精神科入院患者における向精神薬使用と転倒・転落リスク

佐野知子,^{*,a} 原田雅史,^a 菅原隆光,^b 伊坂直紀,^c
増岡昭生,^d 三上昭廣,^e 島森美光,^f 黒澤菜穂子^f

Use of Psychotropics and the Risk of Falls in Hospitalized Psychiatric Patients

Tomoko Sano,^{*,a} Masashi Harada,^a Takamitsu Sugawara,^b Naoki Isaka,^c

Akio Masuoka,^d Akihiro Mikami,^e Yoshimitsu Shimamori,^f and Nahoko Kurosawa^f

^aDepartment of Pharmacy, Hakodate Watanabe Hospital; ^bDepartment of Dermatology, Hakodate Watanabe Hospital; ^cDepartment of Surgery, Hakodate Watanabe Hospital; ^dDepartment of Orthopedics, Hakodate Watanabe Hospital; ^eDepartment of Psychiatry, Hakodate Watanabe Hospital; 1-31-1 Yunokawa-cho, Hakodate, Hokkaido 042-8678, Japan; and ^fHokkaido Pharmaceutical University School of Pharmacy; 7-1 Katsuraoka-cho, Otaru, Hokkaido 047-0264, Japan.

(Received January 7, 2013; Accepted April 27, 2013)

As hospitalized patients in psychiatry departments are often prescribed multiple psychotropics depending on their psychiatric symptoms, psychotropics are considered as important factors potentially associated with a high risk of falls. In this study, we attempted to investigate, from the aspect of drug prescription, to what degree the number and doses of psychotropics must be adjusted in order to reduce risk of falls in hospitalized psychiatric patients. The subjects were 526 patients, consisting of a fall group of 313 patients, who had experienced 1 to 5 falls (510 events) and a control group of 213 patients who had never experienced falls. Multiple logistic regression analysis was performed to determine the correlations between the occurrence of falls and the number and doses of psychotropics. The results showed that the risk of falls increased with increasing number of antipsychotics and anxiolytics/hypnotics prescribed, with the risk increasing, by 3.75-fold with the increase in the dose of chlorpromazine (CP)-equivalents to more than 600 mg, by 2.08-fold when the dose of diazepam (DAP)-equivalents to more than 15 mg, and by 7.80-fold with increase in CP-equivalents to more than 600 mg concomitantly with an increase in DAP-equivalents to more than 15 mg. In addition, a tendency towards increase in the frequency of falls was observed when more than 5 psychotropics were prescribed concomitantly. The above results suggested that the risk of falls may be reduced by appropriately adjusting the number of drugs and the doses of psychotropics used in the treatment of psychiatric disorders.

Key words—fall; psychotropics; risk management; chlorpromazine (CP)-equivalent; diazepam (DAP)-equivalent

緒 言

医療機関において発生する医療事故の中で、転倒・転落事故の占める割合はとて大きい。転倒・転落事故が発生するに至るには、複数の要因がこれに関与することが知られている。^{1,2)}そして、転倒・転落による骨折あるいはそれによる寝たきりや再転倒への心理的不安は患者の activities of daily living (ADL) や quality of life (QOL) に大きな影響を及

ぼし、患者の社会復帰を妨げる原因にもなっている。

函館渡辺病院（精神科 512 床、一般病床 120 床、以下当院）においても転倒・転落事故を防止するために段差や障害物、履物といった外的要因に関して、環境調整などの対策を講じてきた。それにもかかわらず、2009 年 4 月からの 2 年間に発生した医療事故の 53% (714/1345) が転倒・転落事故であり、その後も転倒・転落事故は減少には至っていない。

精神科に入院中の患者には、その精神症状により複数の向精神薬が処方される場合が多い。そのため、精神科における入院患者の転倒・転落の原因は、身体疾患、加齢変化、使用薬剤といった転倒・転落の内的要因の中でも、特に向精神薬の関与が大

The authors declare no conflict of interest.

^a社会医療法人函館渡辺病院薬剤部、^b社会医療法人函館渡辺病院皮膚科、^c社会医療法人函館渡辺病院外科、^d社会医療法人函館渡辺病院整形外科、^e社会医療法人函館渡辺病院精神科、^f北海道薬科大学

*e-mail: tomombox@cameo.plala.or.jp

きいのではないかと推察される。これまで、向精神薬の中でベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬の転倒・転落リスクに関してはいくつか報告されている。³⁻⁶⁾しかしながら、抗精神病薬に関する転倒・転落リスクの報告は少なく、また、ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬と抗精神病薬の併用による転倒・転落リスクの報告も少ない。

転倒・転落リスクを減らすためには、1) 転倒・転落リスクの低い安全な薬剤を選択する（リスクの高い薬剤を処方しない）、2) 転倒・転落リスクの高い薬剤の処方剤数を減らす（又は中止する）、3) 転倒・転落リスクの高い薬剤の投与量を減らす（又は中止する）などの手段が考えられる。しかし、精神科での入院患者においては、その疾患の治療上、向精神薬の処方を中止することは難しく、処方を見直し、転倒・転落リスクを減少させるためには更なる情報が必要となる。そこで、本研究では転倒・転落リスクを処方薬剤から、向精神薬の剤数及び投与量をどの程度調整すれば転倒・転落リスクを減らすことができるかを調査することを目的に、向精神薬の服用と転倒・転落事故との関連性について検討したので報告する。

方 法

1. 調査期間と対象 当院において 2009 年 4 月 1 日より 2011 年 3 月 31 日までの 2 年間に発生した転倒・転落事故件数は 714 件であった。そのうち転倒・転落回数が 1-5 回の患者 313 名（510 件）を case 群とし、転倒・転落歴のない患者 213 名（213 件）を control 群として、合計 526 名（723 件）の入院患者を対象とした。

2. 調査項目 処方薬調査は電子カルテの情報を基に、case 群は転倒・転落事故発生日の服用薬について、control 群は入院期間において前後 1 週間に処方変更のない 1 日の服用薬について向精神薬の剤数及び投与量〔気分安定薬の処方量、クロルプロマジン（chlorpromazine; CP）換算量、ジアゼパム（diazepam; DAP）換算量〕を調査した。CP 及び DAP の等価換算には、稲垣・稲田による換算表⁷⁾を用いた。

3. 統計学的解析

3-1. control 群と各 case 群の比較 男女の割合については χ^2 検定、年齢については一元配置分

散分析を行うことにより、control 群と各 case 群の比較を行った。

3-2. 転倒・転落リスクと向精神薬の剤数及び投与量との関係 転倒・転落リスクと全向精神薬剤数との関係について検討するために、目的変数を転倒・転落の有無、説明変数を全向精神薬剤数としてロジスティック回帰分析を行った。また、転倒・転落リスクと各向精神薬の剤数との関係について検討するために、気分安定薬、抗精神病薬、抗パーキンソン薬、抗不安薬・睡眠薬、抗うつ薬それぞれの剤数を説明変数として多重ロジスティック回帰分析を行った。

転倒・転落リスクと投与量との関係については、目的変数を転倒・転落の有無、説明変数を転倒・転落リスクを有意に増加させた抗精神病薬及び抗不安薬・睡眠薬の投与量とし、ロジスティック回帰分析を行った。実際には、クロルプロマジン（CP）換算量（CP 換算量 600 mg を基準とし、CP 600 mg 以上と CP 600 mg 未満の 2 群について）、ジアゼパム（DAP）換算量（ジアゼパムの添付文書で示されている用量 15 mg を基準として DAP 換算量で比較し DAP 15 mg 以上と DAP 15 mg 未満の 2 群について）を説明変数に用いた。

なお、上記 3-1. 及び 3-2. のすべて統計学的解析において、有意水準を危険率 5% 未満とした。

4. 倫理的配慮 本研究は当院倫理委員会の承認を得て実施した。

結 果

1. 患者背景 転倒・転落回数によって分けた各群（転倒・転落なし、転倒・転落 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回）における患者背景を Table 1 に示す。

各群間において、男女の割合に関する有意差は認められなかった（ χ^2 検定、 $p=0.942$ ）。また、年齢に関する有意差も認められなかった（一元配置分散分析、 $p=0.840$ ）。

2. 処方薬剤の影響

2-1. 処方向精神薬の内訳 今回、検討した処方向精神薬のリストを Table 2 に示す。全部で、67 種類あり、その内訳は、抗精神病薬（16）、気分安定薬（3）、抗パーキンソン薬（6）、睡眠薬・抗不安薬（25）、抗うつ薬（17）であった。

Table 1. Comparison of Characteristics of Fallers and Non-fallers

Patient (n)		Total (526)	No fall (213)	One fall (201)	Two falls (62)	Three falls (21)	Four falls (20)	Five falls (8)	p value
Gender	Male n (%)	205	84 (39.4)	74 (36.8)	26 (41.3)	10 (47.6)	8 (40.0)	3 (37.5)	0.942 ^{a)}
	Female n (%)	321	129 (60.6)	127 (63.2)	37 (58.7)	11 (52.4)	12 (60.0)	5 (62.5)	
Age (years) Mean±S.D.		66.3±15.26	66.6±15.39	66.3±16.04	66.8±13.78	65.6±12.73	66.0±15.36	59.0±9.35	0.840 ^{b)}
Number of events		—	213	201	126	63	80	40	

^{a)} Chi-square test, ^{b)} Analysis of variance.

Table 2. Psychotropic Drug Use among Patients

Category	Drug	Category	Drug	Category	Drug
Antipsychotics	risperidone	Anxiolytics/ Hypnotics	triazolam	Antidepressants	fluvoxamine
	perospirone		zolpidem		paroxetine
	blonanserin		zopiclone		sertraline
	olanzapine		brotizolam		milnacipran
	quetiapine		rilmazafone		duloxetine
	aripiprazole		lormetazepam		nortriptyline
	perphenazine		flunitrazepam		amoxapine
	chlorpromazine		estazolam		maprotiline
	levomepromazine		nitrazepam		imipramine
	haloperidol		quazepam		amitriptyline
	timiperone		etizolam		clomipramine
	bromperidol		clotiazepam		lofepramine
	sulpiride		lorazepam		dosulepine
	sultopride		alprazolam		trazodone
	zotepine		bromazepam		mirtazapine
Mood-stabilizers	tiapride		diazepam		mianserin
	lithium carbonate		clonazepam		setiptiline
	sodium valproate		clordiazepoxide		
Antiparkinsonisms	carbamazepine		ethyl loflazepate		
	biperiden		clonazepam		
	trihexyphenidyl		oxazolam		
	mazaticol		amobarbital		
	amantadine		bromovalerylurea		
	promethazine		phenobarbital		
	hydroxyzine		tandospirone		

2-2. 向精神薬の剤数と各向精神薬の併用状況

各向精神薬の併用状況を確認する目的で、向精神薬の剤数と各向精神薬の併用剤数の関係を Fig. 1 に示した。縦軸には全向精神薬の併用剤数を、横軸には各向精神薬の剤数の割合を示している。気分安定薬や抗パーキンソン薬は、向精神薬の剤数が3剤以上になると併用され始め、向精神薬の剤数が5剤以上になると50%以上併用されていた。また、抗うつ薬の場合も向精神薬の剤数が3剤以上になると併用される割合が高くなる傾向がみられた。それに

対して抗精神病薬及び抗不安薬・睡眠薬は向精神薬の剤数に関係なく最初から併用される傾向にあることがわかった。

2-3. 転倒・転落の有無と向精神薬剤数の関係

転倒・転落の有無と向精神薬剤数の関係についてロジスティック回帰分析を行った結果、抗精神病薬の剤数が1剤増えると転倒・転落リスクが1.52倍になるという結果が得られた [Table 3(1)]。

また、気分安定薬、抗精神病薬、抗パーキンソン薬、抗不安薬・睡眠薬、抗うつ薬それぞれの剤数を

Fig. 1. Relationship between Number of Psychotropics and Number of Mood-stabilizers, Antiparkinsonisms, Antidepressants, Antipsychotics or Anxiolytics/Hypnotics

Table 3 Multiple Logistic Regression Analysis between Psychotropics and Risk of Fall

Factor	Variable	Odds Ratio	95% C.I.	p value
(1) All Psychotropics	Number of Psychotropics	1.521	1.407–1.643	<0.05
	Number of Antipsychotics	2.627	2.104–3.279	<0.05
(2) Category of Psychotropics	Number of Anxiolytics/Hypnotics	1.290	1.112–1.495	<0.05
	Number of Antidepressants	1.243	0.950–1.626	0.112
(3) Dose of Antipsychotics	CP $\geq$ 600 mg	3.746	2.406–5.832	<0.05
	DAP $\geq$ 15 mg	2.080	1.451–2.980	<0.05

CP: dose of chlorpromazine equivalents, DAP: dose of diazepam equivalents.

説明変数としてステップワイズで多重ロジスティック回帰分析したところ、抗精神病薬、抗不安薬・睡眠薬の剤数は有意に転倒・転落リスクを増加させた

が、気分安定薬、抗うつ薬、抗パーキンソン薬は転倒・転落リスクに影響しなかった。抗精神病薬が1剤増えると転倒・転落リスクは2.63倍、抗不安

薬・睡眠薬が1剤増えると転倒・転落リスクは1.29倍となり、これらの結果から両剤が1剤ずつ増えると転倒・転落リスクは3.39 (2.63×1.29)倍となることがわかった [Table 3(2)].

2-4. 転倒・転落の有無と向精神薬の投与量の関係
 転倒・転落リスクを有意に増加させた抗精神病薬及び抗不安薬・睡眠薬の投与量との関係を解析したところ、CP換算量600mg以上になると転倒・転落リスクは3.75倍、DAP換算量15mg以上になると2.08倍になり、これらの結果からCP換算量600mg以上かつDAP換算量15mg以上の場合、7.80 (3.75×2.08)倍に増加するということがわかった [Table 3(3)].

2-5. 向精神薬剤数と転倒・転落回数との関係
 向精神薬剤数と転倒・転落回数との関係を Fig. 2 に示す。Figure 2 から、抗精神病薬については、転倒・転落回数が2回以上では、2剤以上併用している割合が50%を超えていることがわかった。ま

た、抗不安薬・睡眠薬については、転倒・転落回数が3回以上になると3剤以上併用している割合が40%以上となることがわかった。

2-6. 投与量と転倒・転落回数及び剤数の関係

Figure 3 に抗精神病薬投与量 (CP換算量) と転倒・転落回数及び剤数との関係を示した。Figure 3 から向精神薬の剤数が5剤以上になるとCP換算量600mg以上の割合が増加し、CP換算量600mg以上の割合の増加に伴い転倒・転落回数も増加する傾向にあることがわかった。

Figure 4 にはベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬投与量 (DAP換算量) と転倒・転落回数及び剤数との関係を示した。DAP換算量においても先のCP換算量と同様に、向精神薬の剤数が5剤以上になるとDAP15mg以上の割合が増加し、DAP15mg以上の割合の増加に伴い転倒・転落回数も増加する傾向にあることがわかった。

Fig. 2. Relationship between Number of Falls and Number of Antipsychotics or Anxiolytics/Hypnotics

Fig. 3. Relationship between the Dose of Chlorpromazine (CP)-equivalents and Number of Falls or Psychotropics

Fig. 4. Relationship between the Dose of Diazepam (DAP)-equivalents and Number of Falls or Psychotropics

考 察

転倒・転落リスクは、これまで報告されていたベンゾジアゼピン系薬剤ばかりでなく、抗精神病薬によっても増加するということが明らかとなった。向精神薬の中止が転倒・転落リスクを低減できるという介入研究が報告されている。⁸⁾ しかしながら、抗精神病薬は、統合失調症及び気分障害の治療には欠かすことのできない薬剤である。そのため、精神科入院の患者の処方からこれらの薬剤をすべて中止することは難しい。近年、抗精神病薬の多剤併用大量療法に関しては問題点が指摘され、単剤化・単純化の試みがなされているのが現状である。^{9,10)}

精神科において向精神薬は併用されることが多い。抗精神病薬及び抗不安薬・睡眠薬は向精神薬の剤数に関係なく最初から併用される傾向がみられた。一方、気分安定薬や抗パーキンソン薬は、向精神薬の剤数が3剤以上になると併用され始め、向精神薬の剤数が5剤以上になると50%以上併用されていた。また、抗うつ薬の場合も向精神薬の剤数が3剤以上になると併用される割合が高くなる傾向がみられた (Fig. 1)。これは、抗精神病薬の増量によって生じる副作用に対して使用されている薬剤が向精神薬であることにもよると推察される。

われわれの研究結果では、抗不安薬・睡眠薬が1剤増えることによる転倒・転落リスクの増加が1.29倍に対し、抗精神病薬が1剤増えることによる転倒・転落リスクの増加は2.63倍であった [Table 3 (2)]。このことは、精神科入院患者の転倒・転落リスクを考えると、抗不安薬・睡眠薬ばかりでなく、抗精神病薬の使用剤数に対しても注意を払うべきであること示している。

CP換算量600mgを基準にして抗精神病薬の投与量と転倒・転落リスクを検討した結果、Table 3 (3)に示すようにCP換算量600mg以上になると転倒・転落リスクは3.75倍になるという結果を得た。抗精神病薬はD2受容体の65%占拠で臨床効果が発現し、80%以上の占拠で錐体外路症状が発現と言われており、¹¹⁾ CP換算量では約600mg/day前後であるとされている。¹²⁾ 抗精神病薬の剤数とCP換算量には正の相関があると言われており、⁹⁾ その剤数の増加は投与量の増加につながる。今回の解析でも同様の結果が得られ、抗精神病薬の

単剤化・単純化を推進することはその投与量を適切な範囲に調整し、転倒・転落リスクをも低減させることにつながると考えられる。

抗不安薬・睡眠薬については DAP 換算量で比較した結果、DAP 換算量が 15 mg 以上になると転倒・転落リスクは 2.08 倍となるという結果を得た [Table 3 (3)]。抗不安薬は、抗精神病薬や抗うつ薬と併用されることが多く、また、精神疾患に伴う不眠に対しては睡眠薬の併用も多く行われている。しかし、抗精神病薬の CP 換算量 600 mg 以上でかつ抗不安薬・睡眠薬 DAP 換算量 15 mg 以上の場合、転倒・転落リスクは 7.80 倍に増加し、それぞれの投与量を併せて検討することの重要性が示唆された。

今回の調査では、抗精神病薬については、転倒・転落回数が 2 回以上では、2 剤以上併用している割合が 50% を超えており、また、抗不安薬・睡眠薬については、転倒・転落回数が 3 回以上になると 3 剤以上併用している割合が 40% 以上となった。このことから、抗精神病薬を 2 剤以上併用すると転倒・転落回数が増える傾向、抗不安薬・睡眠薬を 3 剤以上併用すると転倒・転落回数が増える傾向があると考えられる (Fig. 2)。このことは、転倒・転落が生じた場合に向精神薬、特に抗精神病薬及び抗不安薬・睡眠薬の剤数を考慮して処方調整を行うことで、複数回の転倒・転落リスクを低減できる可能性を示している。

また、向精神薬の剤数の増加に伴い、CP 換算量 600 mg 以上の割合及び DAP 換算量 15 mg 以上の割合の増加がみられた。そして、転倒・転落の回数も全体として、CP 換算量 600 mg 以上の割合及び DAP 換算量 15 mg 以上の割合の増加とともに多くなる傾向がみられた (Figs. 3 and 4)。このことは、これまでの研究¹¹⁾で言われている通り剤数の増加が投与量の増加につながり、さらには剤数の増加は、転倒・転落リスクを増加させる原因となることを示している。

以上をまとめると、本研究では向精神薬剤数を 5 剤以内に調整し、抗精神病薬の投与量を CP 換算量 600 mg 以内かつ抗不安薬・睡眠薬の投与量を DAP 換算量 15 mg 以内になるよう処方を調節することによって、精神科の治療上必要な向精神薬を使用しながら、転倒・転落リスクを低減できる可能性が示唆された。また、個々の薬剤の影響因子について

は、今回の研究では併用薬剤の剤数や投与量が複雑であり解析することはできなかったが、検討すべき重要な課題である。

今後は、精神科医療チームの中で薬剤師が向精神薬を含む処方に対し転倒・転落リスクも考慮した上で適切な薬物療法の処方設計に積極的に係わる必要があると考える。また、剤数及び投与量の適正化を図った上で、個々の薬剤の転倒・転落リスクに与える影響について検討していく予定である。

REFERENCES

- 1) Hatakeyama T., Kumagai S., *Journal of Health Science, Kyushu University*, **26**, 21–30 (2004).
- 2) Obara A., *Pharmaceuticals Monthly*, **50**, 97–103 (2008).
- 3) Okuda T., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **48**, 85–88 (2012).
- 4) Waki Y., Yoshimi A., Senzaki K., Miyata H., Ito A., Soma T., Ueda Y., Mouri A., Yamada K., Ozaki N., Noda Y., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **37**, 475–480 (2011).
- 5) Shigeyama M., Taguchi M., Maeyama N., Yuhara H., Asado S., Nagata S., Kati T., Fujita K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **37**, 49–55 (2011).
- 6) Ohtani M., Kikuchi T., Osawa K., Yamamura Y., Matsumoto S., Itou T., Sugiura M., Uchino K., Kimura S., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **37**, 253–260 (2011).
- 7) Inagaki A., Inada T., *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.*, **9**, 1443–1447 (2006).
- 8) Salonoja M., Salminen M., Vahlberg T., Aarnio P., Kivela S. L., *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **54**, 160–167 (2012).
- 9) Yoshio T., Uno J., Nakagawa M., Hasegawa T., Sugimura K., Umeda K., Miwa K., Inagaki A., Inada T., *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.*, **13**, 1535–1545 (2010).
- 10) Yoshio T., Inada T., Uno J., Miwa T., Kitagawa K., Miyahara Y., Umeda K., Kato T., Inagaki A., Nabeshima T., *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, **27**, 70–75 (2012).
- 11) Farde L., Wiesel F. A., Halldin C., Sedvall G., *Arch. Gen. Psychiatry*, **45**, 71–76 (1988).
- 12) Lehman A. F., Steinwachs D. M., *Schizophr. Bull.*, **24**, 1–10 (1998).