

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	折目 直樹
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 809 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Survey on the management of physical risks induced by psychotropic agents in Japan (日本における向精神薬による身体リスク管理の調査研究)
論文審査委員	主査 教授 樋口 宗史 副査 教授 赤澤 宏平 副査 教授 染矢 俊幸

博士論文の要旨

【背景と目的】

近年、第二世代抗精神病薬 (Second Generation Antipsychotics; SGAs) による QT 延長症候群や高血糖、脂質異常症、高プロラクチン血症などの副作用に関心が集まっており、第一世代抗精神病薬や抗うつ薬も同様の副作用との関連が指摘されている。また、申請者らはアトモキセチンが注意欠如・多動症 (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; ADHD) の成人女性において、用量依存性に QT 間隔を延長することを報告している。海外のガイドラインは、SGAs 服用中の患者に対して定期的な副作用モニタリングの実施を推奨しているが、米国における SGAs 服用中の成人患者を対象とした研究では、副作用モニタリング頻度は推奨頻度よりも低かった。一方、小児では痛みを伴う検査に抵抗を示しやすく、検査頻度がさらに低くなると推測される。日本では副作用リスクを上げる抗精神病薬の多剤併用療法の割合が高く、副作用モニタリングは一層重要と考えられるが実態は不明である。申請者は、向精神薬を継続服用している小児および成人患者における副作用モニタリング頻度について明らかにするため、大規模診療報酬情報を用いて調査研究を行った。

【方法】

申請者は、日本医療データセンターが保有する約 150 万名分の健康保険請求データベースの診療報酬情報 (入院、外来、調剤) を利用し、2014 年 1 月 1 日～5 月 31 日に抗精神病薬、抗うつ薬、ADHD 治療薬を処方された患者を同定した (N = 33270)。6 歳未満の患者 (N = 100)、糖尿病、脂質異常症、不整脈などの併存疾患を有する患者 (N = 7396)、過去 3 年間、継続処方されていない患者 (N = 16952) を除外した。そして、過去 3 年間、少なくとも年 1 回以上、心電図、肝・腎機能、血清脂質値、血糖値、血清プロラクチン値を測定された患者を抽出し、患者を薬剤群ごとに 6-17 歳、18 歳以上の 2 群 (小児、成人) に分類した。各薬剤群における各検査の副作用モニタリング頻度を小児と成人で比較するために、 χ^2 検定を行った。統計解析には IBM SPSS21 を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

【結果】

解析に含まれた患者は計 8822 名であり、抗精神病薬投与群、抗うつ薬投与群、ADHD 治療薬投与群はそれぞれ 2925 名（うち、小児 272 名）、6426 名（うち、小児 75 名）、306 名（うち、小児 264 名）であった。心電図、血糖値、血清脂質値、肝・腎機能、血清プロラクチン値の副作用モニタリング頻度はそれぞれ 0.1%、16.4%、16.5%、20.6%、1/1% 未満であった。抗精神病薬投与群において、小児は成人よりも血糖値、血清脂質値、肝・腎機能の副作用モニタリング頻度が有意に低かった ($p < 0.01$)。

【考察】

本研究の結果、日本において向精神薬を継続服用している患者の副作用モニタリング頻度は、複数のガイドラインが推奨しているよりも低い可能性が示唆された。さらに、本研究には外来患者よりも定期的に検査を実施される入院患者も含まれていたため、外来患者の実際の副作用モニタリング頻度はより低い可能性がある。

向精神薬の副作用モニタリング頻度に関する先行研究は、SGAs 服用患者における血糖値および血清脂質値のモニタリング頻度に関する報告が散見されるのみで、他の薬剤や検査に関する報告はない。本研究では、SGAs 服用中の外来患者を対象とした先行研究と比較して副作用モニタリング頻度が低かったが、先行研究では代謝系副作用を惹起しやすい SGAs 服用中の患者のみを対象としている点やサンプルサイズが小さい点などが影響していたと考えられる。

日本精神神経学会は、QT 間隔を延長する可能性のある向精神薬を処方開始もしくは用量調整する際の心電図の測定を推奨しており、肝・腎機能や血清プロラクチン値についてもそれらに影響を与えうる向精神薬について年 1 回程度の定期的な検査の実施を推奨している。しかし、本研究ではいずれも推奨頻度より低く、十分な副作用モニタリングがなされていない可能性が示唆された。

SGAs 服用中の小児は、半年毎の血糖値、血清脂質値の測定を推奨されているが、本研究では推奨頻度よりも低かった。小児は痛みを伴う検査に対して拒否が強く、精神科のクリニックでは採血が難しいこと、成人と比べて合併症が少ないため血糖値や血清脂質値のモニタリング頻度が低くなりやすいことなどが理由として考えられるが、小児では先天性 QT 延長症候群や小児肥満などの潜在的なリスクもあるため、小児においても適正なスクリーニングや定期的な副作用モニタリングが重要と考えられる。

本研究の限界として、第一に対象患者の入院・外来の割合が不明であること、小児の患者数が成人よりも有意に少ないこと、多剤大量療法の有無、正確な薬物投与量、治療コンプライアンス、身長、体重、腹囲、家族歴、社会経済的な情報が不足していることがあげられ、これらが結果に影響を及ぼしている可能性がある。

向精神薬による副作用モニタリングを適正に実施するためにも、副作用モニタリングに関する詳細なガイドラインの策定が望まれる。

審査結果の要旨

向精神薬服用患者では、糖・脂質代謝異常、心電図 QT 延長などの副作用モニタリングが必要である。申請者らは、実態を明らかにするために大規模診療報酬情報を用いて調査を行った。

抗精神病薬、抗うつ薬、注意欠如・多動症治療薬のいずれかを3年以上継続処方された患者8822名で、過去3年間、心電図、血糖値、血清脂質値、肝・腎機能、血清プロラクチン値（抗精神病薬群のみ）を年に1回以上測定されていた患者の割合を薬剤群毎に算出した。さらにその割合を小児と成人で χ^2 検定およびFisherの正確確率検定で比較した。

心電図、血糖値、血清脂質値、肝・腎機能、血清プロラクチンについて年1回のモニタリング検査が実施されていた患者の割合は、抗精神病薬群でそれぞれ0.1%未満、15.5%、15.4%、19.6%、1.0%であった。抗うつ薬群、注意欠如・多動症治療薬群ではそれらの数値はさらに低く、年1回の検査も受けていない患者が8割以上に及ぶことが明らかとなった。小児では抗精神病薬群で血糖値、血清脂質値、肝・腎機能のモニタリング率が成人と比べて有意に低いという結果が得られた（ $p < 0.01$ ）。

日本において向精神薬を継続服用している患者の大半が年1回の副作用モニタリングを受けていないことを初めて明らかにし、副作用モニタリングの適正化にむけた今後の取り組みに有用なエビデンスを示した点に、学位論文としての価値を認める。