



抗精神病薬の多剤併用は 精神科入院患者の薬剤性有害事象の発生を増加させる

～抗精神病薬多剤併用と薬剤性有害事象の関連に関する論文掲載について～

本研究成果のポイント

- 統合失調症をはじめ幅広い精神疾患の治療に用いられる抗精神病薬は、2 剤以上の併用（以下、多剤併用）により様々な薬剤性有害事象（薬剤使用に伴う健康被害。以下、ADE）と関連すると言われてきたが、診療記録を元にした実証的調査での関連は明らかではなかった。
- 精神科入院患者の診療記録を元に、抗精神病薬の多剤併用と ADE との関連について調査を行った結果、多剤併用群では、ADE を 1 回以上起こす頻度が約 1.5 倍、2 回以上起こす頻度が約 2 倍に増加していた。
- 本調査は確立された方法論を用いて診療記録を網羅的に調べることで、幅広い ADE について抗精神病薬の多剤併用との関連を実証的に明らかにした点で意義がある。

独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センター 臨床研究部 精神医学・臨床疫学研究室 室長であり、本学大学院医学研究科精神機能病態学 客員講師の綾仁信貴らの研究グループは、精神科入院患者における抗精神病薬（主に統合失調症の治療に用いられるドパミンの活動を抑制する作用のある薬剤）の多剤併用（2 剤以上の併用）が、単回および複数回の薬剤性有害事象（Adverse Drug Event: 薬剤使用に伴う健康被害、以下 ADE）の発生に影響していることを明らかにし、本件に関する論文が米国精神医学雑誌「Journal of Clinical Psychopharmacology」（2021 年 7/8 月号）に掲載されることになりました。本研究は本学大学院医学研究科精神機能病態学 成本迅教授、兵庫医科大学臨床疫学 森本剛教授および作間未織講師、慶應義塾大学医学部精神・神経学教室 菊地俊暁講師、杏林大学医学部精神神経科学教室 渡邊衡一郎教授と共同で行ったものです。

本研究は、JADE-Study（日本薬剤性有害事象研究）の一環として精神科病棟に入院した全ての患者を対象に行われた研究（JADE-Study for Psychiatry）から得られた情報のうち、ADE に関する情報、処方薬剤情報および患者背景情報を用いて行われ、抗精神病薬の多剤併用と ADE の発生との関連について調査されました。解析の結果、抗精神病薬の多剤併用を受けている患者では、それ以外の患者と比べ、ADE を 1 回以上起こす頻度が約 1.5 倍、2 回以上起こす頻度が約 2 倍に増加していることが明らかになりました。抗精神病薬は統合失調症をはじめ幅広い精神疾患や精神症状の治療に用いられていますが、本研究により抗精神病薬の多剤併用と ADE の関連が実証的に明らかにされたことは、今後の精神科診療における抗精神病薬の多剤併用に対する注意喚起となり、精神科医療における安全性と質の向上に寄与することが期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	<p>雑誌名 Journal of Clinical Psychopharmacology 発表媒体 ■ オンライン速報版 □ ペーパー発行 □ その他 雑誌の発行元国 米国 (Lippincott Williams & Wilkins 社) オンライン閲覧 可 (URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34108429/#) 掲載日 2021 年 07 月 (オンライン速報版:6 月 8 日掲載)</p>
論文情報	<p>論文タイトル: Antipsychotic Polypharmacy Is Associated With Adverse Drug Events in Psychiatric Inpatients: The Japan Adverse Drug Events Study (精神科入院患者において抗精神病薬多剤併用は薬剤性有害事象と関連する)</p> <p>【代表著者】 京都府立医科大学大学院 精神機能病態学 独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センター 精神科 綾仁信貴</p> <p>【共同著者】 兵庫医科大学臨床疫学 森本剛 兵庫医科大学臨床疫学 作間未織 慶應義塾大学医学部精神・神経学教室 菊地俊暁 杏林大学医学部精神神経科学教室 渡邊衡一郎 京都府立医科大学大学院精神機能病態学 成本迅</p> <p>研究費に関する情報:「ファイザーヘルスリサーチ振興財団 第 22 回(平成 25 年度)研究助成(国内共同研究-満 39 歳以下)」(研究課題:精神科入院患者における薬剤性有害事象および薬剤関連エラーの研究)および「公益財団法人大阪難病研究財団 平成 28 年度医学研究助成」(研究課題:精神疾患患者における向精神薬の有害事象頻度と重症度の研究)(いずれも代表研究者は綾仁 信貴)</p>

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

多剤併用（ポリファーマシー）とは、複数の薬を一人の患者に同時に使用することを指す用語であり、一度にどの程度の薬剤を使用することを多剤併用と定義するか様々な議論がありますが、「治療上必要とされる以上の薬剤の使用」という定義が一般的です。例えば精神科治療において、治療抵抗性のうつ病では抗うつ薬に加えて抗精神病薬や炭酸リチウム（主に躁うつ病の治療に用いられる薬剤）を併用することは標準的な治療方法です。しかし、複数の向精神薬（精神科治療で用いられる薬剤の総称）の多剤併用は、死亡率の増加・転倒・入院期間の長期化および ADE 発生などのリスクとなり得ると言われています。向精神薬のうち「抗精神病薬」という薬剤は主に統合失調症の治療に用いられていますが、その他に躁うつ病・うつ病・強迫性障害・発達障害・せん妄など様々な精神疾患や、幻覚・妄想・興奮・混乱などの精神症状の治療のために用いられています。抗精神病薬の 2 剤以上の併用（抗精神病薬の多剤併用）は実際の診療場面ではしばしば認められ、精神科入院患者の 20～66%で認められるという報告もあります。多くの治療ガイドラインでは抗精神

病薬の単剤療法を推奨していますが、抗精神病薬の多剤併用が実際の診療現場において、ADEの発生にどのように影響しているかは明らかではありませんでした。

2 研究内容・成果の要点

JADE-Study (日本薬剤性有害事象研究) は日本の様々な治療現場での ADE に関するコホート研究であり、共同研究者である兵庫医科大学臨床疫学 森本剛教授により確立された緻密な調査方法 (医師や看護師などによる経過記録・処方歴・検査結果を含む全ての診療記録に加え、院内で発生した医療に関連する事故やエラーなどの報告 (インシデント・レポート)、薬局からの問い合わせ (疑義紹介) を網羅的に調査し、得られた情報を複数名の医師により検証する方法) により、実際の診療場面における ADE を高い精度で収集するとともに、年齢・性別・主病名・合併症・服用中の薬剤などの患者背景情報を同時に収集することで、ADE の発生に影響する要因についても調査することが出来るという特徴があります。

精神科入院患者に対する JADE-Study は、2 病院の精神科病床に、特定の 1 年間に入院し、かつ退院した患者 448 人 (総入院日数 22733 日) を対象に行われ、283 人の患者に対して 955 件の ADE が認められました。症状の内訳としては便秘 (22%, 209 件)、転倒 (15%, 146 件)、錐体外路障害 (手の震えや体の固さなどに代表される神経の障害) (10%, 92 件)、過鎮静 (9%, 82 件) が多く、重症度の内訳としては 4 段階の重症度で最も軽い「重要」が 677 件 (71%)、次に程度が重い「重大」が 265 件 (28%)、2 番目に重症の「命に係わる」が 13 件 (1.4%) で、最も重い「死亡につながる」は認められませんでした。

処方薬剤に関しては、435 人に対して 3990 の定期的な処方が行われ、このうち抗精神病薬の定期的な処方 290 人に対して 442 認められました。抗精神病薬の中ではリスペリドンという薬が最も多く処方され (25%, 109 処方)、かつ最も多く 1 種類で用いられており (58%, 63/109 処方)、レボメプロマジンという薬が最も他の薬と組み合わせて用いられていました (91%, 29/32 処方) (図 1)。

抗精神病薬の多剤併用を受けた患者は 106 人 (23.6%) で、単剤治療を受けた患者は 184 人 (41.1%)、全く投与されなかった患者は 158 人 (35.3%) であり、抗精神病薬の多剤併用を受けた患者 (以下、多剤併用群) では、そうではない患者 (以下、非多剤併用群) と比べて ADE の数が有意に高く、(2 vs 1 (中央値), $p=0.001$)。また、重症度が「重大」または「命に係わる」ADE の割合も、多剤併用群で有意に高いという結果でした (36% vs 26%, $p=0.0499$)。ADE が発生するまでの時間を含めた分析方法 (生存時間解析) でも、初回 ADE および 2 回目 ADE のいずれにおいても多剤併用群での発生率は非多剤併用群と比べて有意に高く (図 2)、年齢や服用薬剤数、身体合併症数などの患者背景情報の影響を含めた分析方法 (多変量解析) でも、多剤併用群では初回 ADE および 2 回目 ADE を生じるリスクがそれぞれ約 1.5 倍と約 2 倍高いという結果でした (表 1)。

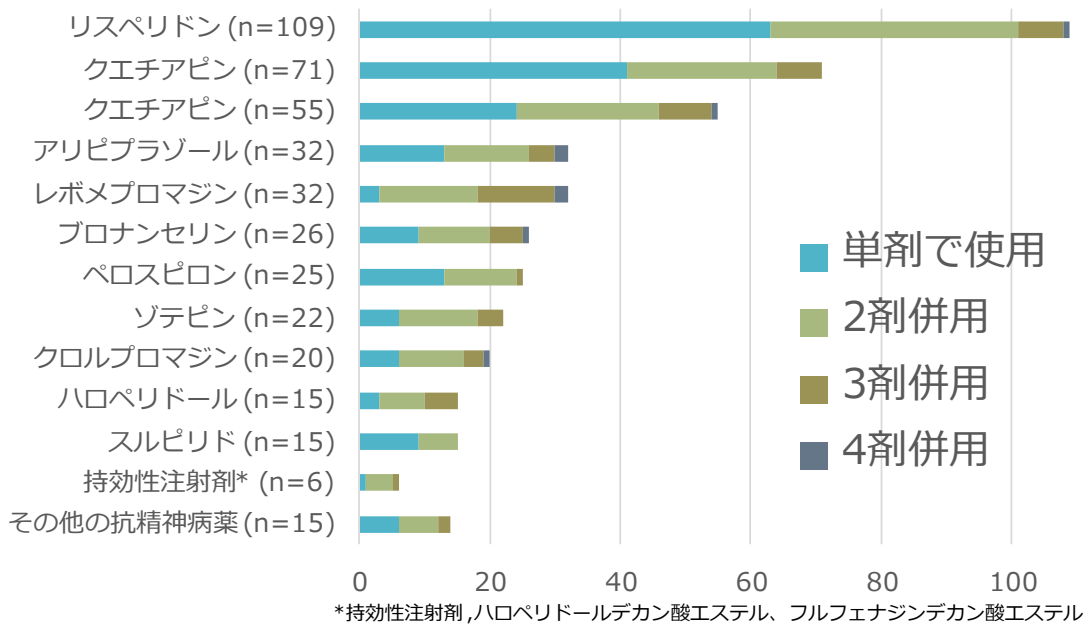


図 1：抗精神病薬の処方パターン

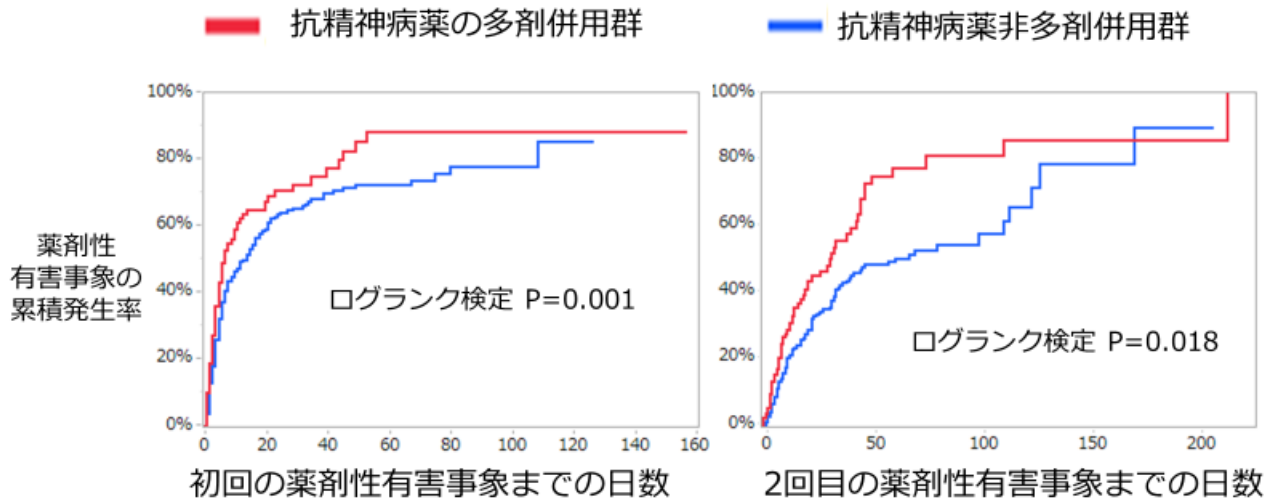


図 2：生存時間解析（カプランマイヤー曲線）：抗精神病薬の多剤併用群と非多剤併用群の初回および 2 回目の薬剤性有害事象累計発生率の比較

結果	調整ハザード比	95%信頼区間	P 値
初回薬剤性有害事象	1.54	1.15-2.04	0.004
2 回目の薬剤性有害事象	1.99	1.40-2.79	<0.001

表 1：抗精神病薬多剤併用の、初回/2 回目の薬剤性有害事象発生への影響
(コックス比例ハザードモデル)

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

実証的研究である本研究により、抗精神病薬の多剤併用は精神科入院患者の 4 分の 1 が受けているという一般的なものであり、さらに抗精神病薬の多剤併用を受けている患者では、そうではない患者と比べて ADE が生じるリスクは高いということが明らかとなりました。抗精神病薬が使用される精神疾患は近年拡大傾向であり、今後も様々な精神疾患の患者に対して幅広く用いられることが予想されますが、使用においては薬剤の持つ有効性だけでなく安全性についても十分考慮する必要があります。本研究により抗精神病薬の多剤併用と ADE の関連が実証的に明らかにされたことは、今後の精神科診療に対する抗精神病薬の多剤併用の安全性に対する注意喚起となり、精神科医療における質の向上に寄与することが期待されます。本研究のように、臨床現場での安全性に関する疫学調査の重要性は、今後ますます高まっていくものと思われます。

<p><研究に関すること> 京都府立医科大学大学院医学研究科 精神機能病態学 教授 成本 迅 電 話:075-251-5612 E-mail:jnaru@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p><広報に関すること> 京都府立医科大学事務局企画広報課 土屋 電 話:075-251-5804 E-mail:kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	---