

与されている患者における心臓突然死リスクが有意に高いことが示されたが、サンプル数不足のため用量反応性を検証するには至らなかった。

次に、英国の Windfuhr<sup>4)</sup>は Hospital Episode Statistics, および Hospital Solutions for Wales と呼ばれる2つのデータベースを用いて1999~2005年に精神科専門病院において発生した原因不明の突然死を遂げた入院患者283名と、性年齢などをマッチングした823名の対照患者を対象としたケース・コントロール研究を実施した。対象患者の年齢は15~75歳で、統合失調症(34%)のみならず、気分障害、認知症なども含まれていた。結果としては、抗精神病薬を2剤以上併用した場合の突然死の調整オッズ比は2.35で有意にリスクが高かったが、抗精神病薬の投与量に関しては、CPZ換算100mg/日未満の低用量と比較して、100~299mg/日の中等用量、300mg/日以上の高用量との間に突然死リスクに有意な差は認められなかった。

米国の Hennessy<sup>19)</sup>は1993~6年のメディケイドのデータベースから、統合失調症患者のうち clozapine が投与されていた3,370名、haloperidol (以下、HPD) が投与されていた41,295名、risperidone (以下、RIS) が投与されていた22,057名、thioridazine が投与されていた23,950名に関するデータと、対照群として7,541名の乾癬患者と21,545名の緑内障患者のデータを抽出して、心臓突然死のリスクファクターを検討した。結果としては、まず、各抗精神病薬投与中の心停止および心室性不整脈の発生リスクは1.7~3.2倍に、死亡リスクは対照群の2.6~5.8倍にいずれも統計学的有意に増加しており、各抗精神病薬の間で比較を行うと、RISはHPDよりも心停止および心室性不整脈の発生リスクが1.5倍、死亡リスクが1.4倍高いことが示されたものの、わが国で既に発売中止となった thioridazine を除いて投与量と死亡リスクの間の用量依存関係は観察されなかった。

Straus<sup>20)</sup>はオランダの General Practitioner の処方データベースより1995~2001年に発生した554名の心臓突然死患者と性年齢などをマッチングした対照群4,463名のデータを抽出して、抗精神病薬投与量が心臓突然死に及ぼした影響について

検討した。この調査では抗精神病薬が投与されていない場合を基準に、1日投与量が defined daily dose (DDD) の半分以下の場合 ( $\leq 0.5\text{DDD}/\text{日}$ ) と、半分より大きかった場合 ( $> 0.5\text{DDD}/\text{日}$ ) の心臓突然死のリスクが検討された。2014年10月31日現在、経口抗精神病薬に関しては、CPZは300mg/日、HPDは8mg/日、RISは5mg/日、olanzapineは10mg/日、quetiapineは400mg/日といったCPZ換算300~600mg/日に相当する量がDDDとされている<sup>21)</sup>ので、大まかに言うと、この研究では抗精神病薬非投与を基準にCPZ換算150~300mg/日以下、および150~300mg/日以上的心臓突然死のリスクが評価されたと見なすことができる。結果としては、0.5DDD/日以下の場合の心臓突然死の調整オッズ比は2.8、0.5DDD/日より大きかった場合の調整オッズ比は9.8で、いずれも非投与時よりもリスクが有意に高く、投与量の増加につれてリスクが増加していた。

Ray<sup>22)</sup>らはテネシー州のメディケイドのデータベースを利用した2つの後ろ向きコホート研究によって抗精神病薬の投与量と心臓突然死の発生リスクの関連に関する検討を行った。これらのうち、定型抗精神病薬(以下、定型薬)の投与を受けていた患者のみを対象とした2001年の報告<sup>22)</sup>では、抗精神病薬が投与されていない場合と比較して、定型薬の投与量が thioridazine 換算100mg/日(CPZ換算でも100mg/日)以下の場合には心臓突然死リスクに有意な変化はないものの、100mg/日を超える場合には心臓突然死の発生リスクは2.39倍となることが示され、定型薬が投与されていた患者44,218名と非定型抗精神病薬(以下、非定型薬)が投与されていた患者46,089名と、対照群である抗精神病薬が投与されていなかった186,600名の患者を検討対象とした2009年の報告<sup>23)</sup>では、定型薬、非定型薬を問わず、抗精神病薬が投与されていた場合の心臓突然死の発生リスクは非投与時の約2倍であり、抗精神病薬非投与時と比較した定型薬投与時の心臓突然死の発生リスクはCPZ換算100mg/日未満では1.31倍、100~299mg/日では2.01倍、300mg/日以上では2.42倍に、非定型薬が投与された場合にはそれぞれ1.59倍、2.13倍、2.86倍に増加しており、いずれも投与量と心臓突

表3 ベンゾジアゼピンと死亡リスク

報告者 (発表年)	対象	統合失調症圏	平均年齢 (歳)	指標	死亡リスク
Tiihonen et al. (2012) <sup>17)</sup>	S	100%	37.8	死亡ハザード比 (全死亡)	ベンゾジアゼピン非投与 1 ベンゾジアゼピン投与 1.91 (1.13-3.22)
				死亡ハザード比 (自殺)	ベンゾジアゼピン非投与 1 ベンゾジアゼピン投与 3.83 (1.45-10.12)
				死亡ハザード比 (自殺以外の死亡)	ベンゾジアゼピン非投与 1 ベンゾジアゼピン投与 1.60 (0.86-2.97)
				相対死亡リスク	ベンゾジアゼピン投与 4.26 (1.18-15.39)
Morgan et al. (2003) <sup>12)</sup>	S	100%	56.8	相対死亡リスク	ベンゾジアゼピン投与 4.26 (1.18-15.39)
Windfuhr et al. (2011) <sup>4)</sup>	In	34.0%	63*	調整死亡オッズ比 (原因不明の突然死)	ベンゾジアゼピン非投与 1 ベンゾジアゼピン投与 1.83 (1.29-2.58)
Baandrup et al. (2010) <sup>16)</sup>	S	100%	18~53	調整死亡オッズ比	ベンゾジアゼピン非投与 1
				短時間作用型ベンゾジアゼピン投与	1.16 (0.77-1.76)
				中時間作用型ベンゾジアゼピン投与	0.75 (0.49-1.15)
長時間作用型ベンゾジアゼピン投与	1.78 (1.25-2.52)				

S: 統合失調症, または統合失調症圏患者, In: 入院患者, \*中央値

然死のリスクの間に用量反応性が観察された。

つまり、抗精神病薬を投与した際の突然死リスクに関しては、投与量と突然死リスクの間に用量反応性がある報告が多く存在するが、これを否定する報告も少なくないことになる。

#### IV. ベンゾジアゼピンとの併用と死亡リスク (表3)

精神科臨床薬学研究会 (以下、PCP 研究会) により2010年11月に実施された処方調査の結果<sup>24)</sup>によると、わが国では統合失調症入院患者の77.5%で抗精神病薬と抗不安薬・睡眠薬の併用が行われている。ここでいう抗不安薬・睡眠薬の大半がベンゾジアゼピンであり、長期にわたって併用が継続されているものと推測されるが、急性期治療における一時的な併用を除けばベンゾジアゼピンの併用の有用性に関しては十分なエビデンスがあるとは言いがたい上に、依存性や転倒のリスクなどの問題もあって<sup>25,26)</sup>、わが国でも近年は批判されることが多くなってきた。加えて、近年実施されたさまざまな大規模疫学研究によって、統合失調症患者に対するベンゾジアゼピン投与が死亡リスク、

および突然死リスクに影響を与える可能性が示されるようになってきた。

例えば、先に述べたフィンランドで実施された Tiihonen らによる大規模疫学研究<sup>17)</sup>ではベンゾジアゼピン併用時の統合失調症患者の死亡リスクは併用されていない場合より有意に高く (ハザード比1.91)、死因別に見ると自殺リスクもベンゾジアゼピン併用時の方が有意に高く (ハザード比3.83)、自殺以外の死亡に限定した場合にも有意差こそないものの、数字の上では、やはりベンゾジアゼピン併用時の方がリスクが高かった (ハザード比1.60)。また、Morgan らのアイルランド人統合失調症患者を対象とする追跡研究<sup>12)</sup>においても、ベンゾジアゼピン投与によって相対死亡リスクが4.26倍に増大し、Windfuhr らによって英国で実施されたケース・コントロール研究<sup>4)</sup>ではベンゾジアゼピン投与によって原因不明の突然死のリスクが増大する (調整オッズ比1.83) ことが示されている。さらに、デンマークで実施された Baandrup らの大規模疫学研究<sup>16)</sup>では短時間作用型 (半減期6時間以内)、および中時間作用型 (半減期6~24時間) のベンゾジアゼピンを併用した場合には死亡リスクが増大しないものの、長時間作用型

(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した報告が多いが、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<sup>24)</sup>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<sup>27)</sup>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が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., Duflo, 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. *精神経誌*, 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.

