

(半減期24時間以上)のベンゾジアゼピンが併用された場合には死亡リスクが統計学的に有意に増加することが示されている(オッズ比1.78)。

これらを総合すると、抗精神病薬にベンゾジアゼピンを併用した場合には死亡リスク、あるいは突然死のリスクを増大させる可能性があり、中でも長時間作用型ベンゾジアゼピンのリスクが比較的高いと考えられる。

V. おわりに

本稿では統合失調症をはじめとする精神障害患者の死亡、および突然死のリスクに抗精神病薬が及ぼす影響について剤数および投与量の観点より検討を行うとともに、ベンゾジアゼピンが及ぼす影響についても検討した。

抗精神病薬の投与量、あるいは剤数が死亡リスク、あるいは突然死リスクにもたらす影響に関しては、全体的に投与量および剤数の増加に従って死亡リスク、あるいは突然死のリスクも増大するとの報告が多いが、これを否定する研究もまた多く、必ずしも一貫した結果は得られていない。特に問題なのは、これまでに海外で実施された研究において検証された抗精神病薬の投与量が比較的低用量だったことである。PCP研究会によって2010年に実施された処方調査²⁴⁾によると、わが国の統合失調症入院患者における抗精神病薬のCPZ換算平均投与量は802.8mg/日であった。2008年の同研究会の調査²⁵⁾からは、抗精神病薬の単剤投与を受けている患者では平均でCPZ換算432.3mg/日、2剤投与の患者では765.9mg/日、3剤投与患者では1152.6mg/日といったように、剤数が増加するに従って全体の抗精神病薬投与量も増加することが示されている。このようなわが国の臨床現場の実情を考慮すると、例えば、わが国の平均的な単剤投与患者に相当するCPZ換算400mg/日前後と、平均的な2剤併用患者に相当するCPZ換算800mg/日以上と、平均的な3剤併用患者に相当するCPZ換算1200mg/日前後の間にどの程度の死亡リスクの差が存在するのかは極めて重大な問題と思われるが、現時点ではこの問題に答えをもたらすような実証的データは存在しない。し

たがって、議論の余地は残されているものの、抗精神病薬の多剤大量投与によって常用量投与より死亡リスクが増大するという可能性を念頭においた処方を行うことが、安全面からは好ましいと考えられる。

一方、抗精神病薬にベンゾジアゼピンを併用した場合の安全性に関しては、現時点ではベンゾジアゼピンの併用によって死亡リスク、突然死リスクが増加する危険性があり、特に長時間作用型ベンゾジアゼピンの使用に注意を要するという点で結論は一貫しているように思われる。わが国ではこれまで抗不安薬・睡眠薬を長期にわたって漫然と投与を継続する傾向があり、依存性の問題や転倒などのリスクの観点から批判されてきたが、死亡リスクの観点からも長期にわたる併用を可能な限り回避するよう努めるべきということになるのであろう。

利益相反

野上和香：利益相反はない。

稲垣 中：2007年4月～2012年3月に慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科日本製薬工業協会寄附講座に在籍。

文 献

- 1) Auquier, P., Lançon, C., Rouillon, F. et al. : Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 15 (12) : 873-879, 2006.
- 2) Sweeting, J., Duflou, J., Semisarian, C. : Post-mortem analysis of cardiovascular deaths in schizophrenia : A 10-year review. *Schizophr. Res.*, 150 : 398-403, 2013.
- 3) 稲垣 中：統合失調症の死亡リスクと薬物治療. *臨床精神薬理*, 16 : 1119-1129, 2013.
- 4) Windfuhr, K., Turnbull, P., While, D. et al. : The incidence and associated risk factors for sudden unexplained death in psychiatric in-patients in England and Wales. *J. Psychopharmacol.*, 25 (11) : 1533-1542, 2011.
- 5) 田辺直仁, 豊嶋英明, 林 千治 他 : 心臓突然死の疫学, 予知, 治療, 予防 1. 疫学からみた我が国の突然死の実態. *Jpn. J. Electrocardiology*, 26 (2) : 111-117, 2006.
- 6) 野口善令, 関本美穂, 福井次矢 : 突然死の疫学. *Cardiovasc. Med-Surg.*, 3 (4) : 11 (407) -

- 17 (413), 2001.
- 7) Manu, P., Kane, J.M. and Correll, C.U. : Sudden deaths in psychiatric patients. *J. Clin. Psychiatry*, 72 (7) : 936-941, 2011.
 - 8) Ifteni, P., Correll, C.U., Burtea, V. et al. : Sudden unexpected death in schizophrenia : autopsy findings in psychiatric inpatients. *Schizophr. Res.*, 155 (1-3) : 72-76, 2014.
 - 9) ヤンセンファーマ株式会社 : ゼプリオン[®]水懸筋注 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg シリンジ 市販直後調査のお知らせ (2014年6月23日). <http://www.janssenpro.jp/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheadername1=Content-Type&blobheadervalue1=application%2Fpdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1402642682558&ssbi>
 - 10) Osborn, D.P., Levy, G., Nazareth, I. et al. : Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64 (2) : 242-249, 2007.
 - 11) Murray-Thomas, T., Jones, M.E., Patel, D. et al. : Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users : a study with the general practice research database. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.*, 2013 : 247486, 2013.
 - 12) Morgan, M.G., Scully, P.J., Youssef, H.A. et al. : Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement : a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland. *Psychiatry Res.*, 117 (2) : 127-135, 2003.
 - 13) Waddington, J.L., Youssef, H.A., Kinsella, A. : Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br. J. Psychiatry*, 173 : 325-329, 1998.
 - 14) Joukamaa, M., Heliövaara, M., Knekt, P. et al. : Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br. J. Psychiatry*, 188 : 122-127, 2006.
 - 15) 助川鶴平, 土井 清, 林 芳成 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.
 - 16) Baandrup, L., Gasse, C., Jensen, V.D. et al. : Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia : a population-based nested case-control study. *J. Clin. Psychiatry*, 71 (2) : 103-108, 2010.
 - 17) Tiihonen, J., Suokas, J.T., Suvisaari, J.M. et al. : Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 69 (5) : 476-483, 2012.
 - 18) Katona, L., Czobor, P., and Bitter, I. : Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia : To switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizophr. Res.*, 152 (1) : 246-254, 2014.
 - 19) Hennessy, S., Bilker, W.B., Knauss, J.S. et al. : Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs : cohort study using administrative data. *BMJ*, 325 (7372) : 1070, 2002.
 - 20) Straus, S.M., Bleumink, G.S., Dieleman, J.P. et al. : Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch. Intern. Med.*, 164 (12) : 1293-1297, 2004.
 - 21) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology : <http://www.whocc.no/>
 - 22) Ray, W.A., Meredith, S., Thapa, P.B. et al. : Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 (12) : 1161-1167, 2001.
 - 23) Ray, W.A., Chung, C.P., Murray, K.T. et al. : Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N. Engl. J. Med.*, 360 (3) : 225-235, 2009.
 - 24) 吉尾 隆 : 抗精神病薬における多剤併用大量処方の実態—精神科臨床薬学研究会 (PCP 研究会) 処方実態調査から. *精神誌*, 114 (6) : 690-695, 2012.
 - 25) 谷 英明, 藤井康男 : 統合失調症治療におけるベンゾジアゼピン併用のリスクとベネフィット. *臨床精神薬理*, 16 : 25-34, 2013.
 - 26) 藤井康男 : 統合失調症患者へのベンゾジアゼピン投与と死亡リスク. *臨床精神薬理*, 16 : 1165-1172, 2013.
 - 27) 宇野準二, 谷藤弘淳, 柴田木綿 他 : 国内における入院中の統合失調症患者の処方実態調査 : 2008年の全国多施設共同処方調査研究. *臨床精神薬理*, 15 : 1231-1240, 2012.

