

本研究では BNS の投与継続期間に統計学的有意に影響を及ぼす因子は見いだされなかったが、女性（ハザード比：1.287, 95%信頼区間：0.976-1.707）、および上市後半年以内に BNS が投与開始された患者（ハザード比：1.392, 95%信頼区間：0.938-2.027）では投与が中断されやすい傾向が見られた（ $p=0.0738$, $p=0.0991$ ）。

表3 プロナンセリン投与継続に影響を与える要因

		ハザード比(95%信頼区間)
施設	A	1
	B	0.810 (0.599-1.090)
	C	0.869 (0.519-1.391)
性別	男性	1
	女性	1.287 (0.976-1.707)*
年齢	60歳未満	1
	60～74歳	1.110 (0.773-1.570)
	75歳以上	1.140 (0.693-1.794)
入院/外来	入院	1
	外来	1.149 (0.851-1.558)
処方時期	上市後半年以内	1.392 (0.938-2.027)**
	上市後1年以内	1.109 (0.768-1.568)
	上市後1年以上	1
前治療期間	30日以内	1
	31～365日	1.207 (0.778-1.866)
	366日以上	1.145 (0.809-1.642)
初回投与量	4.0mg/日以下	1
	4.1～8.0mg/日	0.960 (0.710-1.299)
	8.1mg/日以上	1.013 (0.603-1.631)

*: $p=0.0738$, **: $p=0.0991$

D. 考察

1) 調査 A

一般に抗精神病薬の投与量と錐体外路症状の出現率や重症度の間には正の相関関係が成立すると考えられるので、高齢であるほど、また、抗精神病薬の投与量が増大するほど重症感染症の出現リスクが大きくなると推測できる。今回の調査結果からは高齢になるほど重症感染症の出現リスクが

高くなることは確認できたが、CPZ 換算投与量と発症リスクの明瞭な関連を見出すことはできなかった。

このような結果となった原因は、1つには今回検討対象となったのが性別、年齢、CPZ 換算投与量のみであって、抗パーキンソン薬の処方の有無や投与量の多寡、あるいは制酸薬の使用の有無などといった誤嚥性肺炎の発症に影響をもたらす因子の多くが考慮されていないことが関与していると思われる。この問題に関しては、現在、解析に使用した『治療抵抗性実態調査システム』にさらなる改良を加え、これらの因子に関するデータも抽出した上で再検討を行う予定である。

2つめの要因としては、さまざまな要因によるバイアスの問題である。一般に若年者と比べて高齢者には控えめに抗精神病薬が投与されるのであるが、それにもかかわらず高用量の抗精神病薬が使用される患者とは抗精神病薬に高い耐性を有する者である可能性がある一方、例えば、脳梗塞後の嚥下障害が抗精神病薬の使用前より存在した患者では投与量が少なくとも肺炎が起りやすいはずなので、見かけ上、投与量が少ない方が感染症の発症リスクが大きくなる可能性が出てくる。このようなバイアスを回避するためには、1つには対象患者を若年者、例えば、本研究と同様に 39 歳以下に限定して、それ以上の患者についてはこの結果を援用するといった方法が考えられる。本研究では 39 歳以下の若年者においても投与量と感染症出現リスクの間に明確な相関が得られたとは言い難いが、CPZ 換算で 1～999mg/日では 1,000 人・月あたり 0～0.96 件の発生であったのに対して、1,000mg/日以上では 1.81 件と発症リスクが2倍以上となっている点が注目される。バイアスを回避するもう1つの方法は電子カルテなどを用いて他の臨床情報と突合することである。ただし、このような突合を行う場合、セキュリティの問題から多施設のデータを一括検討することに倫理的な問題が発生することになる。すなわち、薬歴データを用いた多施設共同調査を行う場合、データの正確性と実現可

能性は“trade-off”の関係にあり、単純にどちらの方法が優れているとは言えないように思われる。

2) 調査 B

これまでに新規抗精神病薬の投与継続率を effectiveness の指標とした臨床研究は CATIE 研究をはじめ海外でも数多く実施されてきた。しかし、わが国には抗精神病薬の併用投与が行われる頻度が高く、抗精神病薬の投与量も海外より多い可能性があるといった処方慣習があるので、海外における effectiveness study の結果を無批判に受け入れることには問題があるかもしれない。特に、海外の多くの前向き研究では既存の抗精神病薬から上市されたばかりの新規抗精神病薬への切り替えが検討の対象となることが多いのに対して、わが国ではどちらかというとして上市された新規抗精神病薬の上乗せの上乗せが行われることが多いことも念頭に置かなければならない。したがって、わが国でもわが国における処方慣習を反映した大規模前向きコホート研究が実施されることが望まれるが、さまざまな事情によりわが国でこのような研究を行うことは困難である。

これらの状況を考慮すると既存の診療データを使用した本研究のような後方視的観察研究をわが国で行うことの重要性は大きいものと考えられる。

今回の pilot study では3ヶ所の私立精神科病院に蓄積され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 BNS の処方継続率を検証したもので、BNS 投与開始前に平均 905.8 日の新規抗精神病薬による治療が行われていることからわかるように、事前に長期にわたる治療を受けている患者が多数含まれているので、わが国の臨床実地の状況が反映されたデザインとなっている。

今回の結果からは BNS の投与中止を統計学的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ので、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があることは十分理にかなっていると推測される。したがって、今後わが国で投与継続率を指標とした前向き研究を行う場合には上市後十分な時間が経過した後に行う必要があるかもしれない。

ところで、高齢者は若年者よりも、初回エピソード患者は複数回エピソード患者よりも副作用の出現リスクが大きく、初回投与量が多いと副作用の出現リスクは明らかに大きくなると考えられるので、これらの条件下では副作用によって BNS の投与が中断されるリスクは大きくなると推測されるが、今回の検討では年齢や前治療期間、初回投与量と BNS の投与中止の間に関連を見出すことはできなかった。

その背景にはサンプルサイズが比較的小さかったことや、今回の検討対象が統合失調症患者のみではなく、気分障害や認知症に伴う精神病状態などといった適応外患者が多数含まれていることが関与している可能性がある。これらの問題を回避するためには対象施設を増やしてサンプルサイズを大きくするとともに、正確な精神科診断データをも収集する必要がある。ただし、今回の検討は pilot study なのでこれらの問題は今後の課題としたいところである。

なお、適応外患者が多数混入する可能性があるという現象は過去にわが国で実施されたレセプトデータを利用した研究でも問題になっているが、それらの研究では、いわゆる『レセプト診断』の問題を回避するために高齢者を一律に除外するなどといった対応がとられている。そこで、今回の pilot study でも 60 歳以上の患者を一律に対象から除外した Cox 回帰分析を別途実施したが(結果は記載していない)、454 名全員を対象とした結果と同様の結果が得られているので、今回の解析結果とレセプトデータに基づく先行研究と比較可能と考えられる。

E. 結論

調査 A より若年者では CPZ 換算投与量

1,000mg/日以上の抗精神病薬を投与した場合に重症感染症の発症リスクが増大することが示されたが、他の年齢階級では抗精神病薬投与量の増加と重症感染症発症リスクの増大の間に明確な関係は見いだされなかった。

調査 B より新規抗精神病薬の1つである 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、および上市後半年以内に BNS が投与開始された患者では投与が中断されやすい傾向が見られたが(ハザード比: 1.287, 1.392), 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いことが明らかになった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

ともになし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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)
(総合)研究分担報告書

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、錐体外路症状の改善に処方される抗パーキンソン病薬の新規処方により検出する方法を、また早期の副作用発症例の抽出方法として目的の抗精神病薬が一度しか処方され継続されなかった患者を検出する方法を検討した。それぞれ臨床データベースにより該当する患者(ケース)の抽出を行い、そのうち一部の症例について診療録や病名記録の調査を行った。錐体外路症状発現患者の検出において、各抽出条件における錐体外路症状発現患者の陽性適中率を検討した。

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、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。抗パーキンソン病薬の新規処方により検出する方法においてはデータベースに病名の記録がないものの、診療録により錐体外路症状の発現が確認できるケースが確認された。抗精神病薬が一度しか処方されなかった患者は頓用処方や他の規格を服用していた場合があった。それらを除外すると併用薬も一度しか処方されておらず、当施設での治療を中断しているケースが多く検出された。錐体外路症状発現患者の検出において、全ての処方条件における陽性適中率は 55%だった。

まとめ: 本システムを用いて併用処方患者を抽出する方法を確立できた。副作用の検出方法としては検査値異常、錐体外路症状を同定する基準および短期間で副作用が発現したことを想定して抗精神病薬の投与を中止した症例を同定する基準を作成した。

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

研究協力者
堀雄史
浜松医科大学医学部附属病院薬剤部
副薬剤部長

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、第一に抗精神病薬を併用あるいは単独で処方された患者を抽出する方法の検討を行った。第二に副作用発生症例を抽出する方法の検討を行った。まず、抗精神病薬によって発現した肝機能異常を発現した患者の抽出を試みた。次に、錐体外路症状(以下 EPS)の検出を目的として、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を検討した。続いて、早期かつ未知の副作用発生症例の抽出を目的として、目的の抗精神病薬が一度だけ処方され継続されなかった患者を検出する方法を検討した。さらに EPS 発現患者の検出において、各抽出条件における錐体外路症状発現患者の陽性適中率を検討した。

B. 研究方法

以下の 6 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(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 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。

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。

3. 検査値を用いた副作用発生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 (2) 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。

4. 抗パーキンソン病薬の新規処方により副作用発生症例を検出する方法の検討: 抗精神病薬処

方患者のうち抗パーキンソン病薬であるビペリデンの新規処方を受けた患者を抽出した。具体的な手順としては①2010年1月1日～12月31日におけるビペリデン新規処方患者を抽出し、その1ヶ月前から前日にある抗精神病薬(以下A薬とする)の処方があった患者を抽出した。これらの患者をA薬処方後にビペリデンの新規処方があった患者とみなし、一部患者で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。ケースの年齢性別、症状、被擬薬(抗精神病薬)の投与量、期間および中止後であればその日数、併用薬を調査した。併用薬については抗不安薬、睡眠薬および抗うつ薬の処方薬剤数をそれぞれ集計した。調査対象とする抗精神病薬は、結果1において当院で処方人数が多かったリスペリドン、オランザピン、レボメプロマジン、クエチアピンとした。

5. 早期中断患者を抽出する方法の検討: 未知の副作用により投与開始後早期に処方中止された症例を検出することを目的に、ある抗精神病薬が一度しか処方されていない患者を抽出した。具体的な手順としては①2010年でのある抗精神病薬(以下B薬とする)の患者別の処方回数を集計し、②2010年でのB薬の新規処方患者リストを作成した。③①で処方回数1回、かつ②で抽出された患者をB薬が一度しか処方されなかった患者とみなし、一部患者で処方後の病名などの経過をDBシステムで確認した。

6. EPS発現患者の陽性適中率の検討: 方法4により作成した基準を用いた。具体的な手順としてはビペリデン(内服および注射薬)新規処方患者を抽出し、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ビペリデンの処方が一度しかない患者とした。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、方法1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。

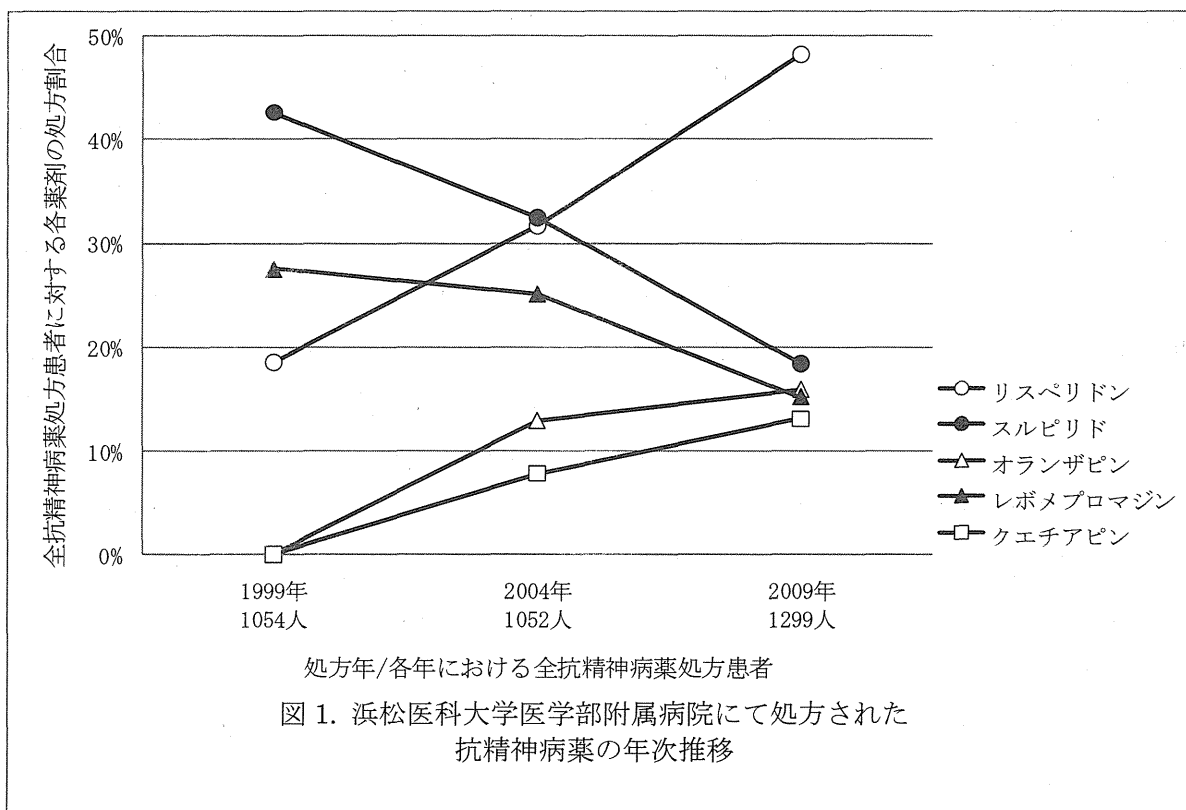
倫理面への配慮: 本研究は浜松医科大学医の倫理委員会の承認を得て行った。

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。

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



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、リスぺリドン、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 1 に示した。リスぺ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にして検索を行った。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

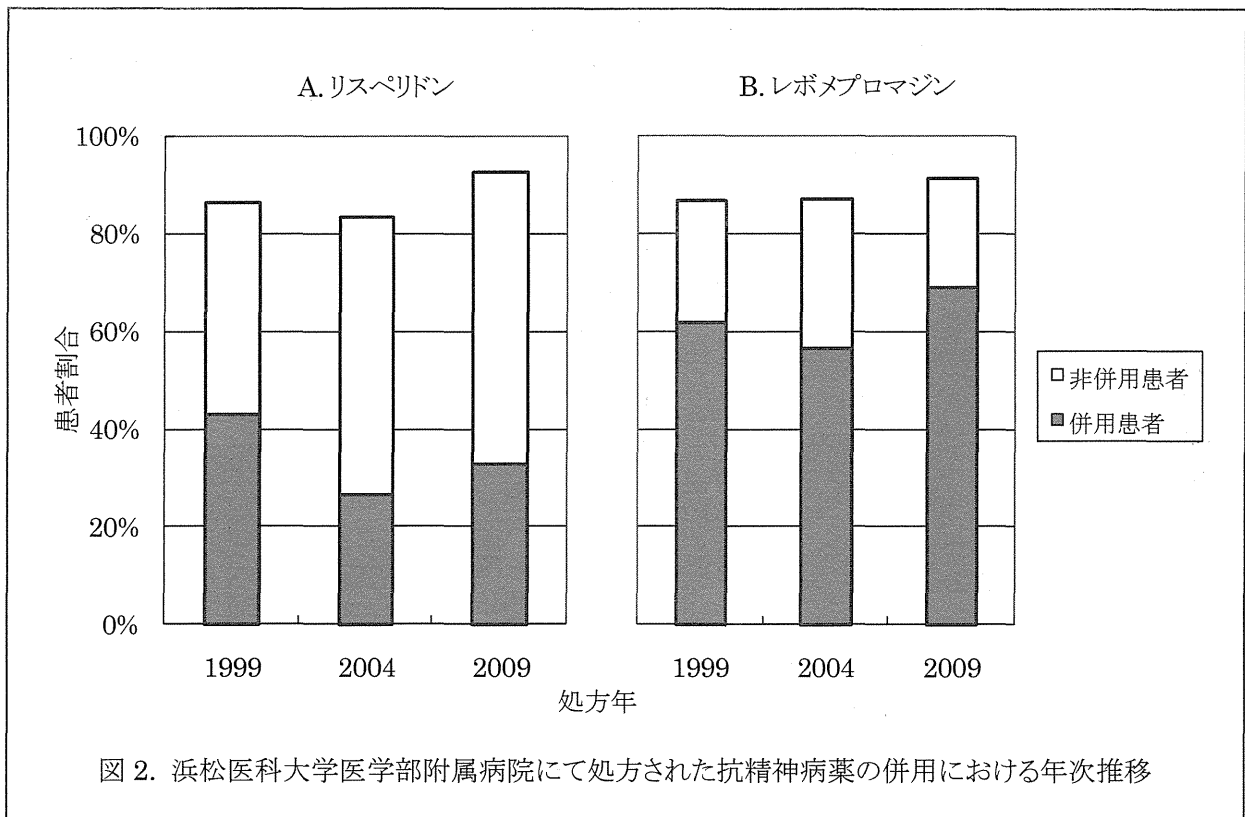


図 2. 浜松医科大学医学部附属病院にて処方された抗精神病薬の併用における年次推移

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 年の併用処方割合を比較した結果を図 2 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. 検査値を用いた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。

4. 抗パーキンソン病薬の新規処方により副作用発生症例を検出する方法の検討: 2010 年にビペリデンの新規処方があった患者は 57 人だった。これらの患者のうちビペリデン新規処方の 1ヶ月前か

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%

表 3. 錐体外路症状の副作用ケース

性別	年齢	副作用病名	被擬薬(抗精神病薬)				併用薬数			
			薬品名	投与量 [mg]	期間	中止後日数	CP換算値 [mg]*	抗不安薬	睡眠薬	抗うつ薬
女	17	パーキンソニズム	リスペリドン	2	頓用	-	300	2	2	1
			オランザピン	5	1ヶ月以上	5				
			アリピプラゾール	12	1ヶ月以上	0				
男	21	アカシジア	リスペリドン	2	1日	0	200	1	1	
			アリピプラゾール	12	14日	1				
女	53	アカシジア	リスペリドン	1	3ヶ月以上	0	100			
女	57	アカシジア	リスペリドン	3	1ヶ月以上	0	300	2	1	2
女	68	ジストニア	オランザピン	2.5	3ヶ月以上	0	100	1	1	3
女	50	アカシジア	オランザピン	15	3ヶ月以上	0	600	1	1	
女	17	アカシジア	レボメプロマジン	5	頓用	-	50	1		
			ペロスピロン	4	1ヶ月以上	0				

CP:クロルプロマジン。*:頓用・中止薬は含まない。

ら前日にリスペリドン、オランザピン、レボメプロマジン、クエチアピンの処方があった患者は24人、5人、3人、2人だった。これらすべての患者において、ビペリデン新規処方日にEPSを疑わせる病名はDBシステムに記録されていなかった。そこで一部患者について診療録の調査を行った。

リスペリドンの処方があった患者のうち5名を抽出して調査したところ、3名はアカシジアに対してビペリデンが処方され、これによりアカシジアが改善したと記録されていた。

オランザピンの処方があった患者5名を調査したところ、3名はアカシジア、ジストニアおよびパーキンソニズムと考えられる症状に対してビペリデンが処方され、これにより症状が改善したと記録されていた。

レボメプロマジンの処方があった患者3名を調査したところ、1名はアカシジアに対してビペリデンが処方され、これにより症状が改善したと記録されていた。1名は持参薬の継続であった。

以上の調査により確定した、当院におけるEPS発現のケースについて詳細を調査し表3にまとめた。

5. 早期中断患者を抽出する方法の検討: クエ

チアピン100mg錠の処方が1回だけあった患者を抽出した。2010年に処方があった患者80名のうち、12名が1回だけの処方だった。このうち6名について処方後の病名などの経過を調査したところ、1名は既知の副作用である「糖尿病」および「鉄欠乏性貧血の疑い」が登録されていた。2名は25mg錠を継続服用しており、1名は頓用処方だった。1名は併用薬も同時に1回だけ処方されており、その後の経過はわからなかった。

続いて、クエチアピン25mgおよび100mg錠の処方が1回だけあった患者を抽出した。2010年に新規処方があった患者113名のうち、33名が1回だけの処方だった。そのうち17名が頓用でない「〇日分」の処方を受けていた。うち9名について処方後の病名などの経過を調査したところ、副作用と考えられる病名が記録された症例はなかった。4名は併用薬も同時に1回だけ処方されていた。

リスペリドンの処方が1回だけあった患者を抽出した。2010年に新規処方があった患者341名のうち、152名が1回だけの処方だった。そのうち58名が頓用でない処方を受けていた。うち10名について処方後の病名などの経過を調査したが、副作用と考えられる病名が記録された症例はなかった。

5名は術後に入院診療科ではなく麻酔科より処方を受けており、術後せん妄に対して一時的に処方され副作用による中断ではないと考えられた。

6. EPS 発現患者の陽性適中率の検討: 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つたため、残る患者20名について診療録の調査を行った(図3)。

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。

各抽出条件(注射、内服、定期処方、頓用、外来

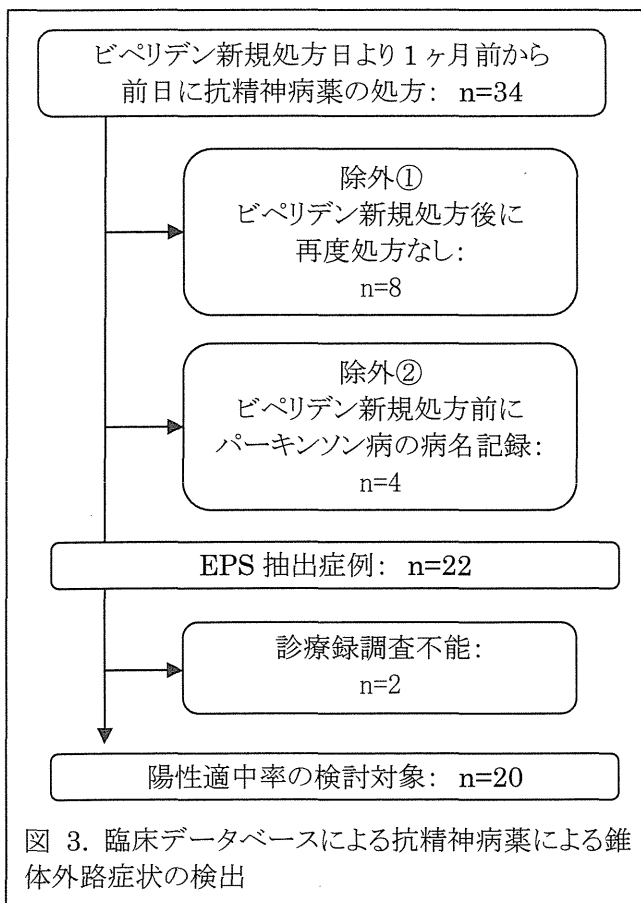


表4. 各処方条件におけるEPS症例の陽性適中率

	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%

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4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: 第1に、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 1）。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で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、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 人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 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 2）。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. 検査値を用いた副作用発症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 (2) 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。

4. 抗パーキンソン病薬の新規処方により副作用発生症例を検出する方法の検討: 抗精神病薬処方患者の副作用を検出する方法として、抗パーキンソン病薬の新規処方を受けた患者を抽出することにより抗精神病薬によるEPSの発現を検出した。ビペリデン新規処方の1ヶ月前から前日にリスペリドン、オランザピン、レボメプロマジン、クエチアピンの処方があった患者は24人、5人、3人、2人だった。これらすべての患者において、ビペリデン新規処方日にEPSを疑わせる病名は記録されていなかった。そこで一部患者について診療録を用いて、ビペリデン新規処方前後における症状の記録の調査を行った。診療録調査を行った11名のうち7名はEPSと考えられる症状を呈し、ビペリデンの処方後に症状が改善したという記録があった(表2)。これらのケースは抗精神病薬の併用はされておらず、あるいは最近に併用が単独投与に変更されていた。抗不安薬、睡眠薬あるいは抗うつ薬の併用は全てのケースに見られ、多いものでは抗精神病薬を含め6薬剤を併用したケースが3例あった。

一方、診療録調査の結果false-positiveであった4例について詳細を確認したところ、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シ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。①②についてはビペリデン処方の前にパーキンソン病の病名記録があったため、このようなケースは除外することでfalse-positiveを減少させることができると考えられる。③はビペリデン処方が1回だけだった。ケースは全て2回以上のビペリデンの処方を受けているため、ビペリデンの新規処方後に継続されているか調査すればfalse-positiveを減少させることができると考えられる。④についてはEPSの発現もビペリデンの服用による症状の改善もわからなかったが、2回の処方があるため③を考慮するとケースと見なせると考えられる。最近の国内研究では薬剤性パーキンソニズムの病名記録をEPSの検出方法として使用している研究が報告されている(3, 4)が、今回同定したケースでは薬剤性パーキンソニズムの病名記録はなかったため、これらの同定基準を組み合わせることでEPS発現症例をより幅広く同定できると考えられる。

5. 早期中断患者を抽出する方法の検討: 抗精神病薬の投与開始後の短期間で副作用が発現し、投与を中止した症例を同定する目的で、抗精神病薬を一度だけ処方された患者を検出する方法を検討した。クエチアピンあるいはリスペリドンの処方を一度だけ受けた患者の一部において、抗精神病薬処方後の経過をDBシステムにて調査した。25名について調査したところ、1名は既知の副作用である「糖尿病」および「鉄欠乏性貧血の疑い」が登録されていたため、この検索方法は副作用を検出する手段として有効であると考えられた。一方、副作用による中断ではないと考えられる例として①頓用処方②併用薬も一度だけの処方③麻酔科からの処方(リスペリドン)があった。①は不安時など症状の悪化に対して使用されるため、処方が一度だけである

ことが副作用によるものか、あるいは症状の改善によるものか判断できないと考えられた。②は処方以降来院しておらず、その後の経過は診療録でも調査できないと考えられた。③は術後の一時的な精神症状の悪化に対して使用されるため、処方が一度だけであることが副作用によるものか、あるいは症状の改善によるものか判断できないと考えられた。

6. EPS 発現患者の陽性適中率の検討: 本研究で作成した基準により 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て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。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

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。副作用発生症例を抽出する方法として、臨床検査値異常による方法、EPS を同定する方法および短期間で副作用が発現したことを想定して抗精神病薬の投与

を中止した症例を同定する基準を作成した。抽出された EPS 発現症例について、患者背景や被擬薬、併用薬剤について検討を行った。EPS を同定する基準の陽性適中率を検討したところ、全ての処方条件における陽性適中率は 55% であり、外来処方では 70%、内服処方では 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. 15: 97-106, 2010
- 2) 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, 2010 年 12 月 24 日アクセス
- 3) 比嘉辰伍, 石黒智恵子, 遠藤あゆみ, 松井和浩. Prescription Sequence Symmetry Analysis 適用による抗精神病薬と薬剤性パーキンソニズムのシグナル検出. 日本薬剤疫学会第 17 回学術総会抄録集, 50-51, 2011
- 4) 多田詠子, 石黒智恵子, 遠藤あゆみ, 松井和浩. レセプトデータを用いた抗精神病薬服用後の薬剤性パーキンソニズムの定量的リスク評価の手法検討. 日本薬剤疫学会第 17 回学術総会抄録集, 52-53, 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)

(総合)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—

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】統合失調症患者の死亡年齢は、一般人口と比べ10～20年短いといわれている。しかし、その状況について、詳細な臨床上の検討は行われていない。本研究では、主に分担研究者が所属する精神科病院において、統合失調症患者の死亡年齢について調査し、健常者と比較検討を行うことで、統合失調症患者の死亡年齢の現状を明らかにすることを目的とした。更に、統合失調症患者の死亡原因について、特に薬原性QT延長を中心に調査し、QTc値延長患者に対して、薬剤師の介入による改善効果を検討した。こうした取り組みから、より安全・安心な薬物療法の推進において、薬剤師が果たすべき役割を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】研究の初年度では、分担研究者が所属する精神科病院(以下当院)において、約3年間の死亡診断書に基づいた患者350名を対象に、精神疾患の有無と死亡年齢について調査を行った(研究1)。更に、対象の中の統合失調症患者(以下死亡群)について、死亡前3年間におけるQTc値延長の発現状況を調査し、年齢をマッチングさせた当院入院中の統合失調症患者(以下生存群)のQTc値延長発現状況と比較検討を行った(研究2)。

2年度では、平成22年1月1日から1年間を調査期間として、多施設共同(5施設)で、統合失調症患者(以下多施設群:1521名)のQTc値延長の発現状況を後方視的に調査し、当院の人間ドック受診者(以下健常群Ⅰ:435名)と比較検討を行った(研究3)。更に、平成21年11月に当院に入院中で、尚且つ多剤併用大量療法で推移している慢性期統合失調症患者(56名)に対し、薬剤師が処方提案を行い、処方単純化につながった患者のQTc値の変化を調査した(研究4)。

3年度では、平成22年1月1日～同年12月31日間を調査期間として、当院の人間ドック受診者を健常群(以下健常群Ⅱ:3422名)とし、同一期間における当院入院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値を調査した(研究5)。又、QTc値延長が発現した当院入院中の統合失調症患者の処方に対し、添付文書中にQT延

長の注意が喚起されている薬剤の処方変更を、薬剤師から医師に提案し、処方内容の変更の有無と QTc 値の変化について調査を行った(研究 6)。

【結果】研究 1：350 名の平均死亡年齢(以下死亡年齢)は 81.1 歳であった。内訳は、精神疾患無(287 名)の死亡年齢は 83.3 歳、精神疾患有(60 名)では 71.4 歳であった。精神疾患有の中で、統合失調症患者(24 名)の死亡年齢は 61.6 歳、気分障害患者(23 名)は 77.2 歳で、統合失調症患者の死亡年齢は、精神疾患無並びに気分障害患者と比較し有意に低かった。

研究 2：死亡群の死亡前 3 年間における QTc 値延長の発現率は 52.4%で、生存群(24.5%)と比較し有意に高かった。

研究 3：多施設群における QTc 値延長発現率は 16.9%(257 名)であり、健常群 I では 6.7%(29 名)であった。又、それぞれの平均 QTc 値は、多施設群 0.419 秒、健常群 I 0.412 秒で両群間に有意な差がみられた (Welch の t 検定： $p < 0.01$)。

研究 4：対象者(6 名)において、薬剤師の処方提案によって処方の単純化を目指した結果、平均 QTc 値は介入前 0.472 秒から介入後 0.411 秒と有意に改善した (Student's t-test： $p < 0.001$)

研究 5：健常群 II と統合失調症群における年齢階層別平均 QTc 値は、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 II に比較し有意に QTc 値が延長していた (Welch の t 検定： $p < 0.01$)。

研究 6：QTc 値延長を発現した統合失調症患者の薬剤変更(身体疾患治療薬を含め)による QTc 値の変化では、処方変更無群では、QTc 値に有意な差はみられなかったが、処方変更有群では 0.490 秒から 0.443 秒に有意に短縮した (Wilcoxon の符号付順位和検定： $p < 0.01$)。

まとめ：本研究により、統合失調症患者の平均死亡年齢は健常者に比較して、有意に低いことが明らかとなった。統合失調症患者の QTc 値延長発現頻度は、死亡群が生存群と比較し有意に高いことが明らかとなった。統合失調症患者の死亡年齢に影響する誘因として、QTc 値延長の可能性が考えられた。統合失調症患者群の年齢階層毎の平均 QTc 値は、健常群と比較し 30 歳代から有意に高く、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 延長の注意が喚起されている薬剤を使用する場合は、健常者より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おいて、服用中の薬剤の見直しにより、QTc 値が短縮する可能性が示唆された。本結果は、統合失調症患者の QTc 値延長対策を推進する根拠となり、薬剤師の介入による処方の単純化の有益性を示したものと考える。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につながるものとする。従って、より安全・安心な薬物療法の推進に向けた処方提案を展開することが、薬剤師に求められる役割の一つと考える。

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
天正 雅美	ほくとクリニック病院
別所 千枝	草津病院
馬場 寛子	常盤病院
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
吉尾 隆	東邦大学薬学部

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^{3,4,5,6,7)}。

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の構築には至っていない。本研究では3年度にわたり調査研究を実施した。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調査した。2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し検討した。又、多

剤併用大量処方の統合失調症患者スクリーニングと薬剤師の介入による処方単純化の有益性を検討した。

3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QTc値の推移を比較検討した。また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がQTc値に及ぼす影響について検討した。更に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。

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、QT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1: 精神疾患の有無と平均死亡年齢との関係

【方法】平成18年3月27日～平成21年5月16日間に、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死亡年齢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(以下精神疾患有群)と精神疾患なしの患者(以下精神疾患無群)に分類し、さらに精神疾患有群はF0～F9に分類した。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、先に罹患した病名を優先し、それぞれの群における死亡年齢を算出した。主病名がF2とF3の患者において死因分類を行った。

【結果】対象となった350名の内訳は、精神疾患有群60名、精神疾患無群287名、不明3名であった(図1)。それぞれの死亡年齢を比較すると、精神疾患有群が71.4歳、精神疾患無群が83.3歳であった(図2)。また精神疾患有群の疾患内訳は、ICD-10精神疾患分類でF0が4名、F1が2名、F2(主病名は全て統合失調症)が24名、F3が23名、F4が3名、F5が1名、F9が3名であった(図3)。精神疾患有群からF2とF3のデータを用いて疾患別の死亡年齢を比較すると、F2の平均死亡年齢は61.6歳で、F3の77.2歳並びに精神疾患無群と比較して有意に低かった(図4)。死因分類では、F2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5)、F3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6)。

【考察】統合失調症患者の死亡年齢が、精神疾患無群と比較して約20年、F2患者と比較しても約10年短いことから、統合失調症患者においては、生存に影響する何らかの阻害因子が存在すると考えられた。

研究2：統合失調症患者の死亡群と生存群におけるQTc値延長の比較

【方法】研究1の死亡群において、死亡前3年間のQTc値延長発現率と、生存群の3年間のQTc値延長発現率を比較した。又、死亡群

と生存群の同期間における臨床検査値の比較を行った。

【結果】QTc値延長発現率は、死亡群52.4%、生存群24.5%で、有意な差がみられた(Odds比3.05, 95%信頼区間, 1.05~8.84)(図7)死亡群と生存群の臨床検査値比較では、QTc値(死亡群0.430秒、生存群0.416秒)(図8)とAST値(死亡群24.25、生存群20.13)(図9)で有意な差が見られた($p < 0.001$:マン・ホイットニーのU検定)。この結果からQTc値が延長しており、かつAST値が低値でない群では死亡患者の割合が高いことが推測された。

【考察】：統合失調症患者のQTc値延長発現頻度は、死亡群が生存群と比較し有意に高いことから、統合失調症患者の死亡年齢を短縮する誘因として、QTc値延長が影響している可能性が考えられた。又、死亡群と生存群の臨床検査値比較より、薬剤性のQTc延長や肝障害を回避することで、統合失調症患者の死亡リスク低下の可能性が示された。

研究3：多施設共同で行ったQTc値の後方視的調査

【方法】平成22年1月1日から同年12月31日まで継続して入院している統合失調症患者を対象として、多施設共同でQTc値延長の発現状況を調査し、当院の人間ドック受診者のQTc値延長の発現状況と比較検討を行った。

【結果】5施設1521名(以下多施設群)のデータを収集した。多施設群の平均年齢は55.4歳、男/女=828/693、平均QTc値0.419秒、QTc値延長発現率は16.9%(257名)であった。多施設群の総薬剤数の平均は6.53剤、抗精神病薬剤数の平均は1.77剤、CP換算の平均

は 672.1mg であった(表 1). 平成 21 年 1 月 1 日から 2 か月間の当院の人間ドック受診者 435 名(以下健常群 I)では, 29 名(6.7%)に QTc 値延長がみられ, 平均 QTc 値は 0.412 秒であり, 多施設群と健常群 I の両群間に有意な差がみられた(Welch の t 検定: $p < 0.01$) (図 10).

【考察】統合失調症患者の QTc 値延長の発現率は健常群の 2.5 倍で, 平均 QTc 値も有意に高いことから, 統合失調症患者の薬物治療においては, QTc 値延長が報告されている薬剤の使用には, 十分な注意と観察が必要と考える.

研究 4 : 多剤併用大量療法の慢性期統合失調症患者に対する薬剤師の介入効果

【方法】当院入院中の慢性期統合失調症患者の中で, 多剤併用大量処方で推移している患者に対し, 薬剤師の処方提案によって処方が単純化することによる QTc 値の変化を調査した.

【結果】精神科慢性期病棟入院中の統合失調症患者(262 名)の中で, 56 名(22.2%)が多剤併用大量療法であった. 薬剤師の抗精神病薬等の処方提案により, 56 名中 25 名において薬剤が単純化された. 25 名中 QTc 延長がみられていた 6 名において, 平均 QTc 値が介入前 0.472 秒から介入後 0.411 秒へと有意に改善した(Student's t-test: $p < 0.001$) (図 11).

【考察】薬剤師の介入は, 多剤併用大量処方の単純化の推進につながり, 薬物療法の最適化により, QTc 値延長の副作用を軽減できる可能性が示された⁸⁾.

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

間の当院人間ドック受診者(3422 名)を健常群(以下健常群 II)とし, 当院入院統合失調症患者(348 名)を統合失調症群として, 両群の年齢階層毎の QTc 値を調査した.

結果: 健常群 II と統合失調症群における年齢階層別平均 QTc 値は, 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 歳代の各年代毎に, 統合失調症群は健常群 II に比較し有意に QTc 値が延長していた(Welch の t 検定: $p < 0.01$) (図 12, 表 2).

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⁹⁾. 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¹⁰⁾. 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¹¹⁾. 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, QT 延長をきたす可能性のある薬物による統合失調症患者に対する治療は, 一般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導き出されなかったのは, 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：QTc 値延長を発現した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日間に、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、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、その後経時的に心電図検査が実施されている患者において、処方変更の有無とQTc 値の変化を調査した。

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 値延長が発現した時点と、次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3）。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、ファモチジンを中心と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（Wilcoxon の符号付順位和検定： $p < 0.01$ ）（図13）。

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と考えられる。統合失調症患者の薬物療法では、精神科領域の薬剤の使用だけでなく、身体疾患治療薬の使用においても、QTc 値延長に注意が必要であることが示された。

（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

統合失調症患者の死亡年齢が健常者と比較し、有意に短いことが明らかとなった。更に、死亡年齢に影響する因子の一つとして、薬剤性QTc 値延長による影響が示唆された。より安全な精神科薬物療法を遂行するために、QT 延長等の副作用の発現に対し、常に注意を払う等身体的症状にも十分な注意が必要であることが示された。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QT 延長等の副作用が発症するケースが多いと考えられる。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、できるだけ処方の単純化を推進し、リスクを軽減する事が重要と思われる⁶⁾。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⁾。

薬剤師による薬原性 QT 延長の早期発見を目的とした副作用モニタリングや薬原性 QT 延長に対する対応としての処方提案は、統合失調症患者の薬物療法における安全性の向上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

予定あり

2. 学会発表

予定あり

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)堀江 稔: 薬剤性 QT 延長症候群.ICU と CCU Vol.33 (1).19-24. 2009
- 7)Vieweg, WVR, et al.:Proarrhythmic Risk with Antipsychotic and Antidepressant Drug. Drugs Aging 26 :997-1012,2009

8)Correll CU, et al.: Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 259:23-27,2009

9)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

10)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

11)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