

とした。この条件で抽出された患者の処方後の病名などの経過を DB システムおよび診療録で確認した。ビペリデン処方時に診療録に EPS と考えられる症状が記録され、ビペリデンの服用によりその症状が改善した症例を EPS 発現のケースとした。各抽出条件(注射あるいは内服、定期内服処方:1日〇回食後といった頓用ではない処方、あるいは頓用、外来あるいは入院)における抽出人数でケース人数を除いた割合を陽性適中率として算出した。

調査対象とする抗精神病薬は、過去の調査(2)において当院で処方人数が多かったリスペリドン、ハロペリドール、オランザピン、レボメプロマジン、クエチアピンおよびアリピプラゾールの内服および注射薬とした。調査期間は 2011 年 1 月 1 日～12 月 31 日の処方とした。

なおこの検討には浜松医科大学医学部附属病院(以下当院)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 3)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。

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

2011 年にビペリデンの新規処方があった患者は 34 名だった。そのうちビペリデンの処方が 1 回だけだった患者は 8 名だった。残る 26 名のうち、ビペリデンの処方日より前に EPS の病名が登録されていた患者は 4 名いたため、我々が定義した方法で EPS と抽出された症例(以下、EPS 抽出症例)は 22 名だった。そのうち 2 名の診療録が貸出などにより調査できなかったため、残る患者 20 名について診療録の調査を行った(図 1)。

20 名のうち、ビペリデン処方時に診療録に EPS と考えられる症状が記録され、ビペリデンの服用に

よりその症状が改善した症例、つまり EPS 発現のケースは 11 例あった。EPS 抽出症例の患者背景および処方分類について表 1 に示した。

各抽出条件(注射、内服、定期処方、頓用、外来あるいは入院)における抽出人数でケース人数を除いた割合を陽性適中率として算出し、表 2 に示した。全ての処方条件における陽性適中率は 55% だった。内服処方の陽性適中率(61%)は注射処方(25%)に比較し高く、入院(40%)より外来(70%)が高かった。定期内服処方(56%)より頓服処方が高かった(100%)が、頓服処方の例数は少なかった(4 例)。

D. 考察

本分担研究では当院が所有する 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症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/

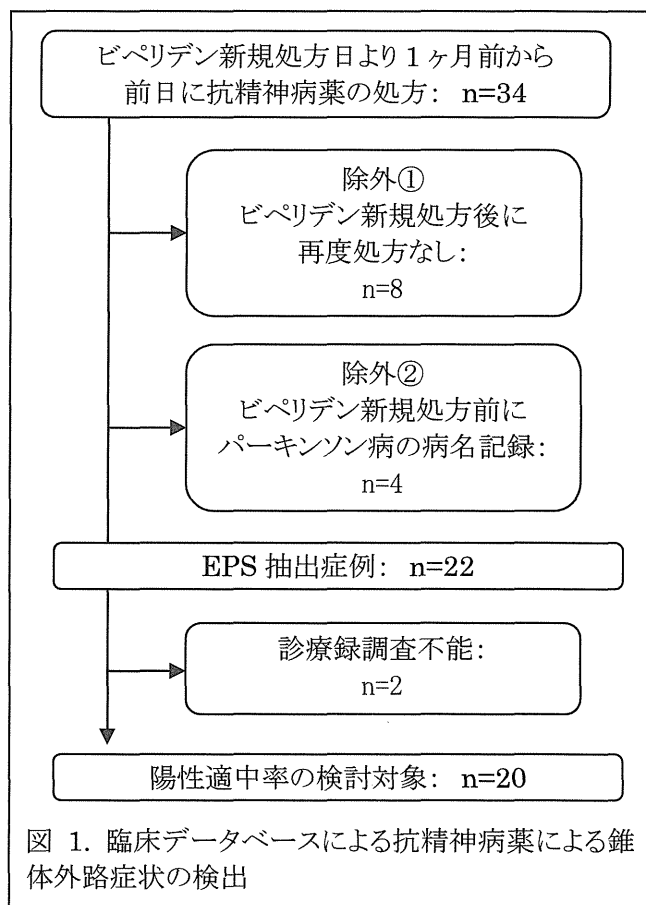


図 1. 臨床データベースによる抗精神病薬による錐体外路症状の検出

表 1. EPS 抽出症例の処方内容および診療録調査結果

性別	年齢	ビペリデン処方日に EPS 病名	入院外来	注射	定期内服	頓服	診療録による 判定
女性	17		外来		○		
男性	17		入院		○	○	○
女性	22		外来			○	○
女性	22		入院		○		○
女性	23		入院		○		
女性	24		入院	○	○		
女性	31	○	入院	○			
女性	32		入院		○	○	○
女性	33		外来		○		
女性	34		外来		○		○
女性	35		外来	○		○	○
女性	37		外来		○		○
女性	38		外来		○		○
女性	41	○	外来		○		○
男性	44		入院		○		
男性	48		外来		○		○
女性	48		入院		○		○
女性	51		外来		○		
男性	64		入院		○		
女性	69		入院	○			

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 (3)。

本研究では過去の分担研究 (1) により作成した EPS 発現症例を同定する基準 (図 1) を用いた。具体的な手順としてはビペリデン (内服および注射薬) 新規処方患者のうち、その 1 ヶ月前から前日に抗精神病薬の処方があった患者を抽出した。除外基準として①ビペリデン新規処方前にパーキンソン病の病名記録がある患者、②ビペリデンの処方一度しかない患者を適応した。この基準により 2011 年で 22 名の患者が抽出され、このうち 20 名の診療録を調査してビペリデンの処方理由を確認した。診療録の調査において、11 人がビペリデン新規処方時に診療録に EPS と考えられる症状が記録され、ビペリデンの服用によりその症状が改善した症例、つまり EPS 発現のケースであった。

過去に行った抽出基準の検討において、false-positive となった症例は①他院からの持参薬の継続処方だった②2 年前に薬剤性パーキンソニズム

を発現したことがあるため抗精神病薬の増量時に予防的に投与された③そわそわ感がありアカンジアを疑いビペリデンが処方されたが改善せず、他の理由が考えられた④詳細不明であった。今回の検討では①②はなく、③④が存在した。

陽性適中率は全ての処方条件において 55%、外来患者では 70%、内服処方では 61%であった。頓服処方に絞ると 100%であったが、ケースの件数は 4 例と少ないため検出感度に乏しいと考えられた。

国内外の臨床データベースのほとんどが診療録との連結がされておらず、国内最大規模の臨床データベースである公開されたレセプト情報も診療録の確認ができない。今回検討した EPS 症例の抽出方法は抗精神病薬およびビペリデンの処方日のみで実施できるため、大規模な臨床データベースを用いた検討において有用であると考えられる。

E. 結論

臨床データベースを用いて、抗精神病薬による EPS を同定する基準の陽性適中率を検討した。この基準での陽性適中率は外来患者では 70%、内

表2. 各処方条件におけるEPS症例の陽性適中率

	条件内ケース件数 /条件での検索件数	陽性適中率
すべて	11/20	55%
注射	1/4	25%
内服	11/18	61%
定期内服	9/16	56%
頓服	4/4	100%
外来	7/10	70%
入院	4/10	40%

服処方では61%であった。

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無い。

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) 川上純一: 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)研究分担報告書, 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(H22-医薬-一般-013), 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. 18-22, 2011.

2) 川上純一: 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)研究分担報告書, 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(H22-医薬-一般-013), 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. 15-21, 2010.

3) 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. 15: 97-106, 2010

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)

研究分担報告書

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【平成 24 年度】—

研究分担者 松田公子 医療法人静和会浅井病院 薬剤部長

研究要旨: 本研究は、薬剤師の参画等による向精神薬適正使用に向けた推進体制構築の一環として、薬剤師を中心とした薬剤適正使用モデルケースを検討するものである。本研究の最終年度では、健常者と統合失調症患者における年齢階層別の平均 QTc 値について比較検討を行った。又、QTc 値延長を発現した統合失調症患者において、服用中の薬剤の変更による QTc 値の変化について検討を行った。

研究方法: 健常者と統合失調症患者における年齢階層別 QTc 値の変化の比較として、浅井病院(以下当院)の人間ドック受診者を健常群、当院入院統合失調症患者を統合失調症群として、両群の年齢階層毎の平均 QTc 値について検討を行った。又、統合失調症患者の薬剤変更による QTc 値の変化では、当院入院統合失調症患者の中で、QTc 値延長が発現した患者に対し、服用中の薬剤の中で添付文書に QT 延長等に関する注意喚起が記載されている薬剤の処方変更を、薬剤師が医師に提案し、変更された患者と変更されなかった患者の QTc 値を比較検討した。

結果: 健常群と統合失調症群における年齢階層別平均 QTc 値では、両群とも年齢の上昇とともに QTc 値が延長する傾向を示し、高い相関性が認められた ($R^2=0.9061, 0.9276$)。更に、30 歳代~70 歳代で、統合失調症群は健常群に比較し、有意に QTc 値が延長していた (Welch の t 検定: $p < 0.05$)。QTc 値延長を発現した統合失調症患者(25 名)中、処方変更有りは 17 名(処方変更有群)、変更無しは 8 名(処方変更無群)であった。処方変更無群では、QTc 値に有意な変化はみられなかったが、処方変更有群の QTc 値は処方変更前 0.490 秒に対し、変更後は 0.443 秒と有意に短縮された。

まとめ: 統合失調症群並びに健常群は、30 歳代から 70 歳代まで年齢が高い程 QTc 値が高く相関性を持って延長していた。統合失調症群は健常群と比較して、30 歳代から有意に平均 QTc 値が高く、その傾向は 70 歳代まで同様であった。従って、統合失調症患者に対し QT 延長の注意が喚起されている薬剤を使用する場合は、年代に関係なく健常者に比べ更に注意が必要であることが示唆された。QTc 値延長を発現した統合失調症患者に対し、QT 延長の注意が喚起されている薬剤を変更することにより、QTc 値延長が改善された。薬剤師による副作用モニタリングや副作用軽減のための処方提案は、統合失調症患者の適正な薬物治療の継続と、患者の安心・安全、更に精神科医の業務負担軽減につながると考える。

研究協力者氏名 所属施設名及び職名

櫻井 正太郎 星薬科大学薬学部

A. 研究目的

治療のために投与された薬剤が、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⁾。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¹⁾、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、多形性心室頻拍(torsades de pointes: 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) 5)}。

しかし、我が国において統合失調症患者におけるQT延長については、未だ明らかになっていない部分も多く、QT延長の発症予防対策を講ずるには至っていない。そこで、統合失調症患者のQT延長に対する対応について検討するため、本研究では3年度にわたり調査を実施した。初年度は当院における統合失調症患者のQT延長の発現状況とその関連因子について、次年度では、統合失調症患者のQT延長発現状況を多施設で後方視的に調査検討した。最終年度では、健常者と統合失調症患者において、年齢階層毎の平均QT値を比較検討した。またQT延長を発現した統合失調症患者において、服用中の薬剤の変更によるQT値の変化について検討した。但し、本研究では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値の正常範囲は通常0.360~0.440秒とされる

ため、QTc値延長のカットオフ値を0.450秒とした。

B. 研究方法(倫理面への配慮)・研究結果・考察

研究5：健常者と統合失調症患者における年齢階層別QTc値の推移

方法：平成22年1月1日~同年12月31日間に浅井病院(以下当院)の人間ドック受診者を健常群(3422名)、同期間内に当院に入院していた統合失調症患者を統合失調症群(348名)として、両群の年齢階層毎の平均QTc値の比較検討を行った。

結果：両群とも年代の上昇とともにQTc値が延長する傾向を示し、年齢とQTc値に高い相関性が認められた($R^2=0.9061, 0.9276$)。更に、30歳代~70歳代で、統合失調症群は健常群に比較し有意にQTc値が延長していた(Welchのt検定： $p<0.05$) (表1・図1)。

考察：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TdPから心室細動に至り、突然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⁶⁾。二次性QT延長をきたす薬剤として、抗不整脈薬、向精神薬、抗生物質、抗潰瘍薬等さまざまな薬剤が挙げられる⁷⁾。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応が必要といえる⁸⁾。本研究により、統合失調症患者は、30歳代から一般健常人と比較して有意にQTc値が高く、その傾向は70歳代まで同様であることから、

統合失調症患者に対して QT 延長に注意が必要な薬剤を投与する場合には、健常人以上に注意が必要であることが示唆された。本研究で 20 歳以上 30 歳未満並びに 80 歳以上で有意な結果が得られなかったのは、サンプル数が少なかったことが原因と推察される。

研究 6：統合失調症患者の薬剤変更による QTc 値の変化

目的：平成 22 年 4 月 1 日～平成 24 年 7 月 31 日に、当院において QTc 値延長が発現した統合失調症患者の中で、経時的に心電図検査が実施されている患者に対し、添付文書中に QT 延長に関する注意が喚起されている薬剤の処方変更（減量・中止・変更）を薬剤師が提案し、処方変更前後の QTc 値を比較した。

結果：対象期間内に QTc 値延長が発現した統合失調症患者は 40 名で、そのうち経時的に心電図検査が実施されていた患者は 25 名（男 16 名、女 9 名）であった。25 名中 QTc 値延長の報告があった時点と、次回の心電図検査が実施された時点の処方内容を比較調査したところ、処方変更されていた患者（以下処方変更有群）は 17 名（男 8 名、女 9 名）、変更されていなかった患者（以下処方変更無群）は 8 名（男 8 名）であった（表 2）。主な処方変更は、リスペリドンの減量等の抗精神病薬の変更 10 件、アムロジピンから QT 延長を改善するといわれるシルニジピンに変える等の循環器用剤の変更 7 件、ファモチジンを中止する等消化器用剤の変更 5 件（複数変更有）であった。処方変更無群では介入前後の QTc 値に有意な変化はみられなかったが、処方変更有群では介入前の QTc 値 0.490 秒に対し、介入後は 0.443 秒と有意に短縮され、介入後の平均 QTc 値は正常範囲内（0.450 秒未満）

となった（図 2）。

考察：統合失調症患者の薬物療法において、再発・再燃や重症化を回避するために服薬の継続が重要といわれている。服薬が長期にわたることで、統合失調症患者が身体疾患を合併し、合併症の治療薬の併用によって QTc 値延長の発現リスクは高まることが考えられる。本研究においても、QTc 値延長をきたした統合失調症患者の循環器系疾患治療薬や消化器系疾患治療薬等の薬剤の見直しを、薬剤師が提案し実施したことで、QTc 値の正常化につながった。統合失調症患者の薬物療法では、精神症状を改善することに重点が置かれるが、治療薬が増えることによる副作用発現リスクに対し、常に注意が必要と考える。身体疾患治療薬の使用において、使い方や副作用チェック、更に P450 等による薬物相互作用によって、間接的に QTc の延長に影響する場合も考えられるため、薬剤師の薬学的視点からの介入によって、薬剤の適正使用や精神科医の業務負担軽減に貢献できると考える。

（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. 結論

本研究の最終年では、分担研究者が所属する精神科病院における調査によって、統合失調症患者並びに健常者とも、30 歳代から加齢とともに QTc 値が延長していることが示唆された。統合失調症患者は健常者と比較して、30 歳代から有意に平均 QTc 値が高く、その傾向は 70 歳代まで同様であることから、統合

失調症患者に対して QT 延長の注意が喚起されている薬剤を使用する場合は、年齢に関係なく健常者に比べ更に注意が必要であることが示唆された。QTc 値延長を発現している統合失調症患者に対し、QT 延長の注意が喚起されている薬剤の見直しによって、QTc 値延長が改善する可能性があることが示唆された。

適正な精神科薬物治療を実施するためには、有効性・安全性が高い薬剤の選択が第一であるが、薬物治療の継続においては副作用の早期発見・早期対応が重要となる。薬剤師による身体チェックや副作用チェック、相互作用チェックは薬剤の安全で適正な使用に貢献し、更に薬の専門家である薬剤師の薬原性副作用を軽減するための処方提案は、精神科領域を越えた身体合併症治療薬にも及ぶため、精神科医の業務負担軽減につながると考える。

F. 健康危険情報

該当しない

G. 研究発表

1. 論文発表

発表予定

2. 学会発表

発表予定

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.22:82-85,200

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) 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, 200

7) 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

8) 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

表 1. 健常群と統合失調症群における年齢層別平均 QTc 値

	健常群			統合失調症群			危険率	有意差	
	平均 QTc 値 (秒)	N(名)	SD	平均 QTc 値 (秒)	N(名)	SD			
20歳以上～30歳未満	0.396	18	0.022	0.411	16	0.022	0.057	P>0.05	
30歳以上～40歳未満	0.405	463	0.019	0.421	54	0.02	2.50E-07	P<0.01	**
40歳以上～50歳未満	0.409	1015	0.018	0.423	54	0.026	3.68E-04	P<0.01	**
50歳以上～60歳未満	0.413	1186	0.02	0.43	75	0.03	1.24E-05	P<0.01	**
60歳以上～70歳未満	0.413	585	0.02	0.428	87	0.025	2.00E-07	P<0.01	**
70歳以上～80歳未満	0.417	142	0.019	0.434	49	0.026	7.50E-05	P<0.01	**
80歳以上	0.427	13	0.025	0.436	13	0.043	5.40E-01	P>0.05	
N数	3422			348					

表 2. 患者背景

		薬剤変更有群 (17名)	薬剤変更無群 (8名)
平均年齢(歳)		61.1	64.0
男女比(男:女)		8:9	8:0
変更前	平均 QTc 値 (秒)	0.490	0.472
変更後	平均 QTc 値 (秒)	0.443	0.462

図 1. 健常群と統合失調症群における年齢層別平均 QTc 値グラフ

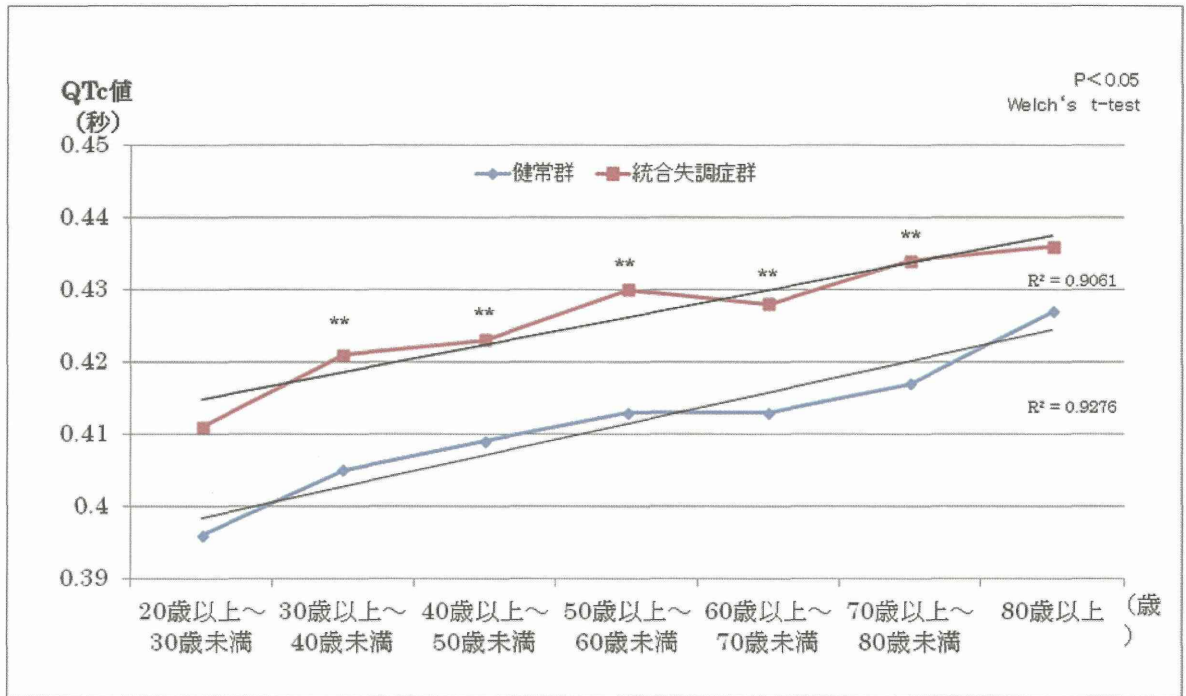
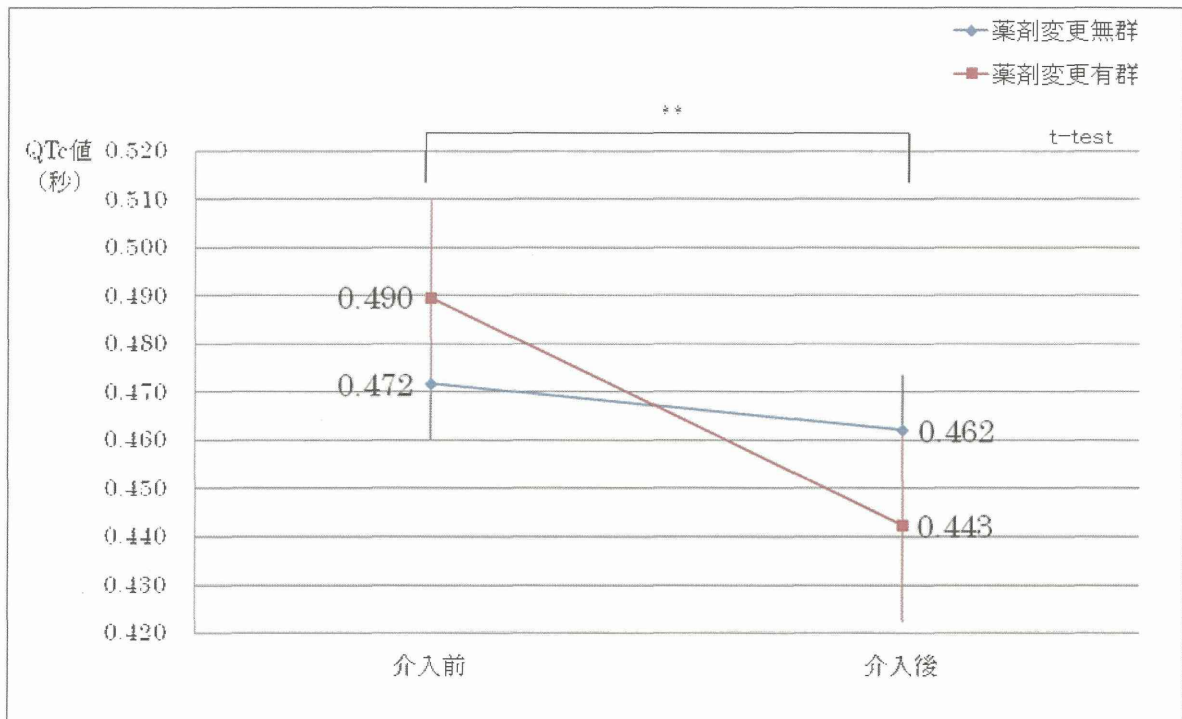


図 2. QTc 値延長患者の薬剤変更に伴う平均 QTc 値の変化



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)

研究分担報告書

一般身体科における向精神薬処方：せん妄への医療的介入に関する検討

研究分担者 伏見 清秀 所属 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学 教授

研究要旨：昨年度に実施した一般急性期病床における向精神薬処方実態分析の結果から、一般急性期病床において、23万5540症例(8.69%)に抗精神病薬処方がなされていることが明らかとなった。本年度研究は、抗精神病薬処方の主要因と考えられるせん妄を対象とし、せん妄に対する実態調査と医療的介入状況に関する検討を行うことを目的とする。

研究方法：平成22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）「診断群分類の精緻化とそれを用いた医療評価の方法論開発に関する研究（主任研究者 伏見清秀 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 医療政策学講座 医療政策情報学分野教授）にデータ提供を了承して頂いた医療機関のDPCデータセットを利用し、2010年4月1～2011年3月31日に退院した症例のレコードを用いた。本研究では、2010年度のDPC調査データに登録されていた全ての症例から、一般身体科に入院し、病名にせん妄(F50%)のコーディングがあった症例を対象とし、全てのデータを抽出した。

結果：せん妄の病名記載は全症例中0.3%と、非常に低い病名登録率であった。分析対象としたせん妄症例のうち、7,620症例(89.2%)に何らかの向精神薬処方が行われ、向精神薬処方は一般的だった。向精神薬のうち最も処方されていたのはベンゾジアゼピン系の睡眠薬/抗不安薬4,370症例(51.0%)、次いでベンゾジアゼピン系以外の睡眠薬/抗不安薬3,541症例(41.4%)、せん妄治療の第一選択とされるハロペリドール静注3,185症例(37.2%)は3番目だった。ガイドラインに記載されていない抗精神病薬が約30%、抗うつ薬が7.2%に処方されていた。また向精神薬処方の大半は多剤処方だった。

まとめ：一般急性期病床のせん妄症例において、医療的介入状況が明らかとなった。医療的介入に関する記述的調査は、限定的なエビデンスから作成されている現在のガイドライン改定の一助となることが期待される。

研究協力者氏名 所属施設名及び職名

清水沙友里 医療経済研究機構 研究員

A. 研究目的

昨年度に実施した「DPCデータを用いた向精神薬処方実態分析」から、一般急性期病床において、平成20年度の解析対象症例である約264万症例のうち、97万7006症例(35.8%)に何らかの向精神薬の処方がおこなわれ、うち23万5540症例(8.69%)には抗精神病薬処方がなされていることが明らかとなった。

一般急性期病床における抗精神病薬処方には、せん妄が大きく影響していると考えられる。せん妄（ICD-10による診断基準[1]では(a)意識と注意の障害 (b)認知の全体的な障害 (c)精神運動性障害 (d)睡眠-覚醒周期の障害 (e)感情障害 の全ての症状が存在すること）は、一般病床において高頻度に発生する精神症状・病態であり、報告によって差はあるものの、入院患者の11~33%[2]、14~24%[3]、入院中の高齢者では14~56% [4]に発症し、疾患そのものによる本人の苦痛に加えて、併存する身体疾患の悪化(死亡・再入院・施設入所リスクの上昇)、在院日数の長期化、医療費増大等の医療資源の消費、医療従事者への負荷の増加など様々な影響を及ぼし、発症後の長期的な予後も悪化することが知られている[5-9]。また、せん妄は見逃されやすく[10]、31.6%では退院時または8週後の時点でせん妄が改善されていない[11]。

高齢者人口の増加は、せん妄が発症しやすい認知症や重篤な身体疾患のある高齢者の入院の増加につながる。そのためせん妄の発症症例数も増加し、精神医学的対応に対するニーズと適切なマネジメントの重要性が更に高まると考えられる。

せん妄の改善には多面的なアプローチが必要であるが、現在のところ有効な介入のエビデンスは、非薬物的な予防介入に関するものが中心

であり、Devlinらによって初めてプラセボ対照RCTが報告されたが[12]、依然として薬剤処方に関するエビデンスは乏しい。

そのためNICE等のガイドラインでは、直接原因・誘発因子を同定し原因薬剤の中止や環境の整備等を十分に行った上で、なお行動・精神面での障害が著しい場合に、最小期間の抗精神病薬の処方を行うべきとされている。しかし、急性期病床において上記のような手厚い対応を取ることは実質的に困難であり、日常の臨床現場では推奨・非推奨に関わらず多様な向精神薬の処方が行われていることが予測されるが、筆者らの知る限り、大規模な多施設間のせん妄に対する処方調査は行われていない。

そこで本研究では、我が国の急性期医療を代表するデータであるDPCデータを用いて、せん妄の実態調査と医療的介入手法の検討を行うことを目的とする。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

データソース

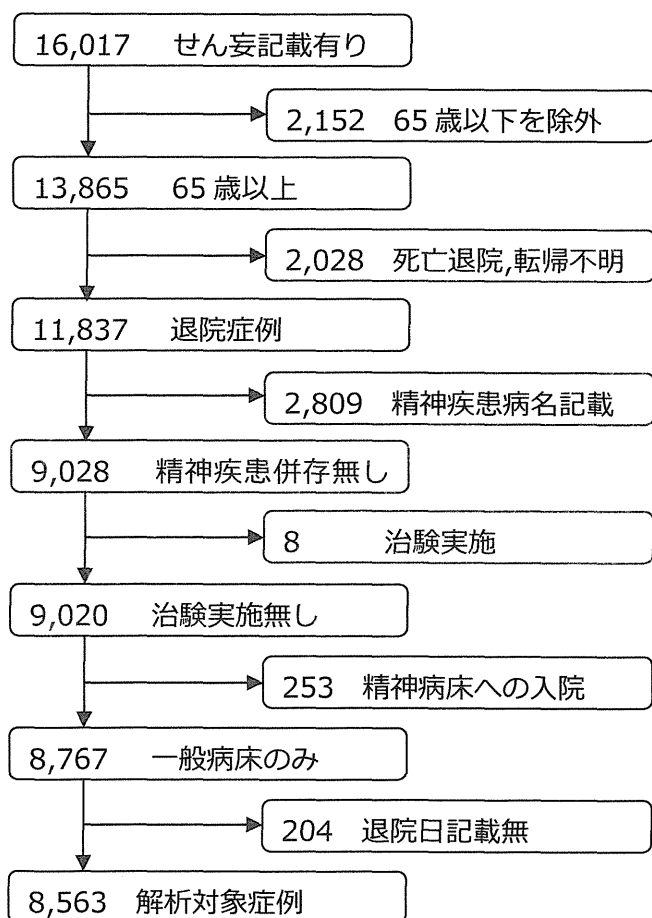
平成22年度厚生労働省科学研究費補助金(政策科学推進研究事業)「診断群分類の精緻化とそれを用いた医療評価の方法論開発に関する研究(主任研究者 伏見清秀 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 医療政策学講座 医療政策情報学分野教授)にデータ提供を了承して頂いた医療機関のDPCデータセットを利用し、2010年4月1~2011年3月31日に退院した症例レコードを用いた。

対象患者

2010年度のDPC調査データに登録されていた5,041,157症例から、一般身体科に入院し、

様式1の病名欄にせん妄(F50%)のコーディングがあった65歳以上の症例を対象とした。除外基準は以下の通り(Figure 1)。せん妄に対する向精神薬処方を解析するため、病名に以下のコードの記載があった症例は除外した：薬物、薬剤及び生物学的製剤による中毒(T36-T50)、薬用を主としない物質の毒作用(T51-T65)、入院時依存症・入院後発症に精神疾(F04,F06-09,F10-F99)。同様に精神科病床への入院症例も除外した。終末期せん妄は評価が困難であるため、転帰が死亡退院、または転機不明の症例は除外した。同様に治験実施症例、退院日未記載症例も除外した。最終的に解析対象となった8,563症例の統合EFファイルを抽出した。

図1. 除外基準



Psychotropic Medication definition

向精神薬処方解析に用いる向精神薬マスタは、昨年度研究で作成した向精神薬マスタを2010年度対応版に改定を行った。向精神薬の分類法は昨年度研究報告に記載した手法と同様であり、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬の全ての剤形を向精神薬と定義した。また、我が国で処方可能な医薬品に限って検討を行うため、ガイドラインは「せん妄の最新薬物治療ガイドライン」[13]を用いた。

分析

SQL Server2008 R2 を用いて分析用データベースの構築を行った。変数は、年齢、性別、予定・緊急入院区分、救急搬送の有無、退院時転帰(回復,不変もしくは増悪)、手術実施の有無、チャール併存症ソンインデックス、ICU入室の有無、入院時 Japan Coma Scale(JCS)、精神科医による介入の有無、平均在院日数、向精神薬処方を用いた。

倫理的な配慮

本研究に用いたデータは各病院でデータの提出前に匿名化处理されており、個人情報はない。本研究は、東京医科歯科大学 医学部倫理審査委員会の審査・承認を得ている。

C. 研究結果 (資料参照)

表1に基礎統計量を示した。対象の8563症例のうち、平均年齢は81.7歳、男性が54.6%、緊急入院が56.1%あり、入院時に救急車搬送されたのは34.0%だった。平均在院日数は28.9日、手術実施症例が44.3%、併存症の評価であるチャールソンインデックスは、1以上の症

表1.基礎統計量

	せん妄入院症例	参考 (死亡退院)
N	8,563	1,824
病院数	821	521
年齢 mean(median)	81.7(82)	77(79)
男性 n(%)	4,675(54.6%)	1,274(69.8%)
緊急入院 n(%)	4,796(56.1%)	977(53.9%)
救急車搬送 n(%)	2,908(34.0%)	502(27.8%)
退院時転帰 n(%)		
	Remission	7,953(92.9%)
	Constant(不変 or 増悪)	610(7.1%)
LOS mean(median)	28.9(20)	45.9(31)
手術実施	3,796(44.3%)	583(32.0%)
Charlson comorbidity index		
	0	1,082(12.6%)
	1~4	6,587(76.9%)
	5<=	894(10.4%)
入院時 JCS		
	意識障害無し	5967(69.7%)

表2.せん妄症例に対する介入状況

		N	%	
向精神薬処方	何らかの向精神薬処方	7640	89.2%	
	ガイドライン記載医薬品	第一世代抗精神病薬		
		ハロペリドール	491	5.7%
		ハロペリドール注	3185	37.2%
		第二世代抗精神病薬		
		リスペリドン	3181	37.1%
		オランザピン	145	1.7%
		クエチアピン	1053	12.3%
		ペロスピロン	155	1.8%
		(第三世代)		
		アリピプラゾール	38	0.4%
	四環系抗うつ薬			
	ミアンセリン	281	3.3%	
	その他向精神薬	ベンゾジアゼピン系	4370	51.0%
		ベンゾジアゼピン系以外	3541	41.4%
		その他抗精神病薬	2364	27.6%
その他抗精神病薬 (注)		162	1.9%	
その他抗うつ薬		620	7.2%	
向精神薬併用	抗精神病薬×ベンゾジアゼピン系	3,551	41.5%	
	抗精神病薬×ベンゾジアゼピン系以外	2,966	34.6%	
	抗精神病薬×抗うつ薬	716	8.4%	
	ベンゾジアゼピン系×non-BZD*	2,056	24.0%	
	抗精神病薬×BZD×non-BZD	1,757	20.5%	
ICU 入室		791	9.2%	
精神保健指定医による入院精神療法	算定症例数	1724	20.1%	
	算定医療機関数	287	35.0%	

*BDZ: ベンゾジアゼピン

例が 87.4%と高く、10.4%の症例では 5 以上となった。全体の 69.7%には入院時に意識障害は無かった。

表 2 にせん妄症例に対する介入状況を示した。何らかの向精神薬処方が行われていたのは 7,620(89.2%)であり、向精神薬処方が一般的に行われていることがわかる。向精神薬処方のうち、もっとも処方されていたのはベンゾジアゼピン系の睡眠薬/抗不安薬 4,370 症例(51.0%)であり、ベンゾジアゼピン系以外の睡眠薬/抗不安薬 3,541 症例(41.4%)が続き、せん妄治療の第一選択とされるハロペリドール静注 3,185 症例(37.2%)は 3 番目、僅差でリスペリドン 3,181 症例(37.1%)となった。加えて、ガイドラインに記載されていない抗精神病薬が約 30%、抗うつ薬が 7.2%に処方されていた。また、ベンゾジアゼピン系は大半が向精神薬の単剤処方ではなく、抗精神病薬等との多剤処方となっていた。抗精神病薬・ベンゾジアゼピン系睡眠薬/抗不安薬・ベンゾジアゼピン系以外の睡眠薬/抗不安薬の 3 つのクラスの併用も 1,757 症例(20.5%)で行われていた。

せん妄発症症例のうち、精神保健指定医による入院精神療法を受けていたのは 1,724 症例(20.1%)・287 施設に留まり、せん妄患者が入院する医療施設 821 施設のうち 35.0%であった。

D. 考察

本研究では、一般急性期病床におけるせん妄発症症例の同定と、医療的介入方法に関する分析を行った。

入院中の高齢者に対するせん妄の発症率に関する過去の報告と比較し、本研究でせん妄記載があった症例は 0.3%と非常に低い病名登録率であ

った。2010 年度にデータ提供が行われた医療機関のうち、16.2%では 1 年間で 1 例もせん妄のコーディングが行われていなかった。

昨年度研究では、8.7%の症例に抗精神病薬処方があったことから、実際のせん妄の発症率はより高いものと推測される。せん妄の同定に疾患名を用いたことにより、false-negative の問題があり、一般化可能性は限定的である。しかし、DPC データにおける病名登録上の制限から、false-positive となる可能性は低く、過去の研究と比較して症例数は多い。せん妄は身体的にも、医療経済的にも大きな影響を与える重要な精神症状であり、より積極的な病名登録が望まれる。

せん妄に対する向精神薬の処方実態分析から、向精神薬は 89.2%に処方されていることが明らかとなった。単剤処方よりも多剤併用がより一般的であり、3 剤併用も 20.5%で確認され、ガイドラインで推奨されている薬物療法からはやや乖離が見られた。

精神保健指定医による入院精神療法は、せん妄での入院症例があった医療機関のうち 35.0%で実施されているのみであり、せん妄患者に対する向精神薬処方の大半は身体科の医師が中心となって行われていると考えられる。身体科医師に対して、せん妄ガイドライン等の周知を行うことは、見逃されることの多いせん妄に対する治療率の向上や、エビデンスに基づいた薬物療法の推進に寄与するかもしれない。

E. 結論

一般急性期病床における、せん妄症例に対する医療的介入状況が明らかとなった。医療的介入に関する記述的調査は、限定的なエビデンスから作成されている現在のガイドライン改定の一助となることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

(発表誌名巻号・ページ・発行年等も記入)

Sayuri Shimizu, Yasuyuki Okumura, Koichi B. Ishikawa, Kiyohide Fushimi A Medical Intervention Model Using Decision Tree Analysis for Inpatients with Delirium. 28th Patient Classification Systems International (PCSI) Conference, 17 - 20 October 2012, Avignon, France

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. World Health Organization: ICD-10 classification of mental and behavior disorder: Clinical description and diagnostic guideline, 1992 (道男融, 実小見山, 善朗大久保, et al. ICD - 10 精神および行動の障害—臨床記述と診断ガイドライン. 新訂. 医学書院 2005.)
2. Michaud L, Büla C, Berney A, et al. Delirium: guidelines for general hospitals. J Psychosom Res 2007;62:371-83.
3. Inouye SK. Delirium in Older Persons. New England Journal of Medicine 2006;354:1157-65.
4. Leslie DL, Inouye SK. The importance of delirium: economic and societal costs. J Am Geriatr Soc 2011;59 Suppl 2:S241-243.
5. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. Curr Opin Crit Care 2005;11:360-8.
6. Inouye SK, Schlesinger MJ, Lydon TJ. Delirium: a symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. Am J Med 1999;106:565-73.
7. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, et al. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. J Gen Intern Med 1998;13:234-42.
8. Cole MG, Ciampi A, Belzile E, et al. Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis. Age Ageing 2009;38:19-26.
9. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association. Am J Psychiatry 1999;156:1-20.
10. Martins S, Fernandes L. Delirium in elderly people: a review. Front Neurol 2012;3:101.
11. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, et al. The Course of Delirium in Older Medical Inpatients. J Gen Intern Med 2003;18:696-704.
12. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Crit Care Med 2010;38:419-27.
13. 宇都宮健輔, 中村純. せん妄の最新薬物治療ガイドライン. 臨床精神薬理 第14巻6号. 星和書店 2011.

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)

研究分担報告書

抗精神病薬の心臓への影響に関する整理・分析：医薬品医療機器総合機構 医薬品副
作用データベース (JADER) の整理, メタ・アナリシスを用いた文献的検討

研究分担者 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

研究要旨：本研究は抗精神病薬の心臓関連有害事象を分析するために、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が公表する医薬品副作用データベース (JADER) の整理 (研究 1) ならびにメタ・アナリシスを用いた文献的検討 (研究 2) を行った。**研究方法**：(研究 1) 2004 年 1 月から 2011 年 12 月に PMDA へ有害事象報告のあった 216,945 症例から、抗精神病薬の心臓関連有害事象の因果関係が否定できない 121 症例を特定し、解析した。また、心臓関連有害事象は QT 間隔延長など種々の有害事象が考えられるため、抗精神病薬と心臓関連有害事象の研究論文を調査して、本研究における心臓関連有害事象の用語を定義した。心臓関連有害事象の作用機序と考えられる 4 つの機序 (Ikr 遮断：QT, トルサードポアント (TdP), 突然死, 心室細動, ブルガタ症候群、M2 受容体遮断：頻脈, 洞性頻脈, カルモジュリン抑制：心筋炎, 心筋症, 自律神経障害：心拍変動, 圧感受性) に分類した。さらに、我が国にて承認を受けている全ての抗精神病薬について添付文書中の心臓関連有害事象に関する記載を確認した。(研究 2) クエチアピンならびにリスペリドンに関するランダム化比較試験を 2012 年 6 月に Cochrane Reviews、MEDLINE、PsycINFO より検索し、メタ分析によって統合・解析した。**結果**：(研究 1) JADER を整理した結果、Ikr 遮断に関しては突然死, 心電図 QT 延長, TdP, 心室細動, ブルガタ症候群の症例数はそれぞれ、50 例, 38 例, 29 例, 17 例, 1 例であった。M2 受容体遮断に関しては、頻脈, 洞性頻脈がそれぞれ 29 例, 3 例であり、カルモジュリン抑制に関しては、心筋症, 心筋炎がそれぞれ 3 例, 1 例であった。(研究 2) リスペリドンとクエチアピンの間には、QTc の平均変化量に差はなく、統計学的に有意な差も認められなかった。**まとめ**：現段階で抗精神病薬と心臓関連有害事象の関連を判断することは難しい。しかし、心臓関連有害事象を避けるためにも、抗精神病薬の投与期間中は定期的な心電図測定や血液生化学検査等を実施し、患者の状態を把握することが求められる。

研究協力者氏名	所属施設名及び職名
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 安全第一部 調査分析課・薬剤疫学課
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
久木山清貴	山梨大学医学部 循環器・呼吸器内科
比嘉 辰伍	医薬品医療機器総合機構 安全第一部 調査分析課・薬剤疫学課

A. 研究目的

クロルプロマジンの登場以来、抗精神病薬は統合失調症治療等に使われており⁴⁶⁾、クロルプロマジンの臨床応用以降、多くの抗精神病薬が開発されてきた。市場された抗精神病薬のうち、より早くチオリダジンによる突然死の症例が報告された⁴¹⁾。近年、定型抗精神病薬より安全性が高いとされている非定型抗精神病薬の登場においても、抗精神病薬の心臓への影響は指摘されている^{18, 19, 30, 60, 63)}。

欧州医薬品審査庁医薬品委員会では、1977年にQTc延長に関する評価の指標についてのガイドラインを公表した¹⁴⁾。ガイドラインの指標によると、QTcの変化量が30msec未満の場合はトルサードポアントを含む不整脈の発症リスクを上昇させる可能性は少ないとしている。Glassmanらはオランザピン、クエチアピン、ジプラシドン、ハロペリドール、リスペリドンはそれぞれ6.8 msec、14.5 msec、20.3 msec、4.7 msec、11.6 msecであると報告している³⁰⁾。その一方で、Czekallaらはオランザピン、クエチアピン、ジプラシドン、ハロペリドール、リスペリドンはそれぞれ4.0-6.8 msec、8.0-14.5 msec、4.7-20.6 msec、4-7.1 msec、4.4-10.0 msecと報告している¹⁶⁾。

しかし現段階では、QTcの平均変化量にばらつきが見られ、十分に整理されているとはいえない。

さらに、我が国で発生した有害事象に関しては、薬事法の規定により医薬品医療機器総合機構(PMDA)へ自発的に有害事象を報告する制度がある。現在、PMDAでは医療従事者等から自発的に報告のあった有害事象症例を集約した医薬品副作用データベース

(JADER)を整備し、一般に公表している。現在までに、JADERを活用した研究は見当たらず、我が国で発生した抗精神病薬の関与が示唆される心臓関連有害事象を整理した研究報告も見当たらない。

そこで本研究では、(1)我が国にて発生した抗精神病薬の関与が疑われる心臓関連有害事象の実態を明らかとするために、JADERを活用した抗精神病薬の心臓関連有害事象の整理、ならびに(2)抗精神病薬の平均QTc変化量を検討するために、リスペリドンとクエチアピンをモデル的にとりあげ、これまで報告されているランダム化比較試験のメタ分析を実施した。なお、心臓関連有害事象はQT間隔延長など種々の有害事象が考えられるため、抗精神病薬と心臓関連有害事象の研究論文を調査して、本研究における心臓関連有害事象に係る用語を定義した。

B. 研究方法

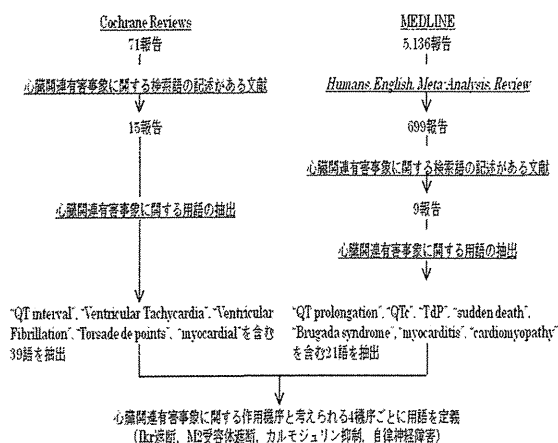
1) JADERの整理

1.1) 心臓関連有害事象に関する用語の定義

2012年1月にCochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)とMEDLINEを検索した。Cochrane Reviewsの検索では、検索式に“cardiac damage” [Search All Text] OR “cardiac side effects” [Search All Text] OR “cardiovascular effects” [Search All Text] OR cardiotoxicity [Search All Text] OR “adverse cardiac effects” [Search All Text]を指定した。MEDLINEの検索では検索式に、(antipsychotic OR antipsychotics OR first-generation OR second-generation) AND (“cardiac damage” OR “cardiac side

effects" OR "cardiovascular effects" OR "cardiotoxicity" OR "adverse cardiac effects" OR "cardiac" OR "death")を指定した。Cochrane Reviews と MEDLINE で収集した論文について以下の手順により用語を決定した。(1) タイトルと抄録から心臓関連有害事象に関する文献的検討を行った論文の精査、(2) 心臓関連有害事象に関する検索語の記述のある論文の精査と心臓関連有害事象に関する用語の抽出、(3) 抽出した用語について、Buckley らが整理した抗精神病薬の心臓関連有害事象の機序を参考に⁶⁾、心臓関連有害事象の作用機序と考えられる4つの機序 (Ikr 遮断、M2 受容体遮断、カルモジュリン抑制、自律神経障害) に分類・整理した (図 1)。

図 1 用語の定義の流れ図



1.2) JADER の整理

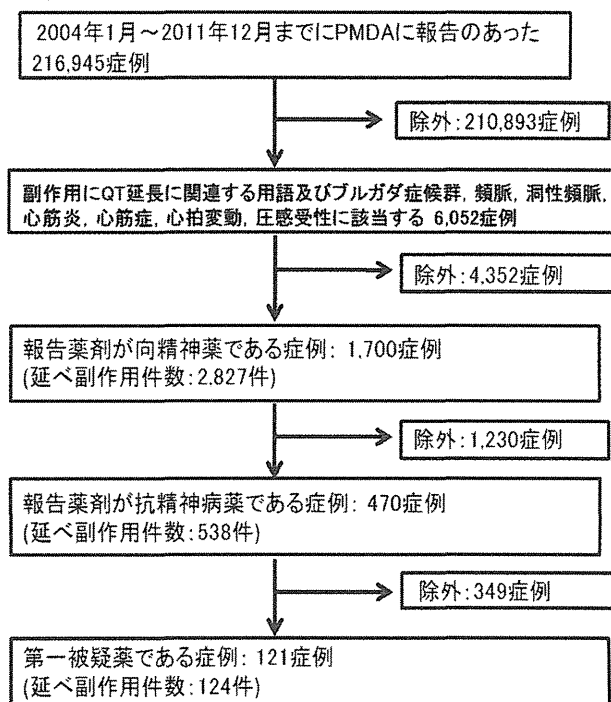
本研究では、2004 年 1 月から 2011 年 12 月までに医療従事者等から PMDA へ自発的に有害事象報告があった、216,945 症例を統合した JADER を解析した。また、JADER には薬剤分類コードが含まれていないために、日本標準商品分類番号を追記した。なお、

本研究で用いた JADER は PMDA のホームページで公開されている。

(http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html)

2.1 の項で定義した用語を用いて、心臓関連有害事象に関する副作用報告のあった 6,052 症例を抽出し、症例特性を向精神薬の薬効分類ごとに整理した。さらに、心臓関連有害事象に関連する症例のうち、抗精神病薬を使用し、かつ医療従事者等によって該当の抗精神病薬が有害事象の原因として最も疑わしい薬剤 (第 1 被疑薬) と判断された 121 症例を抽出し、抗精神病薬の種類別に各々の心臓関連有害事象の症例数を集計した (図 2)。

図 2 対象集団指定の流れ図



1.3) 添付文書の調査

2012 年 7 月、JADER より抽出した症例において、第 1 被疑薬と判断された抗精神病薬について、PMDA のホームページで公開して

いる我が国の添付文書を調査した。有害事象は添付文書の副作用の項に、2.1 の項で定義した心臓関連有害事象に関する記載を確認した。

2) メタ・アナリシスを用いた文献的検討

2.1) 研究の検索

2.1.1) 文献データベースの検索

2012年6月にCochrane Reviews、MEDLINE、PsycINFOを検索した。Cochrane Reviewsでは検索式に“cardiac damage” [Search All Text] OR “cardiac side effects” [Search All Text] OR “cardiovascular effects” [Search All Text] OR cardiotoxicity[Search All Text] OR “adverse cardiac effects” [Search All Text]を指定した。MEDLINEでは、quetiapine AND (qt OR qtc) AND (“Randomized Controlled Trial”[ptyp] OR “Cohort Studies”[MH] OR “cross sectional studies”[MH] OR “Case-Control Studies”[MH]) NOT “case reports” [ptyp] limit: English, human を指定した。PsychINFOでは、quetiapine:Keywords AND (qt OR qtc):Keywords AND english:Language Human:Population Group を指定した。出版年の指定は、多くの論文を収集するため制限しなかった。

2.1.2) その他の検索資源

2012年7月に、WHOが定めた基準を満たしている14の臨床試験のデータベース(ICTRP)を検索した(表5)。検索したデータベースは、Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec), Clinical Trials Registry – India (CTRI),

Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR), Clinical Research Information Service (CRiS), Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), German Clinical Trials Register (DRKS), Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT), ISRCTN.org, Japan Primary Registries Network (JPRN), The Netherlands National Trial Register (NTR), Pan African Clinical Trial Registry (PACTR), Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)である。なお、ClinicalTrials.govはWHOのホームページには掲載されていないが、日米欧のデータベースを検索するため、本研究ではClinicalTrials.govを検索した。なお、全データベースにおいて、“quetiapine”を指定した。

2.2) 適格基準

2.2.1) 対象者：本研究では、DSM-IVにより統合失調症、アルツハイマー型認知症またはアルツハイマーと診断された患者を対象とした。2.2.2) 研究形式：本研究での対象論文は、リスペリドンまたはクエチアピンの投与を行ったランダム化比較試験であり、英語で記述され、出版されていることである。2.2.3) アウトカムの評価：本研究では、QTcの平均変化量を測定している文献を対象とした。

2.3) データの抽出と解析

2.3.1) データの抽出

抽出内容は、研究デザイン、介入期間、サンプルサイズ、対象患者、介入方法、QTcの平均変化量である。

2.3.2) 統計解析

リスペリドン群とクエチアピン群における加重平均の差を推定した。統計学的に有意な異質性がない場合でも、加重平均の差を考慮した。また、標準誤差の代わりに標準偏差で表記されていたとき、標準誤差に変換した。本研究での統計解析は、R version 2.15.0 を用いた⁵⁹⁾。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) JADER の整理

1.1) 心臓関連有害事象に関する用語の定義

心臓関連有害事象に関する用語を調査するため、Cochrane Reviews および MEDLINE を検索した。Cochrane Reviews は 71 報告、MEDLINE は 5,136 報告あがってきた (図 1)。Cochrane Reviews では、心臓関連有害事象について記述があった 15 報告^{2, 4, 5, 10, 13, 25, 26, 40, 49, 58, 61, 67, 74-76)}について、心臓関連有害事象に関する検索語を抽出した (表 1)。MEDLINE では、Humans, English, Meta-Analysis, Review に該当する 699 報告に関して、心臓関連有害事象について記述があった 9 報告^{7, 24, 43, 45, 50, 51, 66, 72, 73)}について、心臓関連有害事象に関する検索語を抽出した (表 1)。また、自律神経障害は心拍変動減少や圧感受性の減少により重篤な不整脈を発症することが報告されており⁴³⁾、本研究での自律神経障害は心拍変動ならびに圧感受性とした。Buckley らが整理した抗精神病薬の心臓関連有害事象の作用機序

を参考に⁶⁾、心臓関連有害事象に関する作用機序と考えられる 4 つの機序ごとに用語の定義を行った。最終的に選択した心臓関連有害事象に関する用語は、Ikr 遮断の QT、トルサード ポイント (TdP)、突然死、心室細動、ブルガダ症候群、M2 受容体遮断の頻脈、洞性頻脈、カルモジュリン抑制の心筋炎、心筋症、自律神経障害の心拍変動、圧感受性とした (表 2)。

1.2) JADER の整理

有害事象症例の特定には、MedDRA/J の基本語 (PT) に該当する心電図 QT 延長、TdP、突然死、心室細動、ブルガダ症候群、頻脈、洞性頻脈、心筋炎および心筋症を検索語として JADER より抽出した。JADER に登録されている抗精神病薬が第 1 被疑薬として心臓関連有害事象を認めた症例は以下の通りである。Ikr 遮断に関し

表 1 Cochrane Reviews および MEDLINE より心臓関連有害事象に係る用語の検索

文献データベース	心臓関連有害事象に関する用語
Cochrane Reviews	"long Qt syndrome", "QT interval", "QT", "ventricular tachycardia", "tachycardia", "ventricular fibrillation", "torsade de points", "TdP", "paroxysmal tachycardia", "supraventricular tachyarrhythmias", "svt", "tachyarrhythmia", "ventricular dysfunction", "angina", "cardiotoxicity", "myocardial ischemia", "myocardial infarct", "ami", "acute coronary", "myocardial", "coronary arteriosclerosis", "coronary heart disease", "coronary thrombosis", "Q wave", "ventricular", "chf", "heart failure", "cardiac insufficiency", "hypocalcemia", "unstable angina", "cardiomyop", "ventricular dysfunction", "ventricular dysfunction, left", "ventricular dysfunction, right", "cardiac", "coronary disease", "heart arrest", "coronary artery disease"
MEDLINE	"QT", "QT prolongation", "long QT syndrome", "QTc", "TdP", "torsades de pointes", "sudden death", "Brugada syndrome", "myocarditis", "cardiomyopathy", "cardiotoxicity", "mortality", "cardiovascular disease", "coronary artery disease", "cardiac risk factor", "cardiovascular effects", "cardiac effects", "autonomic dysfunction", "overdose", "poison", "poisoning", "ingestion"

表 2 心臓関連有害事象に係る用語の定義