

ってQTc延長症候群のリスクは増大することが知られてきた。

ところで、パロキセチンやフルボキサミンをはじめとする新規抗うつ薬はCYP2D6やCYP1A2をはじめとする代謝酵素の阻害作用を有するので、他の向精神薬と併用投与した場合にそれらの血中濃度を増加せしめ、その結果としてQTc延長症候群のリスクを増大させる可能性があるのではないかと推測されるが、このような問題はこれまでに十分に検討されてはいない。

そこで、今回われわれは公益財団法人神経研究所附属晴和病院に保存されていた心電図、および薬歴データを利用して、新規抗うつ薬を他の向精神薬に併用投与することによってQTc値にどのような影響がもたらされているかについて予備的検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象患者

2011年10月27日から2013年9月30日に至る期間に公益財団法人神経研究所附属晴和病院(以下、晴和病院)において心電図検査を受けたのべ1,028名の患者のうち、

- a) 心電図検査前日の時点で晴和病院で入院患者として精神科薬物治療を受けていた
- b) 製薬会社により実施される新薬の臨床試験を心電図検査が行われた時点で受けていなかった

上記2条件をともに満たした者はのべ953名、実人数にして532名であった。

2) 方法

晴和病院に保存されていた心電図データ、および薬剤部に保存されていた電子媒体の薬歴データ、および服薬指導記録に基づいて、対象患者の性別、生年月日、心拍数、QTc値、処方されていた向精神薬と投与量、喫煙状況などにつ

いて調査を行った。

3) 解析方法

各対象患者の背景因子、および処方されていた向精神薬に関する単純集計、およびクロス集計を行った上で、ステップワイズ重回帰分析を用いて各因子がQTc値に及ぼす影響を解析した。

なお、向精神薬は①抗精神病薬、②従来型抗うつ薬、③新規抗うつ薬、④ベンゾジアゼピン、およびバルビツール酸系抗不安薬・睡眠薬、⑤抗パーキンソン薬、⑥気分安定薬、⑦その他の合計7つのカテゴリーに分類して、①②④⑤については稲垣・稲田の方法に準拠してそれぞれ基準薬物であるクロルプロマジン(CPZ)、イミプラミン(IMI)、ジアゼパム(DZP)、ビペリデン(BIP)に換算された投与量を変数とし、新規抗うつ薬、気分安定薬、および対象患者の2%以上が服用していたその他の向精神薬に関しては各薬剤の投与量を変数として代入した。

4) 倫理面の配慮

本研究の実施に際しては、公益財団法人神経研究所における研究倫理審査委員会の承認を受けた。

C. 結果

1) 背景因子

対象患者の性別は男性がのべ350名、女性がのべ603名であった。平均年齢(標準偏差; 最小~最大)は54.8(17.0; 17~94)歳で、301名が65歳以上であった。

ICD-10による精神科主診断の内訳は、F3が639名で最も多く、以下、F2(179名)、F4(81名)、F6(18名)、F7(13名)、F0(8名)、G40(7名)、F5(2名)、F9(2名)、G47.2(ナルコレプシー、2名)、F1(1名)、F8(1名)の順に多かった。

心電図所見に関しては、平均心拍数は72.3

(13.7; 40～196) /分, 平均 QTc 値は 407.6 (19.1; 323～497) ms で, QTc 延長症候群に相当する QTc 値を示した者 (男性の場合は 470ms 以上, 女性の場合は 480ms 以上) は 953 名中 1 名のみであった。

抗精神病薬の服用者は 662 名, このうち新規抗精神病薬服用者は 546 名, 従来型抗精神病薬服用者は 273 名で, CPZ 換算平均服用量は 372.5 (439.6; 5～3500) mg/日であった。

抗うつ薬服用者は 555 名であり, このうち新規抗うつ薬服用者は 449 名で, その内訳はフルボキサミン 57 名, パロキセチン 87 名, サートラリン 86 名, エスシタロプラム 45 名, ミルナシプラン 23 名, デュロキセチン 111 名, ミルタザピン 181 名で, 各薬剤の平均服用量は 119.7 (81.9; 25～300) mg/日, 19.6 (11.4; 5～40) mg/日, 70.1 (31.1; 25～150) mg/日, 15.3 (7.7; 5～40) mg/日, 75.0 (50.0; 25～200) mg/日, 42.9 (16.1; 20～60) mg/日, 28.5 (11.6; 7.5～45) mg/日であった。一方, 従来型抗うつ薬の服用者は 228 名で, IMI に換算した従来型抗うつ薬の平均服用量は 70.7 (63.9; 10～393.8) mg/日であった。

ベンゾジアゼピン／バルビツール酸系抗不安薬・睡眠薬の服用者は 839 名, DZP 換算平均服用量は 20.5 (21.3; 1.5～168.7) mg/日で, この他にタンドスピロン服用者が 21 名, ラメルテオン服用者が 34 名存在し, それぞれの平均服用量は 27.4 (17.9; 10～60) mg/日, 7.9 (0.7; 4～8) mg/日であった。

抗パーキンソン薬の服用者は 274 名で, BIP 換算平均服用量は 2.5 (1.5; 0.4～9) mg/日であった。

気分安定薬服用者は 385 名存在し, このうち炭酸リチウム (Li) 服用者は 171 名で平均服用量は 495.3 (100～1200) mg/日, カルバマゼピン (CBZ) 服用者は 32 名で平均服用量は 369.5 (189.5; 100～800) mg/日, バルプロ酸ナトリウム (VPA) 服用者は 188 名で平均服用量は

471.3 (255.9; 100～2000) mg/日, ラモトリギン服用者は 86 名で平均服用量は 148.3 (126.4; 12.5～400) mg/日であった。

ドネペジルの服用者は 35 名, メマンチン服用者は 15 名存在し, それぞれの平均服用量は 6.4 (2.4; 3～10) mg/日, 9.8 (2.5～20) mg/日であった。

この他にメチルフェニデート速効製剤, モダフィニル, ペモリンの服用者がそれぞれ 3 名, 2 名, 2 名ずつ存在した。

喫煙に関しては, 喫煙者が 193 名, 非喫煙者が 760 名存在した。

2) 重回帰分析

向精神薬が QTc 値に及ぼす影響についてステップワイズ重回帰分析を用いた検討を行った (表 1)。

表 1 重回帰分析の結果

変数	B	95%CI	p 値
男性	1.35	0.10～2.59	0.0345
年齢	0.17	0.10～0.24	<0.0001
心拍数	-0.12	-0.20～-0.03	0.0113
escitalopram*	3.3	0.08～6.56	0.0445
lithium**	0.75	0.20～1.31	0.0079
donepezil ***	8.26	3.52～12.99	0.0007

* 10mg/日あたり, ** 100mg/日あたり, *** 5mg/日あたり

重回帰分析の結果, 性別, 年齢, 心拍数, エスシタロプラム投与, リチウム投与, およびドネペジル投与は QTc 値に対して統計学的に有意な影響を有しており, 男性であることによって QTc 値は 1.35ms, 年齢 1 歳あたり 0.17ms, エスシタロプラム 10mg/日あたり 3.3ms, リチウム 100mg/日あたり 0.75ms, ドネペジル投与 5mg/日あたり 8.26ms 増大し, 心拍数が 1 回/分減少するごとに QTc 値は 0.12ms 増加することが示唆されたが, 抗精神病薬の CPZ 換算投与

量や抗うつ薬の IMI 換算投与量と QTc 値の間に統計学的に有意な関連は見いだされなかった。

D. 考察

これまでに実施されたさまざまな研究の結果、性別、年齢、徐脈、抗精神病薬の CPZ 換算投与量、従来型抗うつ薬の IMI 換算投与量などが QTc 値の増加因子、あるいは QTc 延長症候群の惹起因子であることが指摘されていた。しかしながら、今回の解析結果からは性別、年齢、徐脈と、それ自体が QTc 値を増加させる傾向を有することが添付文書に明記されているエスシタロプラムやドネペジル、また、添付文書には明記されていないものの QTc 値を増加させる傾向を有し、かつ QTc 値を増加させる傾向を有する抗精神病薬と併用した場合に torsade de pointes を引き起こす可能性がある T 波変化を引き起こす可能性を有することが明らかになっているリチウムの投与が QTc 値に有意な影響を及ぼすことが示されたが、CPZ 換算投与量や IMI 換算投与量によってもたらされる統計学的に有意な QTc 値への影響は見いだされず、エスシタロプラム以外の新規抗うつ薬が QTc 値にもたらす影響も観察されなかった。したがって、今回の調査結果からは抗精神病薬の投与量も、新規抗うつ薬と抗精神病薬の相互作用も QTc 値に有意な影響をもたらすとは言えないと結論できることになる。

ただし、今回の検討対象となった施設は全開放病棟だったため、比較的軽症の統合失調症や気分障害や神経症性障害などの患者が多数含まれているので、先行研究と比較して抗精神病薬や従来型抗うつ薬の投与量が全体として少なかったと考えられ、そのために当初の予想と異なる結果がもたらされた可能性が否定できない。また、今回の検討は予備的検討であったために、利用したデータベースに身体合併症の有無や服薬している身体疾患治療薬に関する情報、さらに心電図以外の臨床検査結果に関する情報が含まれていなか

ったことも結果に影響を及ぼしているかもしれない。ただし、調査施設内の性質から今回の対象者に重篤な身体疾患を有する者が多数含まれているとは考えにくいので、これらの問題によって結論に大きな影響がもたらされたとは考えにくいものと推測できる。

E. 研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
- ともになし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

向精神薬の処方実態に関する研究：病院コホート調査（その3）
精神科病院の処方管理システムを用いた向精神薬処方データベース構築と薬剤疫学研究

研究分担者 稲垣 中（青山学院大学国際政治経済学部・教授）

要旨

目的： 現在，わが国の医療機関の多くでは薬歴を電子データとして保管している。これらの薬歴データを抽出・統合できれば，薬剤疫学的研究を行うための基礎資料となる大規模データベースを構築できる。本研究では公益財団法人神経研究所附属晴和病院，国立病院機構肥前精神医療センター，国立国際医療研究センター国府台病院の薬剤部より抽出された薬歴データを利用して，これら3施設における入院・外来患者の向精神薬の処方実態を調査する。

対象患者： 公益財団法人神経研究所附属晴和病院，国立病院機構肥前精神医療センター，国立国際医療研究センター国府台病院の薬剤部の処方管理システムに薬歴データが保存されている全ての患者

方法： これら3病院の薬剤部の処方管理システムに保存されていた薬歴データのうち，性別，生年月日，薬歴データ，入院退院の別，診療科，病棟名などといったデータを収集し，対象患者が投与されている向精神薬を①抗精神病薬，②抗うつ薬，③抗不安薬・睡眠薬，④抗パーキンソン薬，⑤気分安定薬，⑥その他の向精神薬の5つのカテゴリーに分類して，カテゴリーごとに併用剤数を集計し，①②③④に関しては稲垣・稲田の方法に基づいてそれぞれ基準薬物であるクロルプロマジン，イミプラミン，ジアゼパム，ビペリデンに換算した総投与量を算出して，処方実態の差異について性・年齢階級別，入院・外来別，および病棟の種別に検討する。

結果： 倫理審査委員会の承認に時間を要し，データ抽出作業の実行にも日程の調整を要したため，2014年2月1日の時点ではこれら3施設からの処方データの抽出は未だ完了してはいないが，2014年の2月末までにはデータの抽出を完了し，解析を実施する予定である。

A. 研究目的

現在，わが国の医療機関の多くでは処方された薬剤の経時的な記録（薬歴）を電子データとして保管している。このような電子媒体の薬歴データを保管するためのコンピュータ・システムを扱っている会社は少なく，株式会社トーショー，パナソニックヘルスケア株式会社を含む4社の寡占状態にある。したがって，複数の医療機関の薬歴データを電子的に抽出するソフトを制作すれば，薬剤疫学的研究を行うための基礎資料となる大規模データベースを構築することができる。

『精神科病院の処方管理システムを用いた向精

神薬処方データベース構築と薬剤疫学研究』では複数の精神科医療機関の処方管理システムに蓄積された薬歴データを抽出・統合して向精神薬の処方実態の経時的把握を可能にするデータベースを構築するとともに，他の臨床研究で構築されるデータベースと組み合わせることで質の高い精神科領域の薬剤疫学的研究を行うことを目指しており，今年度は公益財団法人神経研究所附属晴和病院，国立病院機構肥前精神医療センター，国立国際医療研究センター国府台病院に保管されていた薬歴データを利用して，これら3施設の入院・外来患者における向精神薬の処方実態を調査する。

B. 研究方法

1) 概要

本分担研究の責任者であるである稲垣は本研究班の発足より前に、既に株式会社トーショー、およびパナソニックヘルスケア株式会社の発売している処方管理システムによって各精神科医療機関の薬局／薬剤部に蓄積されている薬歴データを抽出することを目的としたソフトウェアを開発し、複数の精神科医療機関より経時的薬歴データを抽出・統合して薬剤疫学的研究を実施するできる体制を整えていた。今年度はこれらのソフトウェアを利用して公益財団法人神経研究所附属晴和病院、国立病院機構肥前精神医療センター、国立国際医療研究センター国府台病院に保管されていた薬歴データを利用した入院・外来患者の大規模薬歴データベースを構築して、薬剤疫学的研究を行うことを予定している。

2) 対象患者

これら3施設の薬剤部の処方管理システムに薬歴データが保存されている全ての患者。

3) 方法

これら3施設の薬剤部の処方管理システムに保存されている薬歴データのうち、氏名や病院IDなどといった個人の特定につながるようなデータを除いた、性別、生年月日、薬歴データ、および処方管理システムにデータが保管されていた場合には入退院の別、診療科、病棟名などといったデータが収集される。今回の調査では各患者の診断に関する情報は収集しなかった。

4) 解析方法

対象患者に投与されている向精神薬を①抗精神病薬、②抗うつ薬、③抗不安薬・睡眠薬、④抗パーキンソン薬、⑤気分安定薬、⑥その他の

向精神薬の5つのカテゴリーに分類し、カテゴリーごとの併用剤数について集計するとともに、①②③④に関しては稲垣・稲田の方法に基づいてそれぞれ基準薬物であるクロルプロマジン、イミプラミン、ジアゼパム、ビペリデンに換算した総投与量を算出し、性別、年齢階級別、入院・外来別、および病棟の種別に見た処方実態の差異について検討を行う。

5) 倫理面の配慮

本研究の実施に際しては、公益財団法人神経研究所附属晴和病院、国立病院機構肥前精神医療センター、国立国際医療研究センター国府台病院における研究倫理審査委員会の承認を受けた。

C. 結果

倫理審査委員会の承認に時間を要したことと、データ抽出作業の実行に日程の調整を要したため、2014年2月1日の時点ではこれら3施設からの処方データの抽出は未だ完了してはいないが、2014年の2月末までにはデータの抽出を完了し、解析を実施する予定である。

D. 研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
- ともになし

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

抗精神病薬の薬物代謝酵素と QTc 延長との関係の整理

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2構成からなる。すなわち抗精神病薬を主に代謝する薬物代謝酵素（CYP）を整理し QTc 延長の可能性の検討（研究1）、および抗精神病薬の多剤併用における QTc 延長のリスクの検討（研究2）である。**研究方法:**研究1では、日本精神科病院協会医療経済委員会が実施した多施設研究において、2004年4月から2005年3月までにわが国で使用されていた抗精神病薬を対象とした。これら抗精神病薬のCYPならびにQTc延長に関する情報をレビューするために、医薬品医療機器総合機構のホームページより添付文書の調査を実施した。さらに、MEDLINEによる文献調査を合わせて実施した。研究2では、日本精神科病院協会医療経済委員会が実施した多施設研究において収集したデータを活用し、抗精神病薬の多剤併用におけるQTc延長のリスクについての検討を行った。**結果:**研究1ではCYPの関与が明らかとなっている抗精神病薬の多くはCYP2D6で代謝され、CYP2D6以外にもCYP1A2や3A4の関与が考えられることを研究2では抗精神病薬の投与患者のうち、ゾテピンとハロペリドールを併用している高齢女性はQTc延長のリスクが高いことが示唆されていた。**まとめ:**QTc延長リスクを低減させる一助として、抗精神病薬の薬物相互作用を念頭におく必要がある。

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
久木山清貴	山梨大学大学院医学工学総合研究部 内科学講座第二
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

A. 研究目的

近年、安全性が高いとされている非定型抗精神病薬が複数臨床で使用されている。ただし、抗精神病薬の心臓への影響、特にQTc延長は定型・非定型を問わず指摘されている¹⁾。精神科医療においては、複数の抗精神病薬が同時に処方されることがしばしばある。加えて生活習慣病の患者数が増加している昨今、向精神薬と代謝・循環器疾患治

療薬とが併用される症例は少なくない。

Ray らは、マクロライド系抗生物質の一部であるエリスロマイシンと薬物代謝酵素(CYP)の CYP3A4 を阻害する薬物を併用することで、心臓突然死を誘発することを指摘した。³⁾ このように、処方薬の組合せによっては、薬物動態的相互作用や薬理学的相互作用による心血管系等の副作用のリスクが高まる可能性がある。

そこで平成 25 年度では、抗精神病薬と関連のある CYP ならびに QTc 延長に関する情報の整理 (研究 1) ならびに抗精神病薬の多剤併用における QTc 延長の影響の検討 (研究 2) を目的として、2 つの研究を実施した。

B. 研究方法

1) 研究 1

ー 対象薬剤

2004 年 4 月から 2005 年 3 月に日本精神科病院協会医療経済委員会が実施した、多施設共同研究での調査データに収載されている抗精神病薬である (表 1)。

表 1. 調査した抗精神病薬の一覧

Bromperidol, Carpipramine, Chlorpromazine, Clocapramine, Floropipamide, Fluphenazine, Fluphenazine decanoate, Haloperidol, Haloperidol decanoate, Levomepromazine, Mosapramine, Nemonapride, Olanzapine, Oxypertine, Perospirone, Perphenazine, Pimozide, Prochlorperazine, Propericiazine, Quetiapine, Risperidone, Spiperone, Sulpiride Sultopride, Tiapride, Timiperone, Zotepine

ー 抗精神病薬が関与する CYP と QTc 延長に関するレビュー

医薬品医療機器総合機構のホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) より添

付文書ならびにインタビューフォームの調査を実施した。さらに、MEDLINE による文献の調査も併せて実施した。なお、調査したホームページの URL は次の通りである。

2) 研究 2

日本精神科病院協会医療経済委員会が実施した、多施設共同研究での調査データを用いた。当該データベースは、2004 年 4 月から 2005 年 3 月の間で退院した統合失調症患者であり、系統抽出法 (systematic sampling) により診療録より 5 名ずつ抽出した 4,176 名のデータが掲載されている。本研究では、年齢、性別、臨床検査値、心疾患既往歴、抗精神病薬の処方歴ならびに抗精神病薬の投与量 (CPZ 等価換算) の情報がすべて記載されている統合失調症患者を対象とした。

本研究の方法についての詳細は、研究協力者である福内友子氏の研究協力報告書を参照されたい。

(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。なお、本研究で用いたデータベースは UMIN Clinical Trials Registry (UMIN000010473) にプロトコルを登録している。

C. 研究結果 (資料参照)

1) 研究 1

本研究では、2004 年 4 月から 2005 年 3 月にわが国で使用されていた 28 の抗精神病薬を対象とした。対象薬剤の内訳として、定型抗精神病薬は 23 剤、非定型抗精神病薬は 5 剤であった。本研究で対象とした抗精神病薬のうち、抗精神病薬の代謝に関与する CYP が明らかである薬剤は 15 剤であった（表 2）。一方で、抗精神病薬の代謝に関与する CYP が明らかでない薬剤は 13 剤であった（表 3）。抗精神病薬の代謝に関与する CYP が明らかとなっている薬剤のうち、多くが CYP2D6 により代謝されていることを整理した。また、CYP2D6 以外にも CYP1A2 や CYP3A4 も代謝に関与していることを確認した。

抗精神病薬の QTc 延長の整理に関して、抗精神病薬の代謝に関与する CYP が明らかである薬剤のうち、QTc 延長が知られている薬剤は 13 剤であり、QTc 延長の情報が入手できなかった薬剤は 2 剤であった（表 2）。

表 2. CYP Isoforms and QTc Interval of Antipsychotics

Drug Name	Antipsychotic Class	CYP Isoform
Known to prolong the QTc interval		
Bromperidol	Typical	3A4
Chlorpromazine	Typical	2D6
Fluphenazine decanoate	Typical	2D6
Haloperidol	Typical	2D6
Haloperidol decanoate	Typical	2D6
Levomepromazine	Typical	2D6
Nemonapride	Typical	2D6
Olanzapine	Atypical	1A2, 2D6
Perphenazine	Typical	2D6
Pimozide	Typical	1A2, 2D6, 3A4
Quetiapine	Atypical	3A4
Risperidone	Atypical	2D6
Trifluoperazine	Typical	1A2
No available information on QTc interval		
Perospirone	Atypical	1A2, 2C8, 2D6, 3A4
Zotepine	Atypical	1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5

一方で、抗精神病薬の代謝に関与する CYP が明らかとなっていない薬剤のうち、QTc 延長が知られている薬剤は 10 剤であり、

QTc 延長の情報が入手できなかった薬剤は 3 剤であった（表 3）。

表 3. Unknown CYP Isoforms and QTc Interval of Antipsychotics

Drug Name	Antipsychotic Class	CYP Isoform
Known to prolong the QTc interval		
Carpipramine	Typical	Unknown
Floropipamide	Typical	Unknown
Fluphenazine	Typical	Unknown
Mosapramine	Typical	Unknown
Prochlorperazine	Typical	Unknown
Propericiazine	Typical	Unknown
Spiperone	Typical	Unknown
Sulpiride	Typical	Unknown
Sultopride	Typical	Unknown
Timiperone	Typical	Unknown
No available information on QTc interval		
Clocapramine	Typical	Unknown
Oxypertine	Typical	Unknown
Tiapride	Typical	Unknown

2) 研究 2

本研究では、QTc 延長のリスク要因を明らかにとした。本結果の詳細は、研究協力者である福内友子氏の研究協力報告書を参照されたい。

D. 考察

研究 1 において、CYP の関与が明らかとなっている抗精神病薬の多くは CYP 2D6 で代謝され、他にも CYP 1A2 や CYP 3A4 の関与が確認できた。さらには、本研究で対象とした多くの抗精神病薬は QTc 延長に関与することが確認できた。

近年の研究では、抗精神病薬の代謝に関与する CYP が、CYP1A2、CYP2D6 や CYP3A4 であることが指摘されていた。²⁾ しかしながら、本研究で報告したような抗精神病薬と CYP ならびに QTc 延長の可能性を整理した資料は稀有である。こうした知見は、精神科薬物療法等の個別化・至適化をめざすうえで、重要な手がかりとなる

ものと考えられる。

研究2において、ゾテピンとハロペリドールを併用している高齢女性(>60歳)はQTc延長のリスク要因であることが明らかになった。これらリスク要因である統合失調症患者等は、QTc延長を発症する危険性が高いことが考えられるために、心臓機能等のモニタリングの実施の必要性について十分な検討が行われる重要性が示唆された。

E. 結論

生活習慣病の患者数の増加に伴い、向精神薬と代謝・循環器疾患治療薬との併用が増えていることを背景に、これら薬剤の併用による代謝と阻害または誘導の関係により、併用薬の血漿中の濃度が高くなる可能性が考えられる。さらには、血漿中の濃度が上昇することにより、QTc延長等の副作用が発現しやすくなると考えられる。QTc延長リスクを低減させる一助として、抗精神病薬の薬物相互作用を念頭におく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

(発表誌名巻号・ページ・発行年等も記入)

1) 池野敬, 久木山清貴, 伊藤弘人. 統合失調症患者における抗精神病薬の潜在的な心血管リスクに関する解析. 第34回日本臨床薬理学会学術総会 プログラム・抄

録集 2013, S249.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

引用文献

- 1) Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 62; 1649-1671, 2002.
- 2) Ravyn D, Ravyn V, Lowney R et al. CYP450 Pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence. *Schizophr Res* 149; 1-14, 2013.
- 3) Ray WA, Murray KT, Meredith S et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 351; 1089-1096, 2004.

日本全国の子どもへの向精神薬処方を経年変化

研究分担者 奥村泰之 一般財団法人 医療経済研究・社会保険福祉協会
医療経済研究機構 研究部 研究員

研究要旨

- 【目的】 18 歳以下の日本全国の子どもに対する向精神薬処方の経年変化を把握することを目的とした。
- 【方法】 社会医療診療行為別調査をデータ源とした。適格基準は、①2002 年から 2010 年の調査票情報、②18 歳以下、③入院外の医科・調剤レセプト、④薬剤料が包括算定されていないレセプトとした。レセプト 100 件あたりの向精神薬の処方件数を求めた。
- 【結果】 分析対象のレセプトは、9 年間で 233,399 件であった。2002–2004 年と 2008–2010 年を比較すると、6–12 歳における向精神薬の処方オッズは、ADHD 治療薬が 84%増（0.2% vs. 0.4%）、抗精神病薬が 58%増（0.1% vs. 0.2%）、抗不安・睡眠薬が 30%減（0.7% vs. 0.5%）であった。13–18 歳における向精神薬の処方オッズは、ADHD 治療薬が 2.5 倍増（0.1% vs. 0.2%）、抗精神病薬が 43%増（1.2% vs. 1.7%）、抗うつ薬が 31%増（0.9% vs. 1.2%）であった。
- 【結論】 子どもに対する向精神薬の適応外使用として、抗精神病薬の処方件数が特に増えていることが示された。適応外使用の有効性や安全性は確立していないため、治験の推進や副作用をモニタリングするための疫学研究の実施が必要である。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

- 藤田純一 独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 児童思春期精神科
医長
- 松本俊彦 独立行政法 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 薬物依存研究部/自殺予防
総合対策センター 診断治療開発研究室長/副センター長

A. 研究目的

子どもを対象にした治験を経て承認されている向精神薬は、ADHD 治療薬として atomoxetine（2009 年 6 月販売開始）と徐放性 methylphenidate（2007 年 12 月販売開始）、自

閉性障害の治療薬として抗精神病薬である pimozide（1982 年 4 月効能・効果追加）に限られている¹⁾。こうした状況下であるため、小児心身・精神領域を専門とする医師の 90%以上は、向精神薬の適応外使用の経験を有しているが²⁾、

実際の処方状況に関して検討されてこなかった。そこで、本研究では、代表性の高いレセプト情報である社会医療診療行為別調査³⁾を活用して、18歳以下の日本全国の子どもに対する向精神薬処方の経年変化を把握することを目的とした。

B. 研究方法

1. データ源

統計法第33条に基づき、社会医療診療行為別調査に係る調査票情報の提供の申出を行い、その承諾通知を得た（厚生労働省発0909第1号）。本調査は、厚生労働省大臣官房統計情報部が毎年実施している一般統計調査である³⁾。客体は、社会保険診療報酬支払基金支部と国民健康保険団体連合会において6月に審査決定された、協会けんぽ、組合健保、国保及び後期高齢者医療制度の診療報酬明細書と調剤報酬明細書である。厚生労働省は、レセプトの記入事項より、病院-診療所区分、性別、年齢、薬剤名、などの情報を収集している。標本抽出法は、2010年の調査までは、一次抽出単位を保険医療機関と保険薬局、二次抽出単位をレセプトとする層化無作為二段抽出法であった。2011年以降は、医科病院の診療報酬明細書と調剤報酬明細書は、レセプト情報・特定健診等情報データベース⁴⁾より悉皆調査するよう変更された。この変更により、2011年以降は、統計法により二次利用可能なものは、診療所と歯科の診療報酬明細書の調査票情報に限定されるようになった。本研究では、18歳以下の向精神薬処方の経年変化を把握するため、以下の適格基準を満たしたレセプトを分析対象とした：①調査年は2002年から2010年、②年齢は18歳以下、③レセプト種別は、入院と歯科を除く入院外の診療報酬明細書（医科レセプト）と調剤報酬明細書（調剤レセプト）、④「小児科

外来診療料」など、入院外であっても薬剤料が包括算定されている医科レセプトは除外。

2. 評価項目

向精神薬の処方件数を主要評価項目とした。ここで、向精神薬は、抗精神病薬（33種類）、抗うつ薬（18種類）、気分安定薬（4種類）、ADHD治療薬（2種類）、抗不安・睡眠薬（41種類）の4クラスとした（表1）。本研究で採用した向精神薬の定義は、「今日の治療薬」⁵⁾と子どもへの向精神薬処方の先行研究⁶⁻¹⁰⁾を参考に作成した。なお、気分安定薬に関しては、「carbamazepine, lamotrigine, lithium, sodium valproate の4種類を気分安定薬」とする包含的な定義を用いる先行研究^{6, 8)}と、「carbamazepine, lamotrigine, sodium valproate の3種類は、てんかんの診断がない場合に気分安定薬」とする限定な定義を用いる先行研究⁹⁾がある。本研究では、調剤レセプトに関しては診断名に関する情報が欠如しているため、「carbamazepine, lamotrigine, lithium, sodium valproate の4種類を気分安定薬」とする包含的な定義と、「lithium だけを気分安定薬」とする限定的な定義の両者とも検討対象とした。また、抗不安・睡眠薬のうち、phenobarbital と phenobarbital sodium は、てんかん治療のために利用されることが多いため、抗不安・睡眠薬から除外した。

3. 観察項目

調査年区分と年齢区分を観察項目とした。標本サイズを保つため、調査年を2002-2004年、2005-2007年、2008-2010年の3水準に区分した。また、先行研究^{7, 11)}と同様に、年齢を0-5歳、6-12歳、13-18歳の3水準に区分した。

4. 倫理的配慮

本研究は、連結不可能匿名化された調査票情報の二次利用であるため、「疫学研究に関する倫理指針」の対象外である。第1著者は、本研究における調査票情報の利用にあたり、適正に管理する義務及び守秘義務を負い、不正利用の際には罰則が課せられるよう、法的な制約を受けている。適正管理の一環として、端末をインターネット等の外部ネットワークに接続しないことなど、「統計法33条の運用に関するガイドライン」¹²⁾に遵守している。

5. 統計解析

すべての統計解析には、データ解析環境 R version 3.0.1 を用いた。統計的推定における信頼水準は95%とした。

向精神薬処方の経年変化を把握するため、レセプト100件あたりの向精神薬の処方件数を、調査年と調査年区分ごとに求めた。分子を「向精神薬処方のある年齢区分別レセプト件数」、分母を「年齢区分別レセプト件数」として算出した。加えて、2002–2004年と比較した、2008–2010年における向精神薬処方の増減を確認するため、向精神薬処方のオッズ比とその信頼区間を算出した。

C. 研究結果

調査対象の特性を表2に示す。レセプトの件数は、9年間で233,399件であった。調査年1年あたりのレセプト件数は、最大値が2002年の31,197件、最小値が2010年の22,858件、平均値が25,933件であった。年齢区分の構成比率は、0–5歳が42%、6–12歳が35%、13–18歳が23%であった。性別の構成比率は、調剤レセプトの性別が測定されていない2002年を除くと、男性が53%、女性が47%であった。病診

区分の構成比率は、病院が23%、診療所が77%であった。全期間を通して医科レセプトは、調剤レセプトよりも1.4–2.1倍多かった。

2002–2004年と2008–2010年を比較すると、0–5歳における向精神薬の処方オッズに増減は確認されなかった(表3, 図1)。また、6–12歳における向精神薬の処方オッズは、ADHD治療薬が84%増(0.2% vs. 0.4%)、抗精神病薬が58%増(0.1% vs. 0.2%)、抗不安・睡眠薬が30%減(0.7% vs. 0.5%)であった(表3, 図2)。さらに、13–18歳における向精神薬の処方オッズは、ADHD治療薬が2.5倍増(0.1% vs. 0.2%)、抗精神病薬が43%増(1.2% vs. 1.7%)、抗うつ薬が31%増(0.9% vs. 1.2%)であった(表3, 図3)。

D. 考察

本研究の結果、2002年から2010年の9年間で、6–12歳の子どもに対する抗不安・睡眠薬の処方件数は減少していたものの、ADHD治療薬と抗精神病薬の処方件数が増加していることが明らかになった。また、13–18歳については、ADHD治療薬、抗精神病薬と抗うつ薬の処方件数も増加していた。向精神薬処方の増加要因として、未成年の精神疾患の受診者数の増加^{13, 14)}や児童精神科医の増加などが考えられる。

本研究は、子どもへの向精神薬の処方状況を検討した初めての研究であるが、いくつかの限界がある。第1に、本研究における向精神薬の処方件数は、レセプトあたりの処方件数であり、向精神薬処方を受けた患者数を求められていない。すなわち、複数の診療科や医療機関を受診する人がいることを想定すると、レセプトあたりの処方件数は、患者あたりの処方件数よりも過小評価されている可能性が高い。第2に、本研究では、どのような目的で向精神薬の処方を

したかは明らかにならない。第3に、向精神薬の適応外使用が存在することが示されたものの、その有効性や安全性に関する情報は欠如している。こうした問題に対処するためには、日本全国のレセプト情報ではなく、研究参加に同意した医療機関から、レセプト情報と臨床情報を収集し、データベースの連結をするような疫学研究を実施する必要があると考える¹⁵⁾。

E. 結論

子どもに対する向精神薬の適応外使用として、抗精神病薬の処方件数が特に増えていることが示された。適応外使用の有効性や安全性は確立していないため、治験の推進や副作用をモニタリングするための疫学研究の実施が必要である。

引用文献

- 1) 市川宏伸. 小児における向精神薬使用の現状と課題. *臨床精神薬理*. 2013; 16: 1719-1726.
- 2) 石崎優子, 宮島祐, 伊藤正利ほか. 15歳未満小児の心身・精神領域の問題に対する向精神薬の適応外処方の実態. *日本小児科学会雑誌*. 2008; 112: 981-990.
- 3) 厚生労働省. 社会医療診療行為別調査 [<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/26-19.html>] (accessed 2014年2月15日)].
- 4) 厚生労働省. レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドライン [http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryouhoken/reseputo/dl/guide02_02.pdf] (accessed 2014年2月15日)].
- 5) 浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一: 今日の治療薬 (2010年版)―解説と便覧―. 南江堂, 東京, 2010.
- 6) Olfson, M., Blanco, C., Wang, S. et al: National trends in the mental health care of children, adolescents, and adults by office-based physicians. *JAMA Psychiatry* 71: 81-90, 2014.
- 7) Zuvekas, S. H., Vitiello, B.: Stimulant medication use in children: a 12-year perspective. *Am J Psychiatry* 169: 160-166, 2012.
- 8) Olfson, M., Blanco, C., Liu, S. M. et al: National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 69: 1247-1256, 2012.
- 9) Comer, J. S., Olfson, M., Mojtabai, R.: National trends in child and adolescent psychotropic polypharmacy in office-based practice, 1996-2007.

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 49: 1001-1010, 2010.

- 10) Winterstein, A. G., Gerhard, T., Shuster, J. et al: Utilization of pharmacologic treatment in youths with attention deficit/hyperactivity disorder in Medicaid database. *Ann Pharmacother* 42: 24-31, 2008.
- 11) Ronsley, R., Scott, D., Warburton, W. P. et al: A population-based study of antipsychotic prescription trends in children and adolescents in British Columbia, from 1996 to 2011. *Can J Psychiatry* 58: 361-369, 2013.
- 12) 総務省政策統括官. 統計法第33条の運用に関するガイドライン [<http://www.stat.go.jp/index/seido/pdf/33glv3.pdf>] (accessed 2013年9月9日)].
- 13) 厚生労働省. 平成14年患者調査: 閲覧第93表 総患者数, 性・年齢階級×傷病中分類別 [http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_csvDownload_&fileId=000002921268&releaseCount=4] (accessed 2014年2月14日)].
- 14) 厚生労働省. 平成23年患者調査: 閲覧第96表 総患者数, 性・年齢階級×傷病中分類別 [http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_csvDownload_&fileId=000006090969&releaseCount=1] (accessed 2014年2月14日)].
- 15) 奥村泰之, 野田寿恵, 伊藤弘人. 日本全国の統合失調症患者への抗精神病薬の処方パターン: ナショナルデータベースの活用. *臨床精神薬理*. 2013; 16: 1201-1215.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 向精神薬の一覧

クラス/一般名	調査年	クラス/一般名	調査年
抗精神病薬 (33 種類)		気分安定薬 (4 種類)	
aripiprazole	2007-2010	carbamazepine	2002-2010
blonanserin	2008-2010	lamotrigine	2009-2010
bromperidol	2002-2010	lithium	2002-2010
carpipramine	2002-2010	sodium valproate	2002-2010
chlorpromazine	2002-2010	ADHD 治療薬 (2 種類)	
chlorpromazine-promethazine-combined	2002-2010	atomoxetine	2010
clocapramine	2002-2010	methylphenidate	2002-2010
clozapine	2010	抗不安・睡眠薬 (41 種類)	
fluphenazine	2002-2010	alprazolam	2002-2010
haloperidol	2002-2010	amobarbital	2002-2010
haloperidol decanoate	2002-2010	barbital	2002-2010
levomepromazine	2002-2010	bromazepam	2002-2010
moperone	2002-2009	bromovalerylurea	2002-2010
mosapramine	2002-2010	brotizolam	2002-2010
nemonapride	2002-2010	calcium bromide	2002-2010
olanzapine	2002-2010	chloral	2002-2010
oxypertine	2002-2010	chlordiazepoxide	2002-2010
perospirone	2002-2010	clorazepate dipotassium	2002-2010
perphenazine	2002-2010	clotiazepam	2002-2010
pimozide	2002-2010	cloxazolam	2002-2010
pipamperone	2002-2010	diazepam	2002-2010
prochlorperazine	2002-2010	estazolam	2002-2010
propericiazine	2002-2010	ethyl loflazepate	2002-2010
quetiapine	2002-2010	etizolam	2002-2010
risperidone	2002-2010	fludiazepam	2002-2010
spiperone	2002-2010	flunitrazepam	2002-2010
sulpiride	2002-2010	flurazepam	2002-2010
sultopride	2002-2010	flutazolam	2002-2010
thioridazine	2002-2006	flutoprazepam	2002-2010
tiapride	2002-2010	haloxazolam	2002-2010
timiperone	2002-2010	hydroxyzine	2002-2010
trifluoperazine	2002-2010	lorazepam	2002-2010
zotepine	2002-2010	lormetazepam	2002-2010
抗うつ薬 (18 種類)		medazepam	2002-2010
amitriptyline	2002-2010	mexazolam	2002-2010
amoxapine	2002-2010	nimetazepam	2002-2010
clomipramine	2002-2010	nitrazepam	2002-2010
dosulepin	2002-2010	oxazolam	2002-2010
duloxetine	2010	passiflamin	2002-2008
fluvoxamine	2002-2010	pentobarbital calcium	2002-2010
imipramine	2002-2010	prazepam	2002-2010
lofepramine	2002-2010	quazepam	2002-2010
maprotiline	2002-2010	rilmazafone	2002-2010
mianserin	2002-2010	secobarbital sodium	2002-2010
milnacipran	2002-2010	tandospirone citrate	2002-2010
mirtazapine	2010	triazolam	2002-2010
nortriptyline	2002-2010	triclofos	2002-2010
paroxetine	2002-2010	zolpidem	2002-2010
sertraline	2007-2010	zopiclone	2002-2010
setiptiline	2002-2010		
trazodone	2002-2010		
trimipramine	2002-2010		

表 2 調査対象の特性

		調査年								
特性	全体	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
年齢区分										
0-5	98,654	13,664	11,294	11,318	10,937	11,322	9,855	10,667	9,901	9,696
6-12	81,436	10,382	9,902	9,345	9,019	9,315	8,090	9,075	8,268	8,040
13-18	53,309	7,151	6,753	6,085	6,011	5,947	5,265	5,624	5,351	5,122
性別										
男性	118,530	11,178	14,680	14,176	13,875	14,302	12,256	13,462	12,549	12,052
女性	105,006	10,157	13,269	12,571	12,092	12,282	10,954	11,904	10,971	10,806
不明	9,863	9,862	0	1	0	0	0	0	0	0
病診区分										
病院	54,626	6,882	5,765	5,863	6,093	6,438	5,727	6,998	6,115	4,745
診療所	178,773	24,315	22,184	20,885	19,874	20,146	17,483	18,368	17,405	18,113
レセプト区分										
調剤	80,723	9,862	8,409	9,659	8,393	8,518	7,923	9,281	9,251	9,427
医科	152,676	21,335	19,540	17,089	17,574	18,066	15,287	16,085	14,269	13,431

表 3 向精神薬処方を経年変化

処方件数 (レセプト百対)				
向精神薬	調査年			2008-2010 vs 2002-2004
	2002-2004	2005-2007	2008-2010	
0-5 歳				
抗精神病薬	0.0	0.0	0.0	0.93 (0.35,2.50)
抗うつ薬	0.0	0.0	0.0	0.70 (0.28,1.78)
気分安定薬 (包含)	0.2	0.2	0.2	0.88 (0.63,1.22)
気分安定薬 (限定)	0.0	0.0	0.0	—
ADHD 治療薬	0.0	0.0	0.0	—
抗不安・睡眠薬	1.1	1.2	1.2	1.17 (1.02,1.35)
6-12 歳				
抗精神病薬	0.1	0.2	0.2	1.58 (1.06,2.34)*
抗うつ薬	0.6	0.7	0.5	0.91 (0.73,1.14)
気分安定薬 (包含)	0.7	0.7	0.7	1.05 (0.86,1.29)
気分安定薬 (限定)	0.0	0.0	0.0	1.17 (0.07,18.66)
ADHD 治療薬	0.2	0.2	0.4	1.84 (1.33,2.56)*
抗不安・睡眠薬	0.7	0.7	0.5	0.70 (0.56,0.88)*
13-18 歳				
抗精神病薬	1.2	1.7	1.7	1.43 (1.20,1.70)*
抗うつ薬	0.9	1.2	1.2	1.31 (1.07,1.61)*
気分安定薬 (包含)	1.1	1.1	1.1	0.99 (0.81,1.21)
気分安定薬 (限定)	0.1	0.1	0.1	1.24 (0.59,2.61)
ADHD 治療薬	0.1	0.1	0.2	2.49 (1.34,4.62)*
抗不安・睡眠薬	2.0	2.4	2.3	1.12 (0.97,1.29)

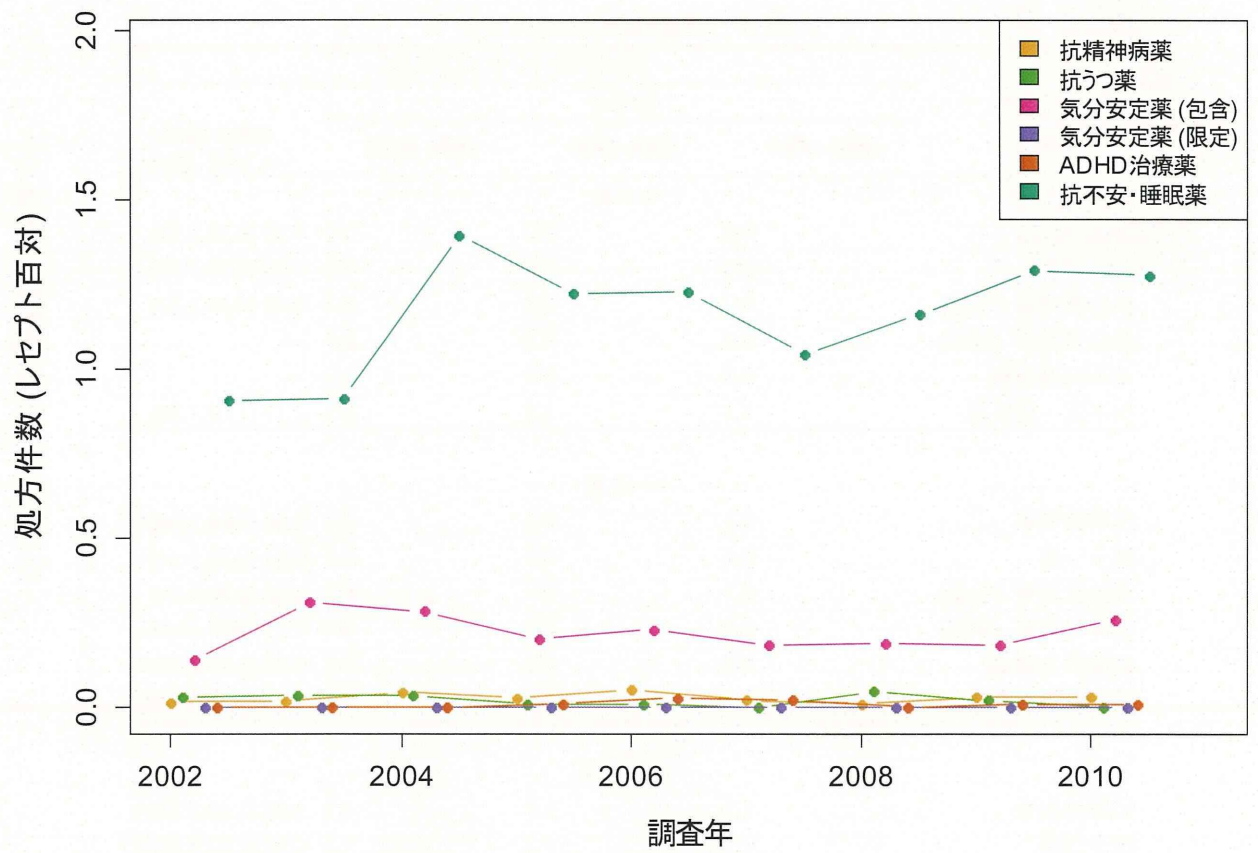


図 1 0-5 歳の外来患者への向精神薬処方の経年変化

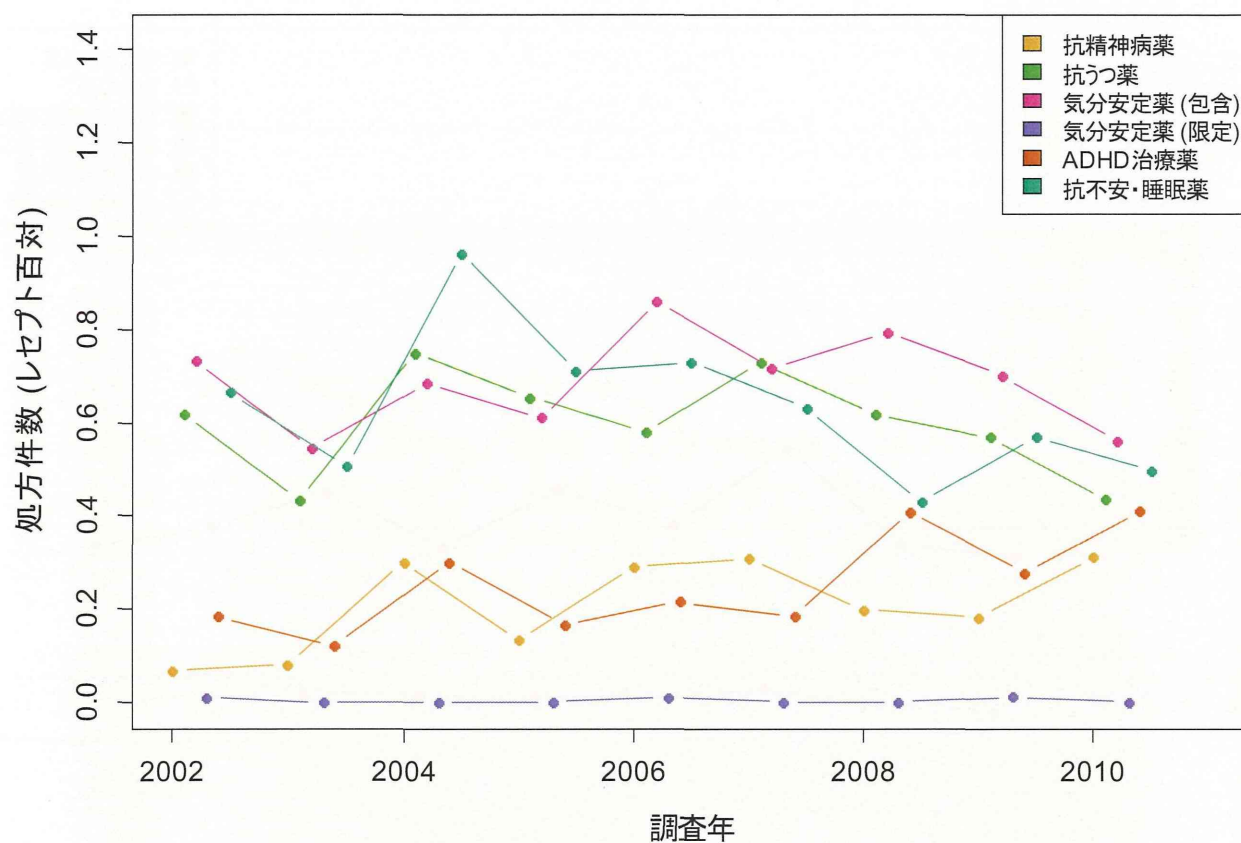


図 2 6-12 歳の外来患者への向精神薬処方の経年変化

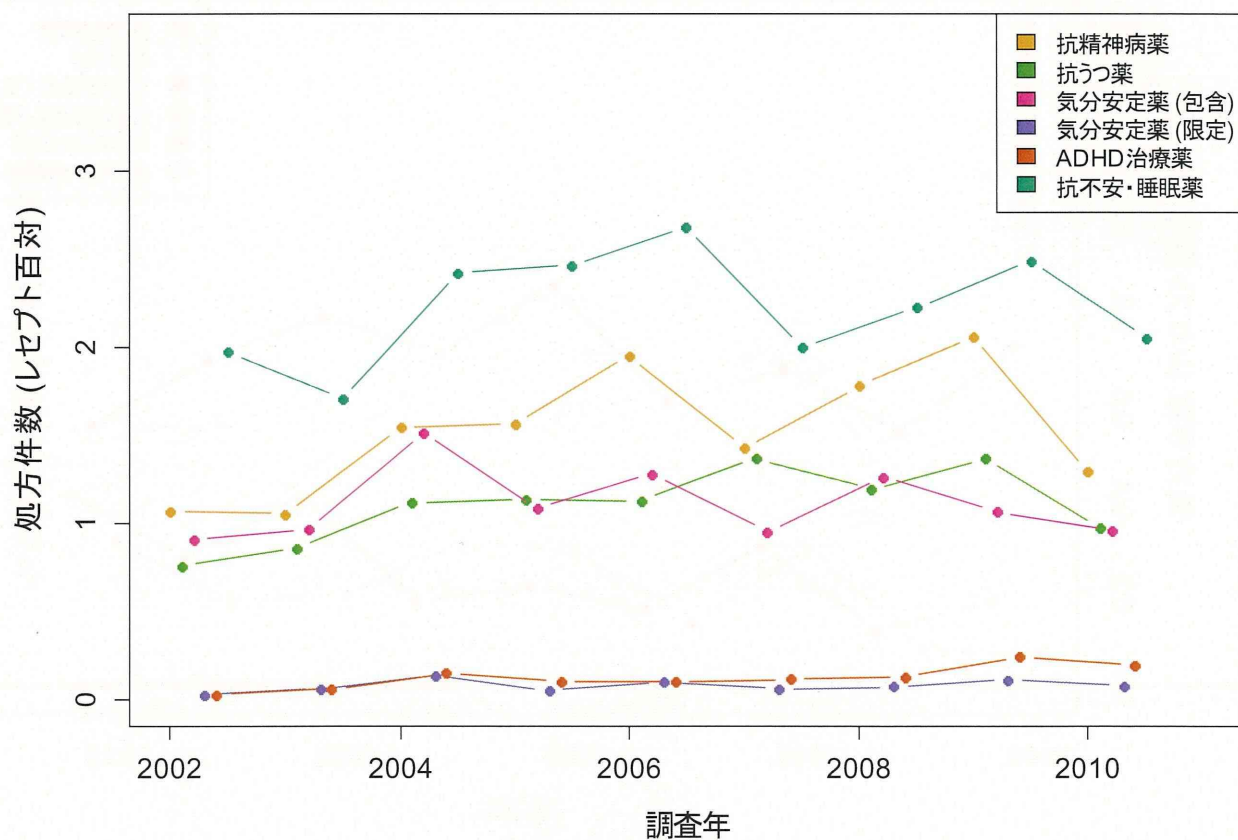


図 3 13-18 歳の外来患者への向精神薬処方の経年変化

日本全国の生活保護外来患者への向精神薬処方地域差

研究分担者 奥村泰之 一般財団法人 医療経済研究・社会保険福祉協会
医療経済研究機構 研究部 研究員

研究要旨

- 【目的】生活保護受給者の外来患者における、向精神薬の多剤処方の都道府県差を検討することを目的とした。
- 【方法】医療扶助実態調査をデータ源とした。適格基準は、①2011年から2012年の調査票情報、②歯科を除いた調剤レセプトとした。47の都道府県の向精神薬が3剤以上処方される標準化レセプト出現比を経験的ベイズ推定により求めた。
- 【結果】分析対象のレセプトは、2年間で2,284,861件であった。0-19歳の向精神薬3剤以上の処方割合は、愛媛県が突出しており、全国平均よりも2倍高かった。40-59歳の向精神薬3剤以上の処方割合は、和歌山県が突出しており、全国平均よりも80%高かった。
- 【結論】向精神薬の多剤処方の地域差は明瞭に存在し、年齢区分により多剤処方の多い地域は異なっていた。向精神薬の多剤処方の状況を定期的にモニタリングするための体制を構築し、地域の実情に応じた対策を進めることが望まれる。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

松本俊彦	独立行政法 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 薬物依存研究部/自殺予防総合対策センター 診断治療開発研究室長/副センター長
藤田純一	独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 児童思春期精神科医長
立森久照	独立行政法 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神保健計画部 統計解析研究室長
清水沙友里	一般財団法人 医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構 研究部 主任研究員