

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：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いるが、わが国ではデータの2次利用の検討が始まったばかりである。本研究では、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を目的とする。具体的には、従来型疫学調査手法による検討(研究1)、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2)、多剤併用患者のスクリーニング方法と副作用モニタリング手法の開発研究(研究3)、多剤併用と副作用発現の関連に関する分析(研究4)、および現存リソースの特徴と副作用に関する分析(研究5)である。**研究方法**:(1)東京都と福岡県に存在する3ヶ所の精神科医療機関の薬剤部に保管されていた電子媒体の薬歴データを利用して2008年4月に上市されたblonanserin(BNS)の投与継続率について検討した。(2)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処方された患者のうち、錐体外路症状(EPS)の改善に処方される抗パーキンソン病薬の新規処方を検出する方法ならびに、EPS発現患者の陽性適中率を検討した。(3)研究3では、2つの研究を実施した。(3-1)統合失調症患者のQTc延長の発現状況と1病院の人間ドック受診者(健常群)とを比較し、年齢層別QTc値の推移を検討した。(3-2)1病院に入院している統合失調症患者のうちQTc延長が発生した患者を対象に、薬剤変更によるQTc延長の改善効果を検証した。(4)2010年度のDPC調査データに登録されていた5,041,157症例のうち、一般身体科に入院し、病名にせん妄(ICD-10:F50%)のコーディングがあった症例を対象として、せん妄に対する実態調査と医療的介入状況に関して検討した。(5)抗精神病薬の心臓関連有害事象を分析するために、2つの研究を実施した。(5-1)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)を作用機序ごとの整理、および(5-2)例示的にリスペリドンとクエチアピンを取り上げ、QTcの平均変化量に関するメタ・アナリシスを用いた文献的検討である。**結果**:(1)BNSが2008年4月に上市され、上市後半年以内にBNSが投与開始された女性患者では、BNSの投与が中断されやすい傾向があった。(2)臨床デー

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結果、EPS 発現患者の陽性適中率は内服処方では 61% であり、注射処方(25%)より高かった。(3-1) 統合失調症群は健常群と比較して、30 歳代から有意に QTc 値が高く、その傾向は 70 歳代まで同様であった。(3-2) 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 延長が改善された。(4) 解析対象症例 8,563 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ていた。(5-1) 抗精神病薬の影響が否定できない心電図 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。頻脈, 洞性頻脈がそれぞれ 29 例, 3 例であり、カルモジユ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。(5-2) リスペリドンとクエチアピンの間には、QTc の平均変化量に有意な差は認められなかった。**まとめ**: 本研究結果は、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係る疫学調査手法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	公益財団法人神経研究所臨床精神薬理センター・副センター長
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(五十音順)
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 研究員
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
稲田俊也	公益財団法人神経研究所 副所長
岩下覚	社会福祉法人桜ヶ丘記念病院 院長
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 研究員
久木山清貴	山梨大学医学部 循環器・呼吸器内科 教授
櫻井正太郎	星薬科大学薬学部 教授
斎藤雅	八幡厚生病院 院長
佐藤康一	社会福祉法人桜ヶ丘記念病院薬剤科
清水沙友里	医療経済研究機構
園田美樹	八幡厚生病院薬剤科長
野崎昭子	慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 助教
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
堀雄史	浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長
林やすみ	武蔵野中央病院 薬局長
牧野英一郎	武蔵野中央病院 院長
山本暢朋	国立病院機構榊原病院 医長
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 教授
吉村公雄	慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 専任講師

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。

本研究班の目的は、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。

研究分担者の研究テーマは次の通りである。

研究 1 : blonanserin (BNS) の投与継続率に係る評価 (稲垣中分担研究班)

研究 2 : 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処方された患者のうち、錐体外路症状発現患者の陽性適中率の検討 (川上純一分担研究班)

研究 3 : 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、健常者と統合失調症患者における年齢階層別の平均 QTc 値の比較ならびに、QTc 延長を発現した統合失調症患者における、服用中の薬剤の変更による QTc 値の変化に係る検討 (松田公子分担研究班)

研究 4 : 2010 年度の DPC 調査データを活用し、一般急性期病床のせん妄症例を対象とした、せん妄に対する処方実態調査と医療的介入状況の検討 (伏見清秀分担研究班)

研究 5 : 抗精神病薬の心臓関連有害事象の実態の調査ならびに、メタ解析による QTc の平均変化量の検討 (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、結果と考察

研究 1 : 従来型疫学調査手法による検討

B. 研究方法

東京都と福岡県に存在する 3 ヶ所の精神科医療機関に保存されている電子媒体の薬歴データに保存されている薬歴データを利用し、2008 年 4 月に上市された blonanserin (BNS) を 1 回以上投与された全ての患者を研究対象として、BNS の投与継続率について検討した。

C. 研究結果

対象患者は 454 名、性別は男性が 192 名、女性が 262 名、BNS 投与開始時点における平均年齢は 49.1 歳、BNS 投与開始時点で入院中の者が 208 名、外来治療中の者が 246 名であり、BNS の平均初回投与量は 6.69mg/日であった。

Kaplan-Meier 法による BNS の投与継続期間の中央値は 187 日であり、Cox 回帰分析の結果、女性ならびに上市後半年以内に BNS が投与開始された患者では、BNS の投与が中断されやすい傾向が見られた(ハザード比: 1.287, 1.392)。しかし、年齢や前治療期間、初回投与量と BNS の投与中止の間に関連は見いだされなかった。

D. 考察

新規抗精神病薬の effectiveness を検証するための pilot study として、3 ヶ所の精神科医療機関に保存されている電子媒体の薬歴データを利用した後方視的な投与継続率研究を実施した。本研究の結果からは BNS の投与中止を統計学的に有意に促進する因子は見いだされなかったものの、女性および上市後半年以内に処方開始された患者では早期に処方が中断される傾向が見いだされた。上市直後は BNS の使用に習熟していないことに起因し、上市後半年以内に処方開始された患者において投与中止が早い傾向

であったと推測された。

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

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処方された患者のうち、錐体外路症状（EPS）の改善に処方される抗パーキンソン病薬の新規処方を検出する方法ならびに EPS 発現患者の陽性適中率を検討した。

C. 研究結果

2011 年の記録を用いた検討において、全ての処方条件における EPS 発現患者の陽性適中率は 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く（4 例）感度に乏しいと考えられた。

D. 考察

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レセプト情報において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、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。

研究 3：多剤併用患者のスクリーニング方法と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

本分担研究班では、2 つの研究を実施した。

3-1：健常者と統合失調症患者における年齢層別 QTc 値の推移

平成 22 年 1 月 1 日～同年 12 月 31 日間に 1 病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 値を比較した。

3-2：統合失調症患者の薬剤変更による QTc 値の変化

平成 22 年 4 月 1 日～平成 24 年 7 月 31 日に、1 病院において QTc 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。

C. 研究結果

3-1：健常者と統合失調症患者における年齢層別 QTc 値の推移

両群とも年齢階層の上昇とともに QTc 値が延長する傾向を示し、年齢と QTc 値に高い相関が認められた。更に、30 歳代～70 歳代で、統合失調症群は健常群と比較し有意に QTc 値が延長していた。

3-2：統合失調症患者の薬剤変更による QTc 値の変化

研究対象期間内に QTc 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。QTc 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したところ、処方が変更されていた患者（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(処方変更無群)は 8 名(男 8 名)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 秒と有意に短縮していた。

D. 考察

3-1: 健常者と統合失調症患者における年齢層別 QTc 値の推移

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 歳代まで同様であった。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は、健常人以上に注意が必要であることが示唆された。

3-2: 統合失調症患者の薬剤変更による QTc 値の変化

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、常に注意が必要であると考えられる。身体疾患治療薬の使用において、薬剤の使い方や副作用チェック、更にシトクロム 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。そのため、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られる。

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

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)より医療機関の DPC データセットの提供を受けた。本データセットは、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(ICD-10: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。

C. 研究結果

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ていた。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%)であり、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 番目であった。せん妄治療の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%処方されていた。また向精神薬処方の大半は多剤処方であった。

D. 考察

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。

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推察される。身体科医

師に対して、せん妄治療の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できる可能性が示唆された。

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

本研究は抗精神病薬の心臓関連有害事象を分析を目的に、既存データベースの整理ならびにメタ・アナリシスを用いた文献的検討を実施した。

(5-1) 2004 年 1 月から 2011 年 12 月に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) へ有害事象報告を集約した医薬品副作用データベース (JADER) を用いて、JADER に収録されている 216,945 症例から、抗精神病薬と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、解析を実施した。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。特に、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。

(5-2)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。

C. 研究結果

(5-1)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。

(5-2)リスペリドンとクエチアピンの間には、QTc の平均変化量に有意な差は認められなかった。

D. 考察

心臓関連有害事象を避けるためにも、抗精神病薬を投与する際は定期的な心電図測定や血液生化学検査等を行い、患者の十分な状態を把握することが求められる。

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、女性ならびに上市後半年以内に BNS が投与開始された患者では、BNS の投与が中断されやすい傾向があることを示した。しかし、年齢や前治療期間、初回投与量と BNS の投与中止の間に関連は見いだされなかった。

川上純一分担研究班では、浜松医科大学附属

病院の臨床データベースより抽出された EPS 発現症例について、EPS の改善に処方される抗パーキンソン病薬の新規処方を検出する方法ならびに EPS 発現患者の陽性適中率の検討を行うことにより、抗精神病薬による EPS 症例の抽出方法を提案した。

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と副作用モニタリング手法の開発研究において、抗精神病薬を服用している統合失調症患者は、年齢が増すごとに QTc 値が延長する傾向を示すとともに、QTc 延長を起こした患者に対する薬剤師の介入は、QT 延長に必要な薬剤を変更することが、QTc 延長の改善につながることを示した。特に、本研究は統合失調症患者の QTc 延長防止対策を推進する根拠として、薬剤師の介入による薬剤の適正使用に係る有益性の可能性を示した。

伏見清秀分担研究班では、一般急性期病床でのせん妄に対する向精神薬の処方実態を明らかとした。本研究は、身体科に入院しせん妄を併発している患者に対する、より充実した精神科医療の提供に係る施策を示唆した。

伊藤弘人分担研究班の結果は、既存データベースの活用可能性を示すとともに、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、患者の状態を十分に観察の重要性を示唆した。

本研究により、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についての疫学調査の可能性に関し、新たな知見を得ることが可能と考えられる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Okumura Y, Higuchi T. Prim Care Companion CNS Disord 13; e1-e9, 2011.
- 2) Ito H, Okumura Y, Higuchi T, Tan CH, Shinfuku N. Open Journal of Psychiatry 2; 340-346, 2012.

2 . 学会発表

- 1) Shimizu S, Okumura Y, Ishikawa KB, Fushimi K. 28th Patient Classification Systems International (PCSI) Conference; Avignon, France, 2012.
- 2) 池野敬, 石黒智恵子, 比嘉辰伍, 奥村泰之, 伊藤弘人, 久木山清貴. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集; pp160, 2012.

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