第 76 回日本公衆衛生学会総会: 鹿児島, 2017 年 10 月 31 日-11 月 2 日.
統合失調症外来患者における抗精神病薬大量処方の要因
髙橋達一郎, 大坪徹也, 國澤進, 今中雄一.

抄録：
【背景・目的】統合失調症の薬物療法について、診療報酬データを用いた向精神薬の処方実態や抗精神病薬の多剤大量処方の原因に関する報告は行われつつある一方で本邦においては大規模データベースを用いた処方パターンの解析や経時的な処方実態調査は行われているものの、それらは、剤数、用量などの集計が中心で、患者の臨床特性や原因を調査した研究は乏しい。本研究では、広域地域のレセプトデータから統合失調症患者の抗うつ薬・ベンゾジアゼピン系薬・気分安定薬・抗パーキンソン病薬それぞれの処方の有無と抗精神病薬の大量処方との関係を解析する。
【方法】データは 2014 年 10 月から 2015 年 3 月の京都府国民健康保険（外来医科、調剤）および後期高齢者医療診療報酬明細書データ(外来医科、調剤)を用いて、傷病名に統合失調症（ICD-10:F2＄に対応する傷病名コードで検索）が登録されている 18 歳以上の患者を対象とした。患者あたりのクロルプロマジン換算値(CPZ-eq)は稲垣らの抗精神病薬別の換算表をもとに患者あたりの 1 日量を算出し、大量処方はクロルプロマジン換算値 1,000mg/day 以上と定義した。データ処理は個人別データを 1 データとして解析を行った。目的変数を大量処方の有無、説明変数に患者因子(性・年齢区分、通院精神療法の有無)、向精神薬の処方の有無、抗パーキンソン病薬処方の有無を投入し、ロジスティック回帰分析を行った。統計ソフトは、SPSSver23.0 を用いた。
【結果】解析に用いたレセプトデータは 13,471 件で、全体の CPZ-eq は、平均値が 368.3mg/day,中央値が 200mg/day であった。大量処方患者は、全体(n=13471)の 8.14%でみられ、併用薬としてベンゾジアゼピン系薬は 58%,抗うつ薬は 19.6%,気分安定薬は 22.1%,抗パーキンソン薬は 31.9%にみられた。多重ロジスティック回帰分析の結果では、大量処方の調整オッズ比は抗うつ薬を併用している患者で 0.52 と低く、ベンゾジアゼピン系薬、抗パーキンソン病薬、気分安定薬を処方している患者でそれぞれの非処方者に対する調整オッズ比は 1.46, 2.81, 1.49 と高かった。
【考察】ベンゾジアゼピン系薬、抗パーキンソン病薬、気分安定薬を処方している患者で抗精神病薬の大量処方に対する調整オッズ比が高かったが、考えられる背景として、ベンゾジアゼピン系薬物は、即効性がある一方、服用により脱抑制が生じ、興奮や過活動が生じることがあることから抗精神病薬の増量を招いている可能性が示唆される。また薬剤性パーキンソニズムに対して、抗パーキンソン病薬の投与で調整を図ることがあるが、L-ドパやドパミンアゴニストによるドパミン神経系の賦活作用のため統合失調症由来の精神状態を悪化させてしまい、結果的に抗精神病薬の増量につながる可能性も示唆される。
抗精神病薬の多剤・大量処方に対する診療報酬改定は本邦で行われつつあり、近年多剤・大量処方は減少しているものと考えられる。またレセプトデータでは患者の重症度を考慮できないため、今後は時間的推移や受診医療機関などを考慮した解析を行う必要がある。
【結論】抗精神病薬大量処方の原因として薬剤間の相互作用が示唆される。

統合失調症外来患者における抗精神病薬大量処方の要因

髙橋達一郎　大坪徹也　今中雄一

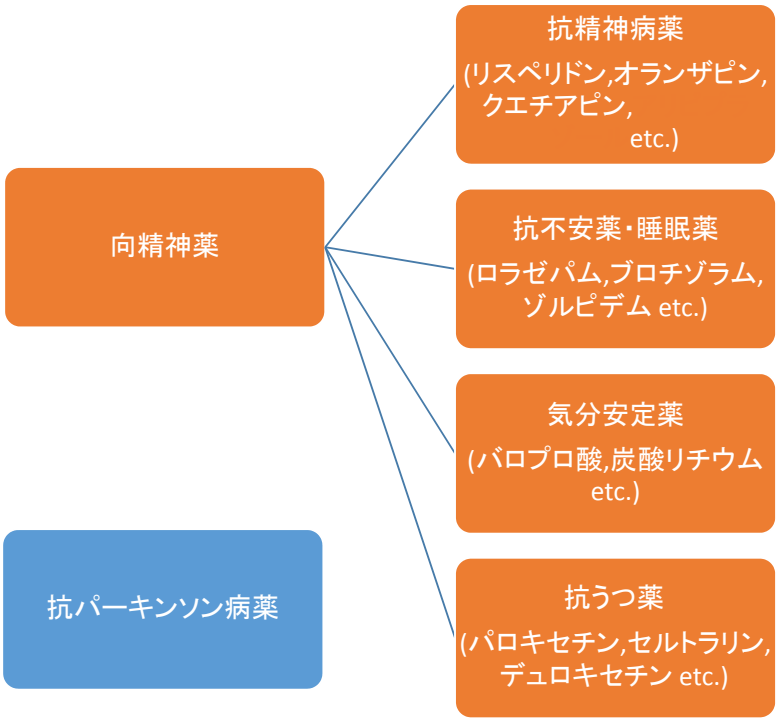
京都大学大学院医学研究科医療経済学分野

COI開示

発表者名：髙橋達一郎、大坪徹也、今中雄一

演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

統合失調症薬物療法



抗精神病薬の副作用

副作用

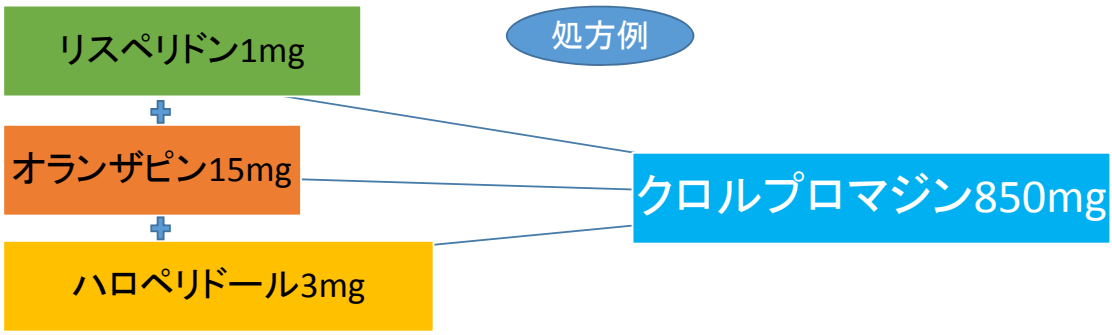
錐体外路症状、生理不順、乳汁分泌、過鎮静
脂質代謝異常・耐糖能異常・心血管イベント

・抗精神病薬総投与量(CP換算1000mg/日以上)
・抗精神病薬剤数
→突然死のリスクを高める要因である可能性が認められた。

五十嵐桂　他：統合失調症患者における死亡率と突然死についての検討。臨床精神薬理19(07)：1003-1014,2016

抗精神病薬大量処方

クロルプロマジン換算値(CPZ換算値)



国内外でCPZ換算値1000mg/日以上と定義

Sim K et al. Br J Clin Pharmaco. 2009; 37: 110-117

Ito H et al. Br J of Psychiatry.187,243-247,2005

背景

・我が国における抗精神病薬の大量処方は第2世代抗精神病への切り替えが進み、減少傾向であるものの、依然として諸外国よりも頻繁に行われている。

Sim K et al. Pharmacopsychiatry. 2004; 37(4): 175-9

Kenji Kochi et al. PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY. 2017

・統合失調症患者における抗精神病薬大量処方と抑うつ症状ならびに陰性症状(感情平板化、自閉)との関連が指摘されている。

Kreyenburi et al.,2007　Morrato et al.,2007

・錐体外路症状の出現や増悪が生じるため、しばしば抗パーキンソン病薬が併用されるが、予防目的での併用も多くみられ、抗パーキンソン病薬処方の増加による副作用が指摘されている。

吉尾隆:臨床精神薬理20(9):993-1001,2017

研究の目的

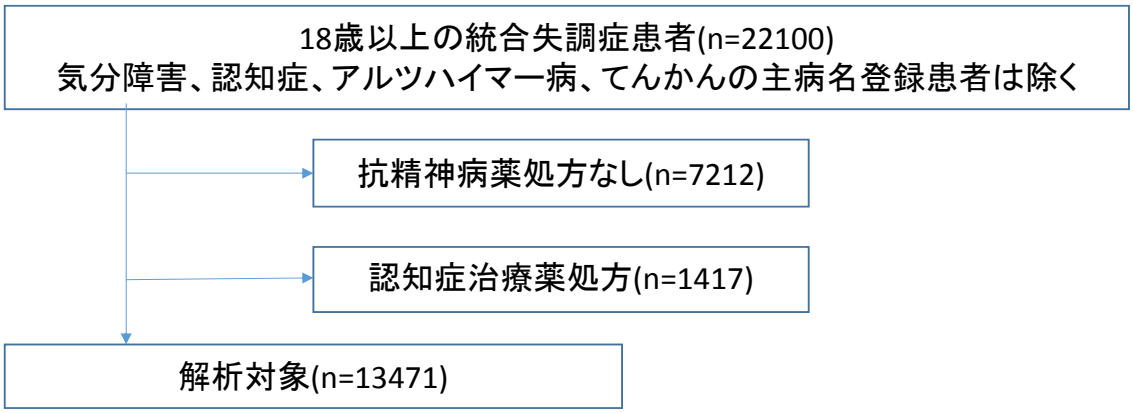
本研究では、統合失調症外来患者における抗精神病薬の大量処方と抗不安薬・睡眠薬、抗うつ薬、気分安定薬、及び抗パーキンソン病薬それぞれの処方がどのように関係するかを解析する。

7

方法　データ

データ
京都府国民健康保険(外来医科、調剤)
後期高齢者医療診療報告書データ(外来医科、調剤)

処方薬剤　レセプト電算処理マスターコードより抽出
期間　2014年10月-2015年3月(6ヶ月間)



説明変数

・性別・年齢
・併存疾患:心血管疾患・脳血管疾患・肝機能障害・
糖尿病・腎疾患
・併用薬処方の有無：抗不安薬・睡眠薬、抗うつ薬、
気分安定薬、抗パーキンソン薬

目的変数

抗精神病薬大量処方あり(CPZ換算値1000mg以上)

解析方法

統合失調症における抗精神病薬大量処方の要因について、抗精神病薬大量処方ありを目的変数、患者因子(性・年齢区分、併存疾患)、抗精神病薬以外の向精神薬処方ありを説明変数として、多重ロジスティック回帰分析(単変量、多変量)を行った。

統計ソフト　SPSS version 23

倫理

・データ管理・個人情報保護の必要条件について
京都府および京都府国民健康保険連合会の承認

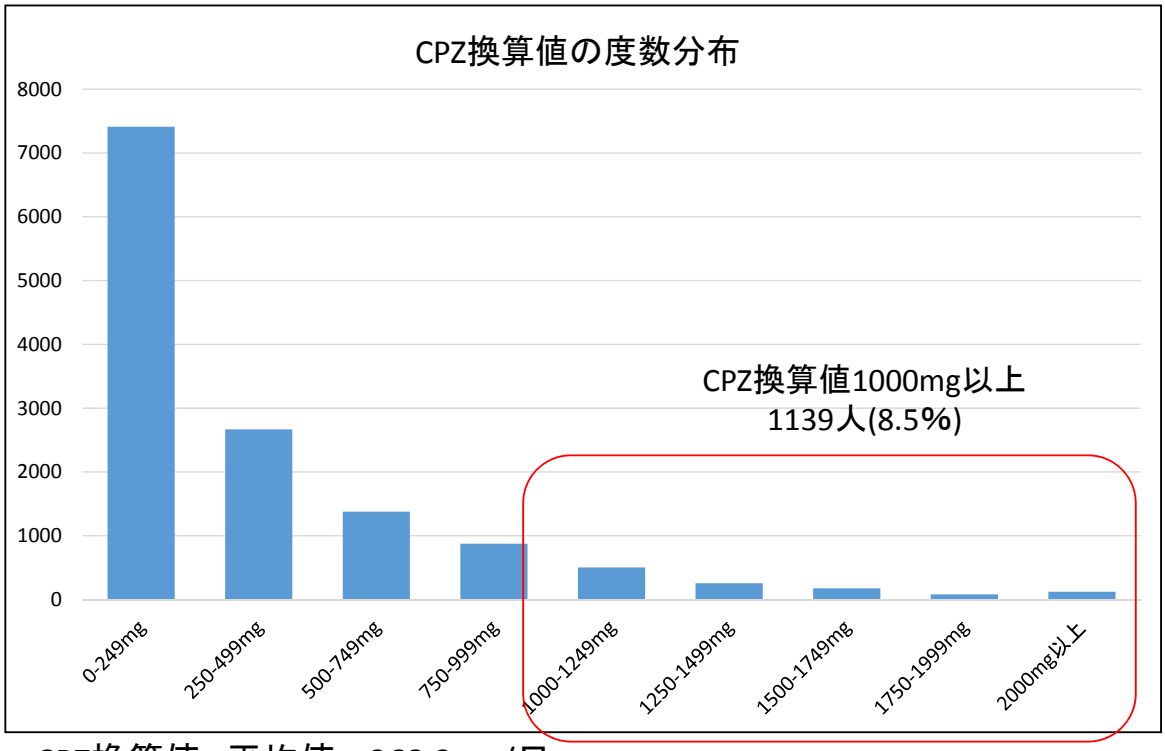
・本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部付属病院、医の倫理委員会（E0438）のもとに行った。

・利益相反なし

結果 対象者の基本属性

統合失調症患者	N＝13471		
年齢(平均)	57.1		
性別：n(%)			
男性	6047(44.9%)		
女性	7424(55.1%)		
併存疾患		併用向精神薬	
心血管疾患	2039(15.1%)	睡眠薬・抗不安薬	7809(58%)
脳血管疾患	2001(14.9%)	抗うつ薬	2634(19.5%)
肝機能障害	3152(23.4%)	気分安定薬	2979(22.1%)
糖尿病	549(4.1%)	抗パーキンソン病薬	4299(31.9%)
腎疾患	334(2.5%)		

結果　抗精神病薬処方量(CPZ換算)



CPZ換算値　平均値　368.3mg/日
中央値　200mg/日

結果　単変量ロジスティック回帰分析

		オッズ比	95%信頼区間	P値
性別	女性	0.63	0.56-0.71	<0.01
年齢区分	18-34歳	ref		
	35-44歳	1.45	1.18-1.78	<0.01
	45-54歳	1.64	1.33-2.02	<0.01
	55-64歳	0.88	0.69-1.11	0.27
	65-74歳	0.35	0.27-0.47	<0.01
	75歳以上	0.043	0.024-0.076	<0.01
心血管疾患		0.33	0.26-0.42	<0.01
脳血管疾患		0.17	0.12-0.24	<0.01
肝機能障害		0.90	0.78-1.04	<0.05
糖尿病		0.64	0.44-0.92	<0.05
腎疾患		0.26	0.13-0.53	<0.01

心血管疾患=心筋梗塞+うっ血性心不全

結果　多変量ロジスティック回帰分析
目的変数：抗精神病薬大量処方あり

	オッズ比	95%信頼区間	p値
睡眠薬・抗不安薬	1.58	1.45-1.72	<0.01
抗うつ薬	0.89	0.81-0.98	<0.05
気分安定薬	1.76	1.61-1.93	<0.01
抗パーキンソン病薬	2.95	2.72-3.20	<0.01

・抗不安薬・睡眠薬、抗パーキンソン病薬、気分安定薬を処方している患者で非処方者に対する調整オッズ比は高かった。
・抗うつ薬を処方している患者で調整オッズ比は低かった。

結果まとめ【抗精神病薬大量処方への関連因子】

・統合失調症患者に抗不安薬・睡眠薬、気分安定薬、抗パーキンソン病薬が処方されている場合は抗精神病薬を大量処方されていることが多かった。

抗パーキンソン病薬＞気分安定薬＞抗不安薬・睡眠薬

・抗うつ剤処方をされている場合は、抗精神病薬を大量処方されていないことが多かった。

考察

- 統合失調症の抑うつならびに陰性症状に対して、抗不安薬が多用されることが多い。
  今回の多変量解析の結果では、
  抗不安薬処方の症例では、抗精神病薬過量投与の頻度が多く、
  抗うつ薬処方の症例では、抗精神病薬の過量投与の頻度が少なかった。
  今後、因果の方向性のエビデンスが得られれば、処方のあり方に示唆を与えるかもしれない。

- 抗精神病薬が過量の場合は、錐体外路症状などの副作用に対して、抗パーキンソン病薬が併用されることが多いことを表している可能性がある。

本研究の限界

・横断研究であるため、処方内容の変遷(追加、中断)についてはさらなる検討が必要である。

・限られた地域のみを対象としているため、外的妥当性に限界がある。

・併存疾患については病名で同定したため、詳細は不明である。

結論

・性、年齢、併存疾患を調整した多重ロジスティック回帰分析では、抗精神病薬大量処方は、抗不安薬・睡眠薬、気分安定薬、または抗パーキンソン病薬の処方があるときに、頻度が高い傾向にあった。

抗うつ薬の処方があるときに、頻度が低い傾向があった。

・今後、因果の方向性や関係についてのエビデンスの得られる解析と検討が必要である。

19