に示す。リスペリドン処方患者については 1999 年の 43.2%に比較し 2004 年 (26.7%) および 2009 年 (32.9%) は併用患者の割合が減少する傾向であった。レボメプロマジン処方患者については 3 期間において特に変化は見られなかった (1999 年 61.8%、2004 年 56.4%および 2009 年 69.0%)。

3. 副作用発生症例の抽出方法の検討: 2009 年における各薬剤の新規処方患者、検査実施および肝機能に関連する臨床検査値異常の抽出結果を表 2 に示した。薬剤投与前後に血液検査を実施している症例の割合は 10.1%~57.1%と薬剤により大きく異なった。また、リスペリドン投与患者において検査値異常を 10 例検出し、クエチアピン投与患者においても 1 例検出した。

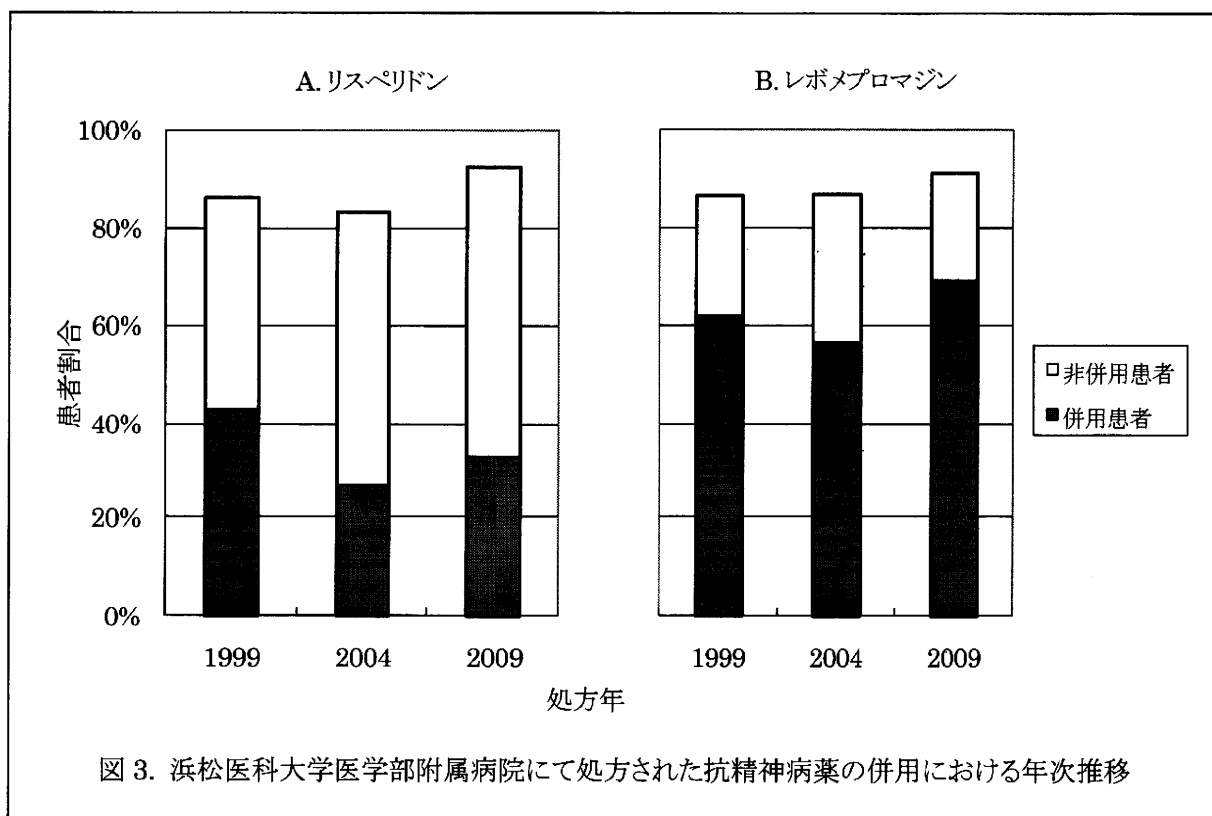
D. 考察

本分担研究では浜松医科大学附属病院が所有

する DB システムを用いて、抗精神病薬が併用して処方された患者および副作用発生症例の抽出方法の検討を行った。DB システムでは院内外処方/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おり、主条件と副条件の組み合わせによる検索、各条件に該当する患者リストの作成および該当患者の処方量などの集計を行うことができる (1)。

1. 抗精神病薬処方人数の解析: 抗精神病薬処方人数とその推移の解析を行い対象薬剤の絞り込みを行った。2009 年においていずれかの抗精神病薬が処方された患者は 1299 名であり、処方人数が多い薬剤はリスペリドン、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だった (表 1)。

続いて過去の処方傾向を明らかにするため、抗精神病薬処方患者におけるこの 5 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 (図 2)。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が、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 年中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。またスルピリドは胃・十二指腸潰瘍の適応があるため、他の薬剤と処方患者群が異なることが予想された。以上よりレボメプロマジン処方患者を例に抗精神病薬が併用/単独で処方された患者を抽出する条件を検討し、リスペリドンおよびレボメプロマジンの併用/単独処方割合

を求めることとした。

2. 抗精神病薬が併用/単独で処方された患者の抽出: 抗精神病薬が併用/単独で処方された患者の抽出を行った。例として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、副条件該当患者つまり患者群 A を抽出した。この患者群には主条件 (レボメプロマジン処方) に対して副条件 (他の抗精神病薬処方) を毎回満たす患者だけでなく、

表 2. 抗精神病薬投与開始時の血液検査実施および検査値異常 (2009 年)

薬剤成分名	新規処方患者数[人]	検査実施		検査値異常	
		[人]	[%]	[人]	[%]
リスペリドン	336	192	57.1%	10	5.5%
オランザピン	81	14	17.3%	0	—
レボメプロマジン	43	10	23.3%	0	—
クエチアピン	83	23	27.7%	1	4.8%

複数回のレボメプロマジン処方に対して他の抗精神病薬処方を1回だけ満たす患者も含まれるため、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必要がある。そのため、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て患者群 B とし、「患者群 A に属し B に属さない」患者つまり併用処方だけ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。

以上により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。まず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患者のうち111名が併用患者、52名が非併用患者と同定された。それぞれ1割以上の患者について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割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。次に副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として検索を行った。136名が併用患者、45名が非併用患者と同定された。併用患者については検索の副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検索を

行った(図3)。リスペリドン処方患者については1999年に比較し2004年および2009年は併用患者の割合が減少した傾向であった。レボメプロマジン処方患者については3期間において特に変化は見られなかった。

3. 副作用発生症例の抽出方法の検討: 2009年における代表的な抗精神病薬の新規処方患者において肝機能異常を示す患者を抽出した。薬剤投与前後に臨床検査を実施している症例の割合は10.1~57.1%と薬剤により大きく異なった(表2)。検査値異常の定義として有害事象共通用語規準v4.0日本語訳JCOG版(3)を用いた。これは主にがん薬物療法の臨床試験に用いられる基準であるが、薬剤の副作用を客観的に重症度分類するための唯一の基準であるためこの検討において使用した。検査値異常はリスペリドン投与患者において10例検出し、クエチアピン投与患者においても1例検出した。検査実施患者数で除した副作用発生率は5.5%および4.8%であり、各薬剤の添付文書ではリスペリドンは肝機能障害(0.97%)と記載され、クエチアピンは肝機能障害(1~5%未満)と記載されており大きな差異はなかった。

今回の検討で見つかった問題点を以下に述べる。第1に併用/単独で処方された患者の抽出において、調査期間内に併用処方および単独処方どちらも経験がある患者が除外される。除外される患者は全体の10%前後であり、調査期間を短くすれば除外は減らせることはできるものの副作用の発現数が少なくなると考えられた。

第2に薬剤併用の定義を目的とする薬剤の処方日の当日に他の抗精神病薬が処方されたことから前後14日に変更すると、異なる処方日で併用処方を受けた患者を単独処方患者と誤って抽出するエ

ラーは減少するものの、短期間で薬剤処方を変更された患者を併用処方患者と誤って抽出するエラーが発生した。処方日を基準とするこの検索方法を用いるとこの2つのエラーの双方を完全に除外できない。今回は前者のエラーが多かったためこのエラーを減少させた抽出方法を試みた。

以上の2点の問題を解決するために *nested case-control study* を適応して、副作用の発生日に併用処方を受けた他の患者が“*at risk*”にあるものと解釈して *risk set sampling* を行うことができる。この方法を利用すると併用処方患者の定義が「一定期間の併用処方」から「ある時点の併用処方」になるため、全ての患者を併用/単独処方患者のどちらかに組み入れることが可能になると考えられる。

第3に副作用発症例の抽出方法の検討において、臨床検査の実施割合が薬剤により大きく異なる点である。今回の検討においては添付文書に比べ発現頻度に差異は見られなかったが、診察上必要のある患者だけ検査を実施するなど検査の実施がランダムに行われていない場合、抽出された副作用症例を検査実施患者数で除した発生頻度が真の発生頻度と異なる場合も予想される。そのため登録病名との複合的な検出などを行って副作用症例を抽出し、処方患者数で除することで発生頻度を求める必要があると考えられる。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

本分担研究において公表すべき健康危険情報はない。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

なし

参考文献

- 1) 渡辺浩, 木村友美, 堀雄史, 木村通男: 病院情報システムを基盤とする臨床研究情報検索システム D☆D の概要と利用事例. 薬剤疫学. (*in press*), 2010.
- 2) 稲垣中, 稲田俊也: 2006 年版抗精神病薬等価換算. 臨床精神薬理 9: 1443-1447, 2006.
- 3) 日本臨床腫瘍研究グループ編: 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版. [http:// www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20100911.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20100911.pdf), 2010 年 12 月 24 日アクセス

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

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—

研究分担者 松田公子 医療法人静和会浅井病院 薬剤部部長

研究要旨：一般に統合失調症患者の寿命は健常人に比較して約 10 年短いといわれているが、その原因は明らかにされていない。一方で、抗精神病薬服用者は心室性不整脈および突然死を起こすリスクが高いことが知られている。本研究では、統合失調症患者の寿命に関する現状と薬原性 QT 延長の発症が寿命に対する影響を解明することを目的に、分担研究者が所属する精神科病院において後方視的調査を行った。

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。又、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 日時点で慢性期開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。

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。

まとめ：本研究により、抗精神病薬服用者は非服用者と比べ寿命が短く、うつ病患者と比べても統合失調症患者の寿命が短いことが明らかとなった。又、平均年齢が同じ死亡群と生存群二つの統合失調症患者群において、死亡群では死亡直近 3 年間の QT 延長の発症率は、生存群の発症率に比べ有意に高く、QT 延長が寿命に影響を及ぼしている可能性を示唆しているといえるであろう。

研究協力者氏名	所属施設名及び職名
天正雅美	ほくとクリニック病院 薬剤師
栗原正亮	草津病院 薬剤師
馬場寛子	常盤病院 薬剤師
宇野準二	桶狭間病院藤田こころケアセンター 薬剤師
梅田賢太	松山記念病院 薬剤師
吉尾 隆	東邦大学薬学部 教授
櫻井正太郎	星薬科大学薬学部 教授

A. 研究目的

統合失調症患者は一般人と比較し、寿命が10年から20年短いといわれている。しかし、その原因は明確ではなく、実態も十分に把握されているとは言い難い。そこで、分担研究者が所属する精神科病院において、一般患者と精神疾患患者の寿命に関する後方視的調査を行い、さらに寿命に関する因子として、薬剤性QT延長の及ぼす影響を解明することを本研究の目的とした。

治療のための薬剤が心電図のQT間隔を延長し、致死性心室性不整脈を誘発することが知られている¹⁾。これまでは不整脈を引き起こす薬剤は循環器系の薬剤が中心と考えられてきたが、現在では非循環器用剤でも心臓に影響があることが報告されている²⁾。心室筋の再分極の延長を示すQT延長は、遺伝子異常による先天性QT延長と二次性QT延長に分類され、いずれもQT延長が顕著になると、臨床的には期外収縮が頻発し、さらに多形性心室頻拍(torsades de pointes : TdP)から心室細動に至り、急死の原因となりうる。二次性QT延長は、Na⁺やK⁺チャンネルに作用す

る薬剤の影響で心室筋の再分極が延長し、同様の重症不整脈が誘発される。二次性QT延長をきたす薬剤は、抗不整脈薬、向精神薬、抗生物質、抗潰瘍薬等さまざまである。抗精神病薬や抗うつ薬も心臓への影響が報告されており³⁾、種々の心電図異常とそれに伴う症状をきたしうる。特に抗精神病薬はQT延長により、TdPを誘発することがあり、不整脈に対する注意が添付文書上でも喚起されている。従って、より安全な薬物治療を行うためにはQT延長に対する適切な対処が不可欠であるといえる^{3) 4)}。本研究では、分担研究者が所属する精神科病院において、統合失調症患者の寿命と薬原性QT延長の発症による寿命に対する影響について検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

平成18年3月27日～平成21年5月16日に、当院において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寿命の比較とその誘因を検討した。診療録からICD-10で精神疾患に分類されるF病名の有無により、対象者を精神疾患ありの患者と精神疾患なしの患者に分類し、さらに精神疾患ありの患者はF0～F9に疾患を分類した。ただしF病名が統合失調症の患者においては、適応外処方のためにその病名が付けられた可能性があるため、抗精神病薬の用量や併用薬、病態などをチェックすることにより適切な分類を行った。うつ病を持つ患者においては主病名が内科疾患の場合は内科疾患に分類した。また、F病名を2つ以上持つ場合は、先に罹患したものを優先して分類を行い、それぞれの群において平均寿命を算出した。主病名が統合失調症と

気分障害の患者について、死因分類を行った。統合失調症患者の死亡年齢と服用していた薬剤の一日平均全服用剤数との相関関係を検討した。又、統合失調症患者の死亡前5年間における抗精神病薬、抗パーキンソン病薬、ベンゾジアゼピン系薬のそれぞれの一日平均服用剤数の経時変化を調査した。寿命に影響を及ぼす突然死の原因の一つとしてQT延長の発症状況を、死亡前3年間において精神疾患患者全体と統合失調症患者を調査した。ただし、QT時間は心拍数に影響されるため、Bazettの式を用い補正した値QTc (corrected QT interval = $QT\sqrt{RR}$)を判定に用いた。QTcの正常範囲は通常360~440msとされるため、QT延長のカットオフ値を450msとした。対象者のQT延長の発症割合を、分担研究者が所属する精神科病院における年齢をマッチングさせた慢性期開放病棟の統合失調症患者の発症率と比較検討を行った⁵⁾。

(倫理面への配慮)

本研究は医療法人静和会浅井病院倫理審査委員会の承認を受けている。

C. 研究結果 (資料参照)

対象となった350名の内訳は、精神疾患ありの患者(以下精神疾患【あり】)60名、精神疾患なしの患者(以下精神疾患【なし】)287名、不明3名であった(図1)。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(図2)。また精神疾患患者60名の内訳は、ICD-10精神疾患分類でF0のせん妄が4名、F1のアルコール依存症が2名、F2の統合失調症が24名、F3の気分障害が23名、F4の神経症が3名、F5の摂食障害が1名、F9の精神遅滞が

3名であった(図3)。精神疾患【あり】から統合失調症と気分障害のデータを用いて疾患別の寿命を比較すると、統合失調症の平均寿命は61.6歳、気分障害は77.2歳であった。統合失調症患者の寿命は、N数に差はあるが精神疾患【なし】と比較して22年短かった。

さらに、統合失調症患者の寿命は気分障害患者に比較して有意に短かった(図4)。疾患別の平均寿命を男女別に比較した場合も同様の傾向がみられた(図5)。死因分類では、統合失調症患者では悪性新生物3名(12.5%)、心疾患5名(20.8%)、呼吸器疾患8名(33.3%)、その他8名(33.3%)の割合であり(図6)、気分障害患者では悪性新生物3名(13.0%)、心疾患4名(17.4%)、脳血管障害2名(8.7%)、呼吸器疾患11名(47.8%)であった(図7)。統合失調症患者の死亡年齢と一日平均全服用剤数との関係を見ると、 $R^2 = 0.2672$ ($P < 0.05$)で弱い負の相関があり、剤数が多い程死亡年齢が低かった(図8)。統合失調症患者の死亡前5年間における抗精神病薬の一日平均服用剤数では、2.00剤が1.67剤と減少し、有意な相関がみられた($R^2 = 0.8578$, $P < 0.05$) (図9)。統合失調症患者の死亡前5年間における抗パーキンソン病薬の一日平均服用剤数では、0.9剤が0.57剤と減少し、有意な相関がみられた($R^2 = 0.8449$, $P < 0.05$) (図10)。抗精神病薬と抗パーキンソン病薬の両剤が死亡前に服用薬剤が減少していることが明らかとなった。一方、統合失調症患者の死亡前5年間におけるベンゾジアゼピン系薬の一日平均服用剤数では、 $R^2 = 0.1263$ で相関は認められなかった(図11)。また、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 剤に増え、有意な相関がみられた ($R^2=0.6968, P<0.05$) (図 12). 少なくとも亡くなる 5 年前から精神科領域以外の薬が有意差を持って増えていることが明らかとなった。対象患者の死亡直近 3 年間に行った心電図検査では、精神疾患【あり】の患者では 48.0% に QTc 延長がみられた (図 13). 特に精神疾患【あり】の中で統合失調症患者 (平均年齢 61.6 歳) においても 48.0% に QTc 延長がみられた (図 14). 一方、年齢をマッチングさせた慢性期開放病棟の生存している統合失調症患者 (平均年齢 61.5 歳) の過去 3 年間における QTc 延長の発症率は 28.0% であった (図 15). 死亡者の QTc 延長割合は生存者の割合と比較し、Odds 比 (信頼区間 90%) が 2.54 倍であった (図 16).

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。本調査の対象患者の中から統合失調症患者の死亡前 5 年間における薬物治療の経過では、精神疾患用剤は減薬傾向を示したが、精神科領域以外の薬剤は増加傾向を示していた。又、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。統合失調症患者の寿命に影響する因子として、薬原性 QT 延長の発症には多彩な因子が挙げられるが、実際の臨床では薬物単

独の要因よりも身体的背景や併用薬との相互作用など、複数の危険因子が重なって発症するケースが多いと考えられる。単剤の QT 延長が明らかでないにも拘わらず、併用薬との相互作用によって突然予期せぬ QT 延長が起こる可能性があることなどから、できるだけ処方単純化を推進し、リスクを軽減する事が重要と思われる⁶⁾⁷⁾。又、薬剤の開始や増量、減量や中止時には心電図検査を実施するなど注意と観察が必要と考える⁸⁾。

E. 結論

統合失調症患者は一般人と比較し、寿命が 10 年から 20 年短いといわれながら実態は十分に解明されていなかった。本研究の初年度では、分担研究者が所属する精神科病院において、一般患者と精神疾患患者の寿命に関する後方視的調査を行い、統合失調症患者の寿命が有意に短いことが明らかとなった。さらに、寿命に関する因子として、薬剤性 QTc 延長の発症による影響が示唆された。より安全な精神科薬物治療の実施のために、抗精神病薬を使用する際は、身体的背景を十分に把握し、状態に応じたより安全性の高い薬物選択を心掛け、尚且つ、QT 延長等の副作用の発現に対し常に注意を払う必要がある。次年度の研究では、薬剤師の介入により薬原性 QT 延長の副作用の早期発見・早期対応等の副作用モニタリング手法の開発に取り組み、統合失調症の薬物療法における安全を目指したいと考える。

F. 健康危険情報

該当しない

G. 研究発表

1. 論文発表

現時点ではなし

2. 学会発表

現時点ではなし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

出願予定なし

参考文献：

- ① 清水 研, 八田耕太郎：心電図異常 (QT 延長症候群) と致死性不整脈 (Torsade de Pointes). 精神科治療学増刊号.22:82-85,2007
- ② 伊藤弘人他：.抗精神病薬の心臓への影響:総説：Journal of Japanese Congress on Neurological Emergencies.16:10-14,2003

- ③ 河合伸念他：抗精神病薬多剤併用大量療法から非定型薬単剤治療への切り替えの試み(第一報)ー減薬は統合失調症患者に何をもたらすか?ー. 臨床精神薬理.7：521-533,2004
- ④ 助川鶴平他：抗精神病薬多剤併用による統合失調症患者生命予後への影響. 臨床精神薬理. .12:1825-1832, 2009
- ⑤ 坂田深一,中村 純：QTc延長症候群ほかの不整脈. 臨床精神医学増刊号.36:142-147,2007
- ⑥ 長嶺敬彦：多剤併用と抗精神病薬の副作用ードパミン(D2)遮断にともなう副作用を回避するにはー. 最新精神医学.15:185-196,2010
- ⑦ 河合伸念 他：抗精神病薬多剤併用大量療法から非定型薬単剤治療への切り替えの試み(最終報告). 臨床精神薬理,7:521-533,2006
- ⑧ 高柳 寛：抗精神病薬による心電図異常 (QT 延長を含む). 精神科治療学, 24(6):685-689, 2009

図1 全死亡者の精神疾患の有無

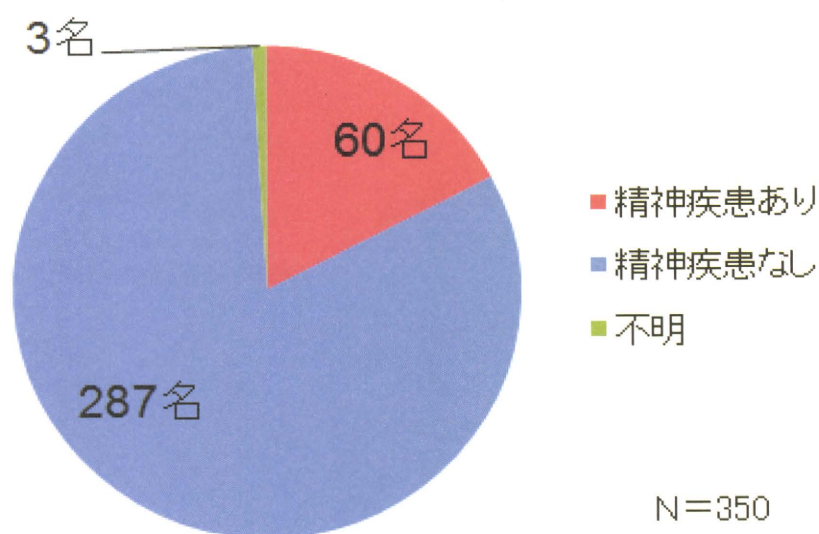


図2 主病名分類での平均寿命の差

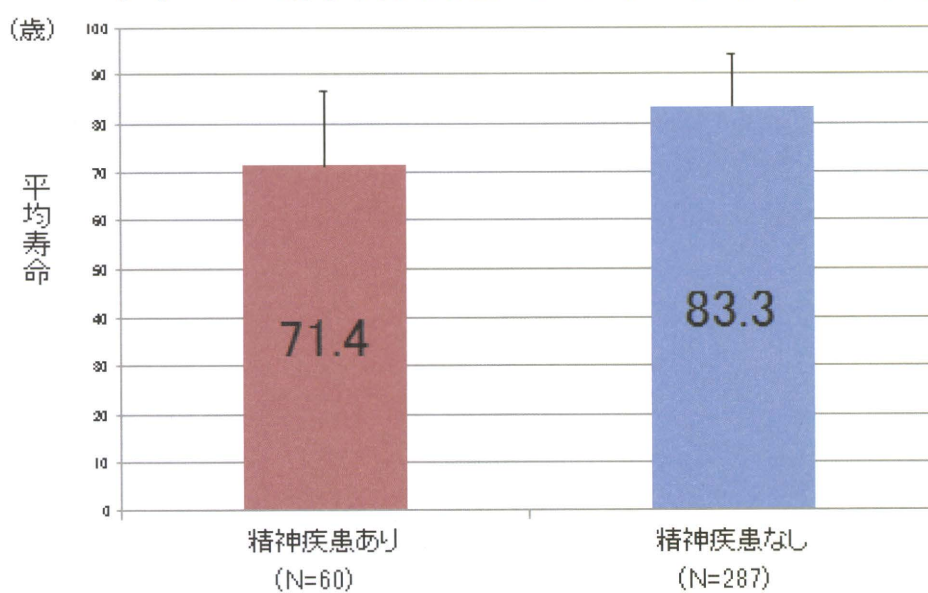


図3 精神疾患患者の疾患分類

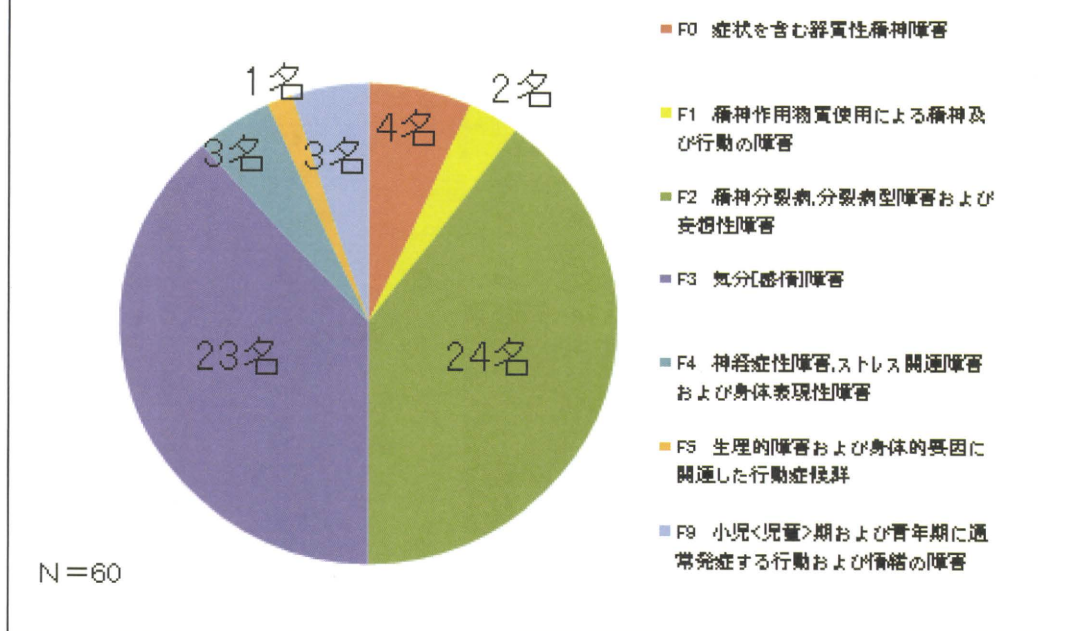


図4 疾患別の平均寿命の比較

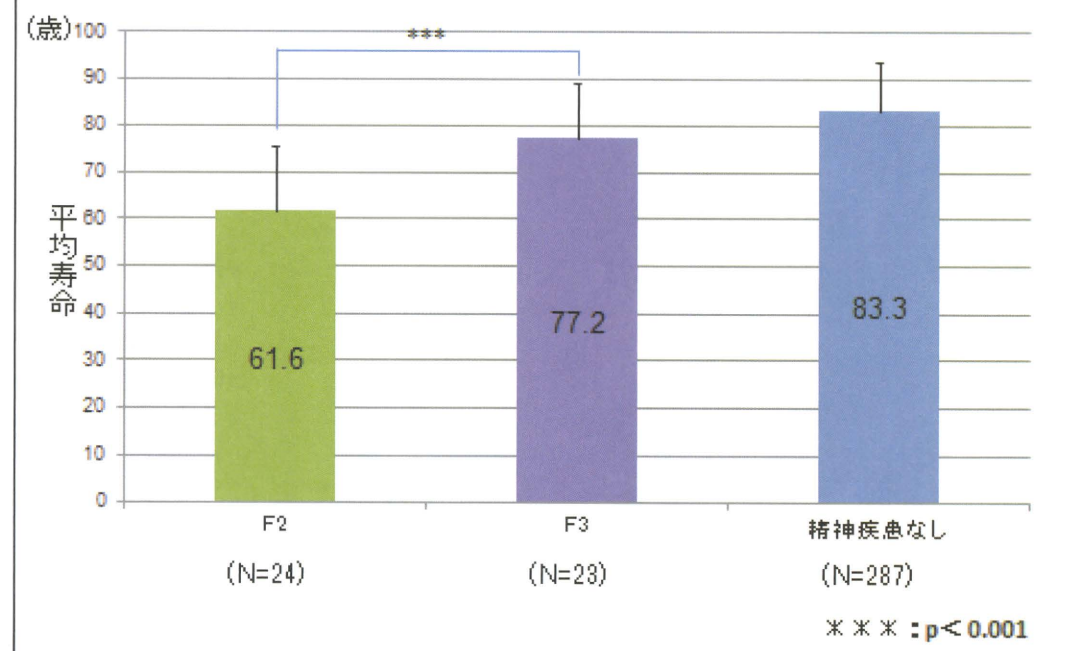


図5 疾患別の平均寿命の男女比較

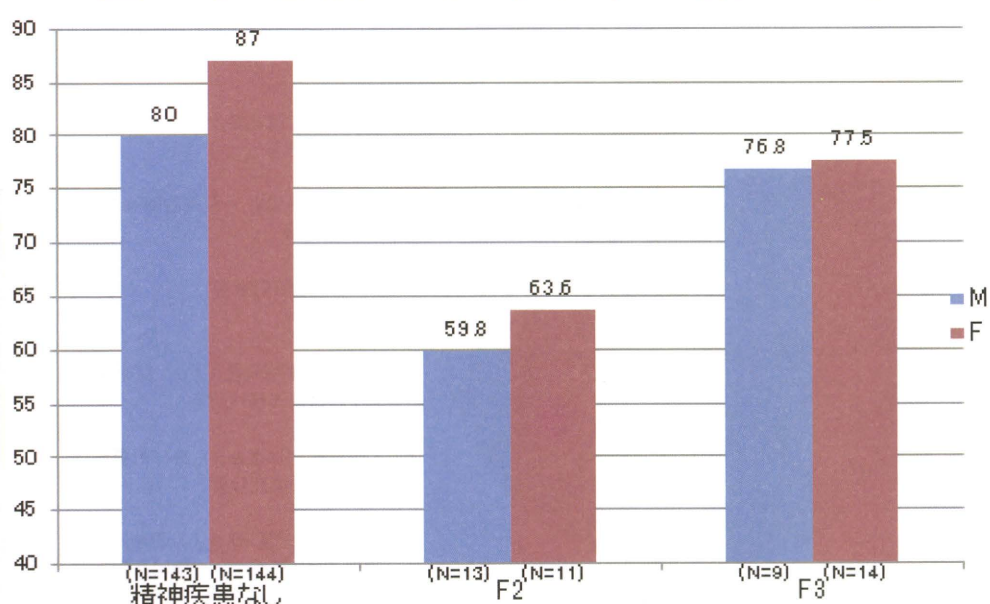


図6 F2患者のICD10による死因分類

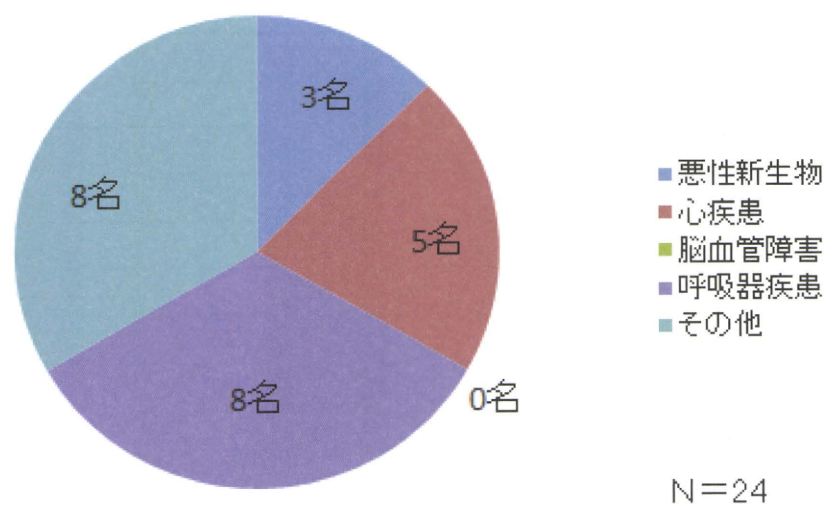


図7 F3患者のICD10による死因分類

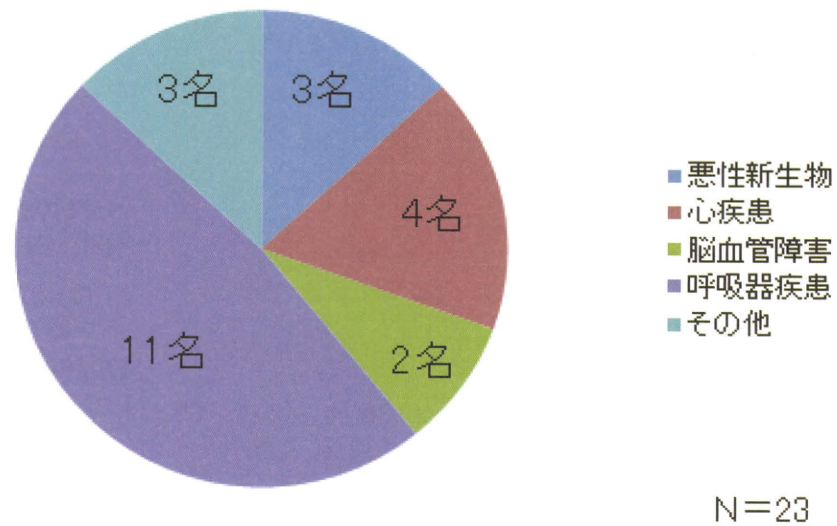


図8 F2患者の死亡年齢と
1日平均服用全剤数の比較

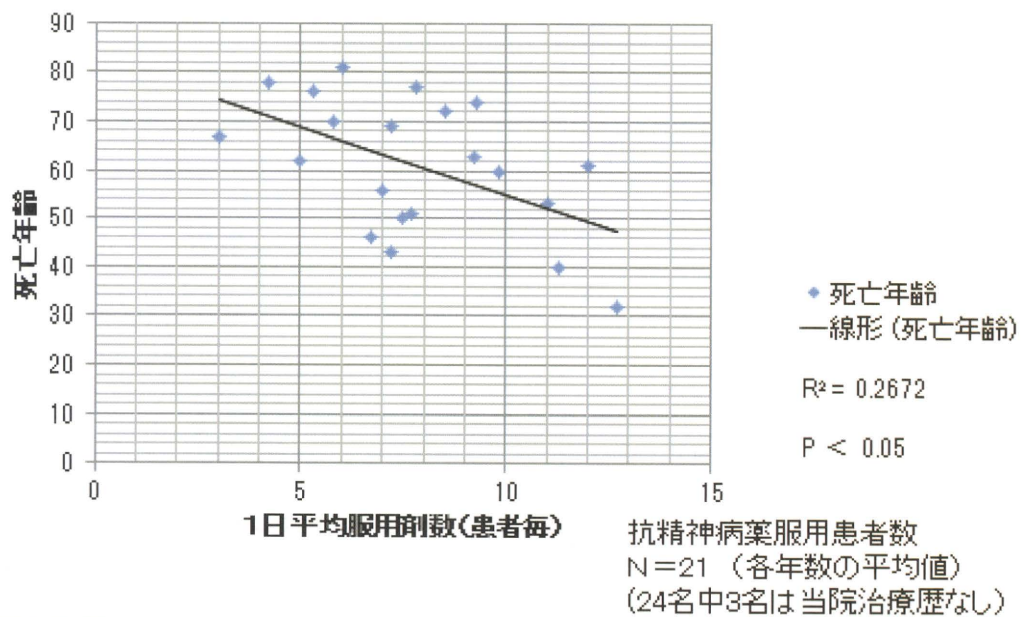


図9 F2患者の死亡前5年間に
おける抗精神病薬の1日平均服用
剤数変化

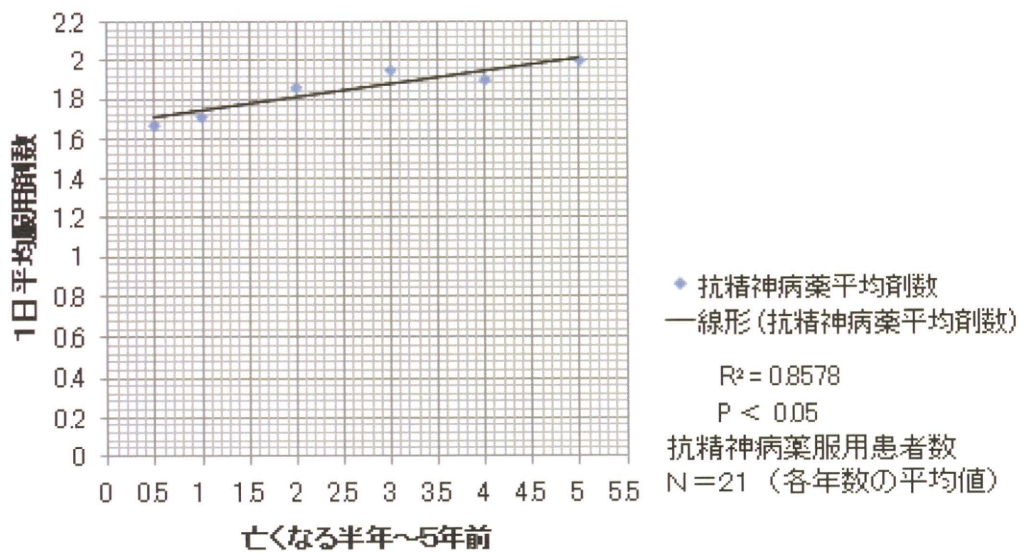


図10 F2患者の死亡前5年間に
おける抗パーキンソン病薬の1日平均服用
剤数変化

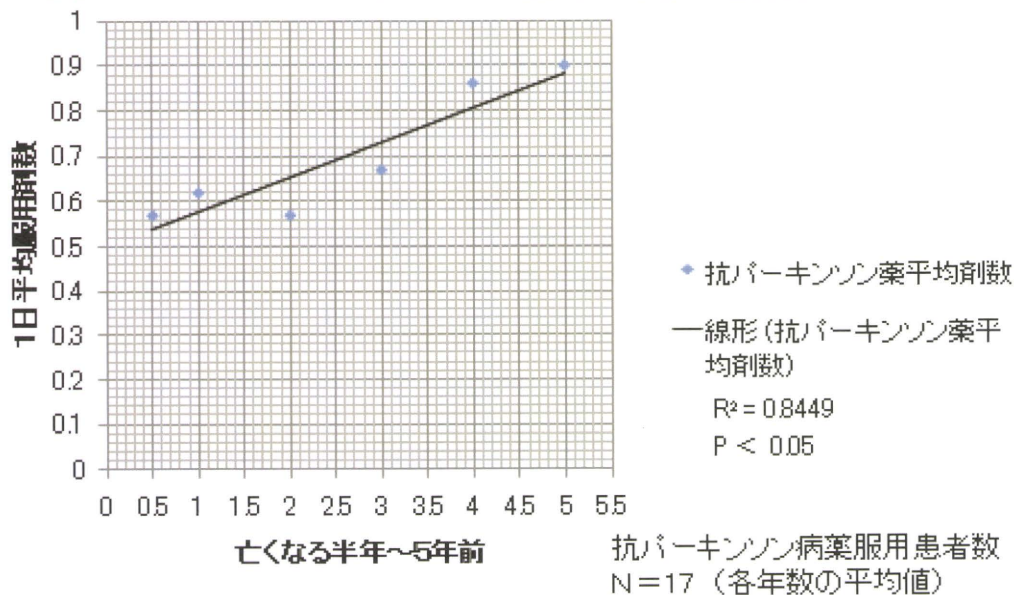


図11 F2患者の死亡前5年間に
ベンゾジアゼピン系薬の1日平均服用剤数変化

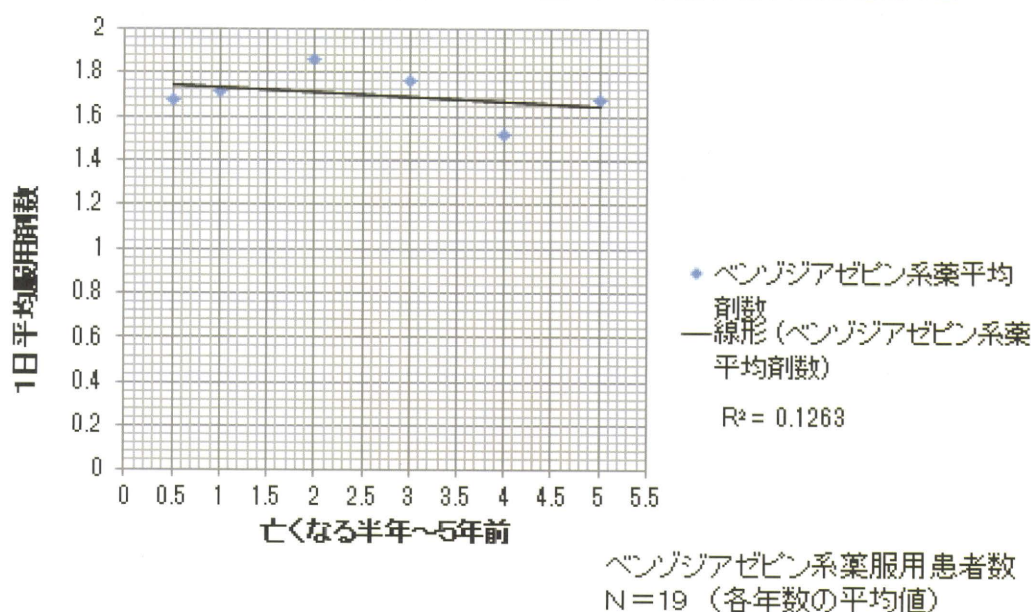


図12 F2患者の死亡前5年間に
その他の内服薬の1日平均服用剤数変化

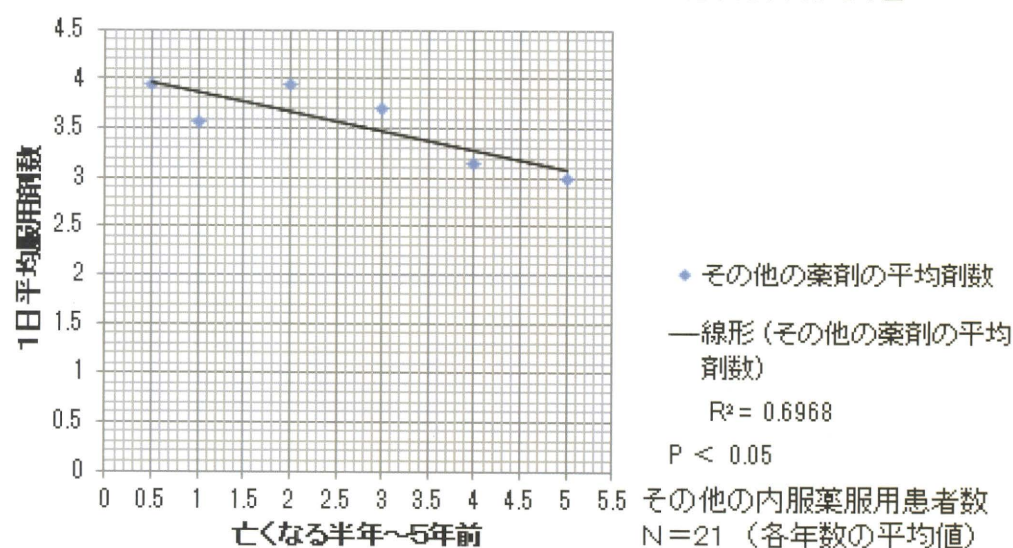


図13 死亡患者の死亡前
3年間のQTc延長割合
(2006327~2009516)/精神疾患全体

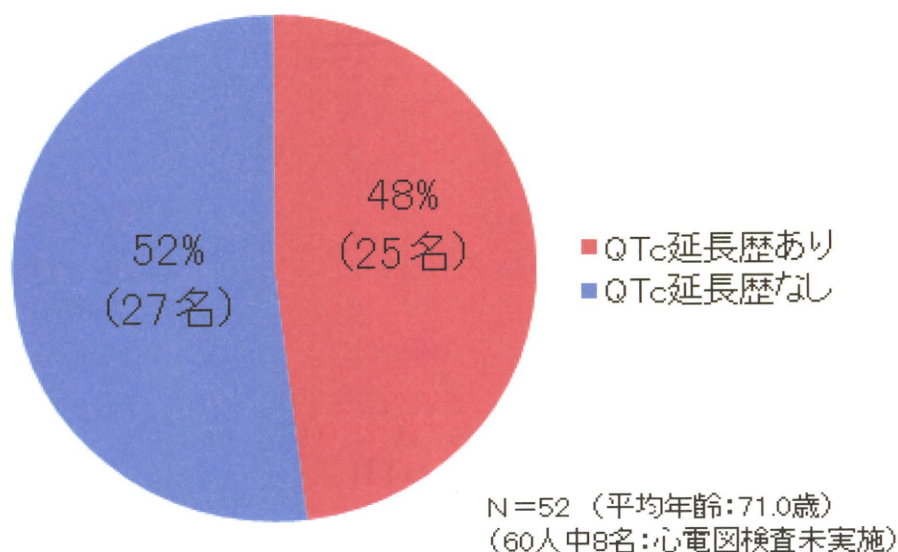


図14死亡患者の死亡前3年間のQTc延長割合
(2006年3月27日~2009年5月16日)/F2患者

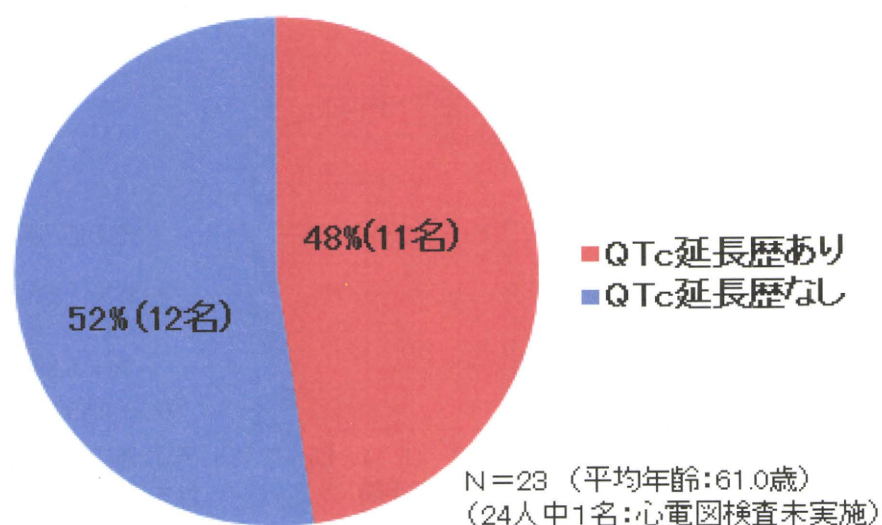


図15 精神科慢性期1病棟の3年間のQTc延長割合
(2007年1月1日～2009年12月31日) / F2患者

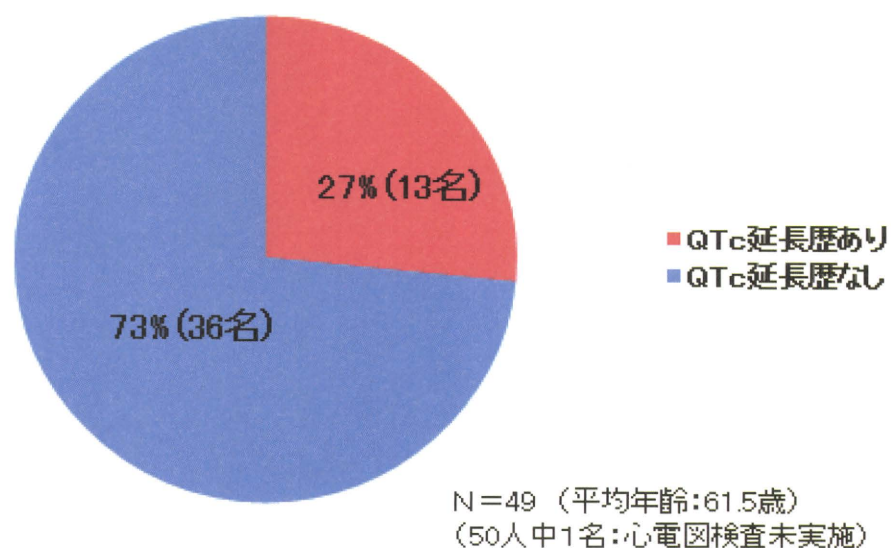
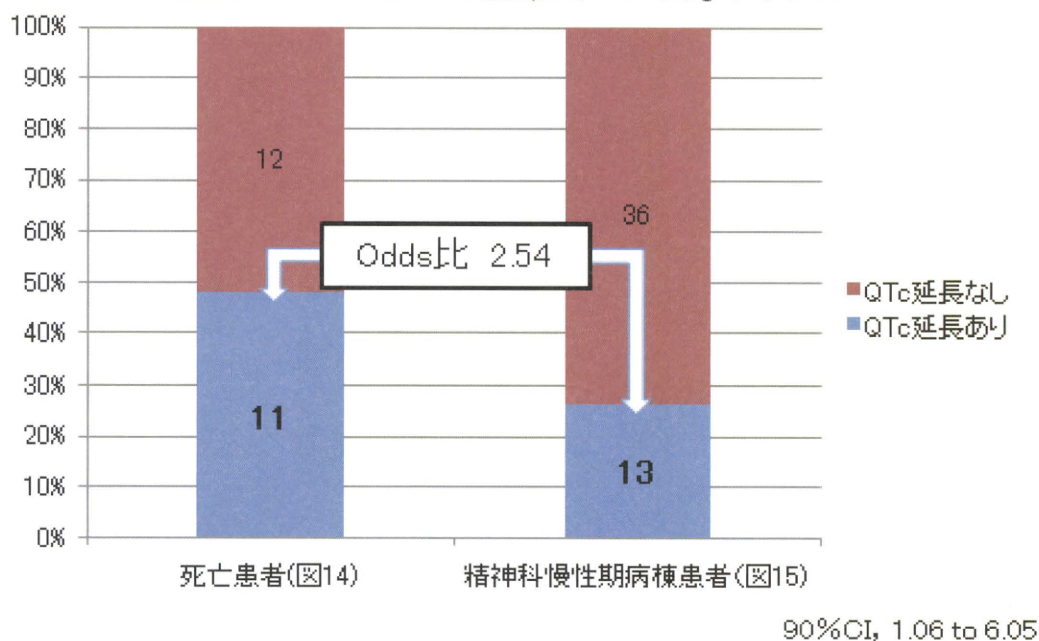


図16 QTc延長の割合比



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

多剤併用と副作用発現の関連に関する分析

研究分担者 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

研究要旨：診断群分類に基づく包括支払い方式（DPC/PDPS:Diagnosis Procedure Combination/Per-Diem Payment System）は、平成 15 年より 82 の特定機能病院の入院医療に、その後段階的に拡大し平成 21 年には DPC 算定病床数が 48 万床を超えた。このような電子診療データの蓄積は、包括評価のみならず我が国の医療の質の評価に活用できる貴重なインフラとなっている。本分担研究では、蓄積された既存リソース分析の一環として、厚生労働省の DPC 包括評価関連調査公表データ、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我が国の急性期病床における向精神薬（抗うつ薬・抗精神病薬・睡眠薬・抗不安薬・気分安定薬）の処方状況を明らかにすることを目的とした。**研究方法**：DPC 対象病院のうち、平成 21 年度厚生労働省科学研究費補助金（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。**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 2,569,811、循環器疾患の総症例数は 25 万 4740 症例、うち向精神薬処方があった症例は 12 万 2463 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。**まとめ**：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になった。モデル的に行った循環器疾患における抗うつ薬処方状況の分析では、うつ病を併存していた循環器疾患の群と対象群を比較すると、入院経路などの受療行動や、死亡退院率・在院日数等のアウトカムに大きな差があることが示唆され、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になった。

研究協力者氏名 所属施設名及び職名

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 協力
研究員

A. 研究目的

身体疾患と精神疾患には強い関連がある。一般人口でうつの有病率は 10.3%とされているが、身体疾患患者におけるうつの有病率は、循環器疾患患者における有病率が 16-27%、がん患者で 22-29%、脳血管疾患患者で

14-19%、糖尿病患者の自己記入式の調査で26%程度とされている。また、身体疾患に精神疾患を併発した場合、経過の悪化と合併症の併発率の高さが見られ、そのため医療費が50%程度増加しているとの報告もある。身体疾患と精神疾患の関連の要因として、うつ、不安、タイプA行動パターン等の患者内要因、服薬アドヒアランス、運動不足、喫煙習慣、不規則な食事等の健康管理上の高リスク行動、一人住まい等の社会的支援の不足、認知機能・記憶力の低下、免疫、神経内分泌、炎症に係る生物学的要因、また社会経済的要因、遺伝学的要因を示す研究成果も報告されている。一方我が国において、身体疾患と精神疾患の関連に関する系統的な研究は行われておらず、身体科における向精神薬の処方状況、精神疾患を併発した場合のアウトカムに対する影響等は明らかとなっていない。特に向精神薬の処方に関しては、精神病床での報告はあるものの、身体科における処方はほぼ明らかにされていない。

そこで平成22年度の本分担研究では、蓄積された既存リソース分析の一環として、厚生労働省のDPC包括評価関連調査公表データ、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、我が国の急性期病床における向精神薬の処方状況を明らかにすることを目的とした。向精神薬のうち、処方薬が病態を反映していると考えられる抗うつ薬を取り上げモデル的に分析を行う。

B. 研究方法

1) DPC/PDPS

診断群分類に基づく包括支払い方式

(DPC/PDPS:Diagnosis Procedure

Combination/Per-Diem Payment System)

は2003年度より82の特定機能病院で導入された。DPC/PDPSの適用病院は年々増加し、

DPC準備病院を含めると、平成21年度には50万床以上の施設が対象となっており、急性期の入院患者の80%以上がDPC対象病院に入院をしている。支払制度に利用されているため、医療経済的観点から理解されることが多いが、DPC導入の最大の目的は、医療の質の評価のための医療情報の標準化・透明化・共有化である。DPCは患者を傷病名と診療内容から分類する診断群分類のため、ケースミックス手法を用いた統計的な解析が可能となっている。DPCデータは我が国における医療の質の評価の貴重なデータとして蓄積され、医療施設のベンチマーキング、臨床疫学研究、医療計画、国民への情報提供などに用いられている。伏見(2008)はDPCデータの活用法として、1)医療サービス評価、2)病院経営、3)医療計画、4)保険者機能を挙げ、DPCデータを用いた地域医療の医療資源配分と必要量に関する分析や、患者調査データと連動した入院患者の病院選択行動に関する分析(伏見,2010-1,2010-2)を行った。精神疾患に関する分析では松田,他が記述的な報告を行っている。また、今後DPCデータは、医療計画と連動した医療機能分化のツールとしての更なる活用や、康永(2010)が示唆するように、臨床各学会との連携による臨床研究の強力な推進も期待されている。

2) データソース

DPC対象病院のうち、平成21年度厚生労働省科学研究費補助金(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)にデータ提供を了承して頂いた855の医療機関のデータを用いた。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から成り、データ総数は2,569,811だった。

3) DPC 診断群分類

循環器疾患全体の向精神薬の処方状況を調査するため、対象疾患は、最も医療資源を投入した傷病名(医療資源病名)が循環器疾患である MDC05 循環器疾患:「心臓の悪性腫瘍(050010)」,「心臓の良性腫瘍(050020)」,「急性心筋梗塞,再発性心筋梗塞(050030)」,「急性心筋梗塞の続発性合併症(050040)」,「狭心症,慢性虚血性心疾患(050050)」,「心筋症(050060)」,「拡張型心筋症(050065)」,「頻脈性不整脈(050070)」,「弁膜症(050080)」,「連合弁膜症(050085)」,「心内膜炎(050090)」,「心筋炎(050100)」,「急性心膜炎(050110)」,「伸縮性心膜炎(050120)」,「心不全(050130)」,「高血圧性疾患(050140)」,「解離性大動脈瘤(050161)」,「破裂性大動脈瘤(050162)」,「非破裂性大動脈瘤,腸骨動脈瘤(050163)」,「閉塞性動脈疾患(050170)」,「静脈・リンパ管疾患(050180)」,「肺塞栓症(050190)」,「循環器疾患(その他)(050200)」,「徐脈性不整脈(050210)」,「その他の循環器の障害(050340)」を対象とした。

(倫理面での配慮)

本研究に用いた患者診療情報は匿名化されており、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果(資料参照)

1) 向精神薬マスタの作成

DPC データから向精神薬が処方された症例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、レセプト電算システム用コード、薬価基準コード、一般名、薬品名、剤形、薬価、単位、用量を含む向精神薬マスタを作成した。向精神薬は、抗うつ薬、抗精神病薬、抗不安薬、気分安定薬、睡眠薬を対象とした。表1で向精神薬の分類を示した。抗精神病薬以外の向精神薬は学会等が定める一般的な分類がなく、国や研究者毎に異なった分類を用いている。向精神薬の分類法に関して、抗うつ薬の分類は、一般的であり国内データの分析に適していると思われる分類を用いた。なお2008年のデータを用いているため、NaSSAのミルタザピン、SNRIのデロキサセチン塩酸塩は含まれていない。最終的に、抗うつ薬170種、抗精神病薬530種、抗不安薬263種、気分安定薬70種、睡眠薬188種(用量が異なる場合別にカウント)を含む向精神薬マスタを作成した。

2) 循環器疾患における向精神薬処方実態

平成20年度のDPCデータから抽出した循環器疾患の総症例数は25万4740症例であった。退院時転帰が「その他」であった19,744症例と、入院から24時間以内に死亡退院となった1,066は除外した。そのうち向精神薬処方があった症例は12万2463症例、抗うつ薬投与があったのは4,827症例であった。