

統合失調症死亡例の検討 ——心電図上のQT延長を中心として——

松田 公子¹⁾, 加瀬 浩二¹⁾, 原 広一郎²⁾, 浅井 禎之²⁾, 浅井 邦也⁴⁾,
櫻井 正太郎⁵⁾, 湯本 哲郎⁵⁾, 高山 幸三⁵⁾, 秀野 武彦^{2,3)}

Kimiko Matsuda, Koji Kase, Koichiro Hara, Yoshiyuki Asai, Kuniya Asai,
Shotaro Sakurai, Tetsuro Yumoto, Kohzo Takayama, Takehiko Shuno :
Deceased Schizophrenic Patients—Focus on QT Prolongation—

【目的】一般人口より死亡年齢が低いとされる統合失調症患者の死亡に及ぼす因子について、抗精神病薬が影響するQT延長との関連を中心に後方視的に検討した。【方法】浅井病院における死亡患者406名を対象に、統合失調症群と非精神疾患群の平均死亡年齢を比較検討した。統合失調症死亡群に関して、死亡前3年間の薬剤関連因子、血液検査値、心電図検査結果などについて、統合失調症生存群と比較検討を行った。さらに、統合失調症患者と当院人間ドック受診者における年齢階層別QT値に関する比較検討を行った。【結果】平均死亡年齢は、非精神疾患群84.0±0.57歳に対し、統合失調症群は63.4±2.63歳で、統合失調症群が有意に低値であった(p<0.001)。統合失調症死亡群と統合失調症生存群の2群間の2変量解析では、死亡2年前、1年前および0.5年前のQT値、さらに0.5年前のAST値とALT値に有意差がみられた。対象期間中のQT延長発現率は統合失調症生存群24.5%に対して統合失調症死亡群では52.0%であった。多重ロジスティック回帰分析により、QT値が延長し、かつALT値が正常範囲内であっても比較的高値の群では死亡の割合が高いことが推測された。年齢階層別QT値は統合失調症群、人間ドック受診群とも年齢とQT値に正の相関を認め(R²=0.9061, 0.9276)、30~70歳代においては統合失調症群のQT値が有意に高値を示していた。【結語】統合失調症群の平均死亡年齢は、非精神疾患群に比較し約20歳低かった。統合失調症死亡群では、統合失調症生存群と比較して死亡2年前から有意なQT延長を示していたことから、統合失調症群が非精神疾患群より死亡年齢が低くなる要因として、QT延長が何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられた。QT値は統合失調症群、人間ドック受診群ともに年齢と正の相関が認められ、統合失調症群のQT値は同年代の人間ドック受診群より有意に高い傾向が認められた。本研究により、統合失調症疾患治療において、心電図検査、血液検査などを定期的実施するなど、QT値ならびに肝機能に対する十分な注意が必要であることが示唆された。

<索引用語：統合失調症，QT延長，死亡年齢>

- 著者所属：1) 医療法人静和会浅井病院薬剤部，Department of Pharmacy, Asai Hospital
2) 医療法人静和会浅井病院精神科，Department of Psychiatry, Asai Hospital
3) 医療法人静和会浅井病院内科，Department of Internal Medicine, Asai Hospital
4) 日本医科大学千葉北総病院循環器内科，Department of Cardiology, Nippon Medical School Chiba Hokusai Hospital
5) 星薬科大学薬学部，School of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

受理日：2015年4月15日

はじめに

統合失調症患者は一般人口に比べ短命であるといわれているが、なかでも Hennekens らは平均寿命が一般人口より 15 歳短いと報告している⁴⁾。統合失調症患者の死亡年齢には、合併症や生活環境、遺伝的要因などの多因子が影響すると考えられるが、治療に用いる薬の副作用が身体合併症の発現リスクとなる場合もあり、十分な注意が必要である。既報では、治療のために投与された薬剤の副作用により QT 間隔が延長し、致死性心室性不整脈を誘発することが報告されている^{11,20)}。QT 延長が顕著になると期外収縮が頻発し、さらに多形性心室頻拍 (torsades de pointes: TdP) から心室細動に至り、突然死の誘因になりうる。現に実臨床において、統合失調症患者の突然死に遭遇することは決して稀ではない。

QT 延長をきたす可能性がある薬剤は、抗不整脈薬、抗生物質、抗潰瘍薬など⁶⁾さまざまであるが、抗精神病薬や抗うつ薬も心臓への影響が報告されており²⁰⁾、種々の心電図異常とそれに伴う症状をきたしうる。特に統合失調症の薬物治療で 사용되는抗精神病薬では、不整脈に対する注意が添付文書上で喚起されているものも多く、安全な薬物治療を遂行するためには、薬剤性 QT 延長の発現に対して、迅速で適切な対処が求められる^{7,21)}。

本邦において、統合失調症患者における QT 延長の発現実態や薬剤との関係については、いまだ明らかになっていない部分も多く、総死亡と QT 値の関連を検討した報告は少ないのが現状である。海外の報告では健康者が年齢の上昇とともに平均 QT 値が高値を示す傾向が示され、年齢と QT 値に高い相関性が認められているが¹⁶⁾、本邦においては健康者における年齢と QT 値の関係、さらに、統合失調症患者における年齢と QT 値の関係については、十分に解明されているとは言い難いのが現状である。

そこで我々は、統合失調症患者の死亡年齢に影響を及ぼす因子について、QT 延長との関連を中心に検討するため、浅井病院（以下、当院）にお

いて、統合失調症患者の死亡群と生存群における多因子比較を診療録などに基づき後方視的に調査し、比較検討を行った。さらに、統合失調症患者と当院人間ドック受診者の年齢階層別平均 QT 値の比較検討を行ったので報告する。

なお、本研究のデータの収集などの際には、個人を識別する情報を含まないよう配慮した。また、本研究の実施、集計、解析などにおいて製薬企業の関与はない。

I. 方 法

1. 非精神疾患死亡群と精神疾患死亡群(統合失調症死亡群)の死亡年齢比較

当院に通院もしくは入院中で、2007 年 1 月 1 日から 2010 年 3 月 31 日までの期間に死亡した患者を、精神疾患を有する患者（以下、精神疾患死亡群）と精神疾患を有しない患者（以下、非精神疾患死亡群）の 2 群に分け、精神疾患死亡群の中から統合失調症患者（以下、統合失調症死亡群）を抽出し、それぞれの死亡年齢と死因について調査を行った。統合失調症の診断は国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) における統合失調症の診断基準を満たすものとした。

2. 統合失調症死亡群と統合失調症生存群における薬剤、血液検査値、QT 値の比較

前項において抽出した統合失調症死亡群（調査項目に欠落因子をもつ 2 名を除外）に対して、本研究対象期間である 2007 年 1 月 1 日から 2010 年 3 月 31 日の間に当院慢性期開放病棟に継続入院していた統合失調症患者 145 名中、年齢、性別、罹病期間が近似していた 49 名を抽出し対照群（以下、統合失調症生存群）として比較検討を行った。統合失調症死亡群では個々の患者の死亡時点からさかのぼり 0.5 年前・1 年前・2 年前・3 年前と、統合失調症生存群の任意の 1 日（調査期間最終日）を起点としてさかのぼり 0.5 年前・1 年前・2 年前・3 年前における、服用薬剤、血液検査結果、心電図所見 (QT 値) について調査し、比較検討を行った。服用薬剤については、それぞれ 1 日あ

たりの剤数, 用量の調査を行った. 用量表記は抗精神病薬がクロロプロマジン (CP) 換算, 抗パーキンソン病薬がビペリデン (BP) 換算, 抗不安薬がジアゼパム (DZP) 換算, 睡眠薬がフルニトラゼパム (FNZ) 換算を用いた (頓用薬は除いた). 血液検査値は Na 値, K 値, AST 値, ALT 値, BUN 値, Cr 値を対象とした. 心電図所見は Bazett の式を用い補正した QTc 値 (corrected QT interval = $QT\sqrt{RR}$) を判定に用いた⁷⁾. QTc 値の正常範囲は通常 0.360~0.440 秒とされるため, QT 延長のカットオフ値を 0.450 秒とした. また, 調査期間中に QT 延長 (QTc 値 \geq 0.450 秒) が発現した患者割合を調査し, 両群間で比較検討を行った.

統合失調症群と非精神疾患群の死亡年齢比較は Mann-Whitney's U test, 統合失調症死亡群と統合失調症生存群の各時点の薬剤数, 用量, 検査値, QTc 値については Wilcoxon 順位和検定を用いた. 統合失調症死亡群と統合失調症生存群の割合 (2 水準) を目的変数, また, 2 変量解析で, 2 群間で有意な差がついた因子 (2 次で設定) を説明変数として, 最尤推定法に基づきロジスティックモデルへの当てはめを行った. なお, モデルに加える説明変数の選択は, 変数削除の基準 p 値を $p > 0.1$ (尤度比検定) としたステップワイズ変数増加法を用いた. 回帰モデルの妥当性は, 決定係数 (R^2), Lack of Fit (LOF) から診断し, 最終的に作成した回帰式の偏回帰係数より, 統合失調症死亡群と統合失調症生存群の割合に影響する要因の解明を試みた. QT 延長出現割合については, オッズ比 (OR) を用いて算出した.

3. 統合失調症患者と当院人間ドック受診者における年齢階層別 QTc 値調査

統合失調症患者と当院人間ドック受診者における年齢階層別 QTc 値を把握するため, 2010 年 1 月 1 日~2010 年 12 月 31 日に, 当院入院中の統合失調症患者 (348 名: 以下, 統合失調症群) と当院人間ドック受診者 (3,422 名: 以下, 人間ドック受診群) を対象に, 年齢別に 30 歳未満, 30 歳代,

40 歳代, 50 歳代, 60 歳代, 70 歳代, 80 歳以上の 7 階層に分け, それぞれの階層における平均 QTc 値を両群間で比較検討した.

II. 結 果

1. 非精神疾患死亡群と精神疾患死亡群 (統合失調症死亡群) の死亡年齢比較

対象期間における死亡患者数は 406 名 (平均年齢: 81.4 ± 12.29 歳, 男/女: 192 名/214 名) で, このうち精神疾患死亡群が 82 名 (20.2%), 非精神疾患死亡群は 324 名 (79.8%) であった. 精神疾患死亡群を ICD-10 により疾患分類を行ったところ, F2 [統合失調症, 統合失調感情障害および妄想性障害 (統合失調症死亡群)] 27 名 (32.9%), F3 (気分障害) 25 名 (30.5%), その他が 30 名 (36.6%) であった. 統合失調症死亡群と非精神疾患死亡群の平均死亡年齢は, 前者 63.4 ± 2.63 歳 (男/女: 15 名/12 名) に対し, 後者は 84.0 ± 0.57 歳 (男/女: 151 名/173 名) であり, 統合失調症死亡群の平均死亡年齢が有意に低いことが示された ($p < 0.001$). 参考として, 調査期間における当院受診者全体の平均年齢は, 非精神疾患患者全体が 56.0 ± 18.55 歳 (実人数 8,614 名), 統合失調症患者全体が 53.0 ± 20.93 歳 (実人数 3,958 名) であった. また, 統合失調症死亡群の死因は, 呼吸器疾患 9 名 (33.3%), 悪性新生物 5 名 (18.5%), 心疾患 4 名 (14.8%), その他 9 名 (33.3%) の割合であった.

2. 統合失調症死亡群と統合失調症生存群における薬剤, 血液検査値, QTc 値比較

調査項目に欠落のあった 2 名を除外した統合失調症死亡群 (25 名, 平均死亡年齢: 63.4 ± 13.8 歳, 男/女: 15 名/10 名, 平均罹病期間: 26.2 年) に対して, 統合失調症生存群 (49 名, 平均年齢: 61.7 ± 10.4 歳, 男/女: 26 名/23 名, 平均罹病期間 30.3 年) の群間比較調査の結果, 服用薬剤に関しては, 死亡 3 年前における抗パーキンソン病薬剤数以外各因子に有意な差はみられなかった (表 1~4). 検査値に関しては, AST 値および ALT 値のみ 0.5

表1 統合失調症死亡群と統合失調症生存群における薬剤・血液検査値・QTc値比較：0.5年値

	統合失調症死亡群 (n)	統合失調症生存群 (n)	p 値
CP 換算値 (mg/day)	449.86±362.02 (25)	557.28±386.37 (49)	NS
BP 換算値 (mg/day)	1.13±1.51 (24)	1.37±1.67 (45)	NS
DZP 換算値 (mg/day)	2.81±7.35 (24)	3.37±7.38 (28)	NS
FNZ 換算値 (mg/day)	1.86±2.54 (23)	2.00±4.08 (44)	NS
抗精神病薬剤数 (剤/day)	1.63±0.88 (25)	1.36±0.95 (49)	NS
抗パーキンソン病薬剤数 (剤/day)	0.40±0.58 (25)	0.64±0.68 (45)	NS
抗不安薬剤数 (剤/day)	0.24±0.66 (25)	0.43±0.74 (28)	NS
睡眠薬剤数 (剤/day)	1.04±1.10 (25)	0.82±0.91 (45)	NS
その他の薬剤数 (剤/day)	3.38±2.46 (24)	3.42±3.18 (48)	NS
Na 値	138.35±5.57 (23)	139.67±3.44 (48)	NS
K 値	4.16±0.34 (23)	4.13±0.40 (48)	NS
AST 値	25.05±9.40 (21)	18.91±5.11 (35)	p<0.01
ALT 値	24.10±14.52 (21)	17.29±9.40 (35)	p<0.05
BUN 値	14.71±7.92 (23)	13.08±10.25 (40)	NS
Cr 値	0.74±0.24 (23)	1.02±1.53 (40)	NS
QTc 値 (秒/day)	0.433±0.033 (15)	0.414±0.022 (32)	p<0.05

Wilcoxon 順位和検定

年前に有意差が認められ、Na 値、K 値、BUN 値、Cr 値に関して有意な差はみられなかった(表1~4)。一方、QTc 値については、2年前、1年前、0.5年前において、統合失調症死亡群は統合失調症生存群と比較し有意に高値を示した(表1~4)。

統合失調症死亡群の死亡前3年間におけるQT延長発現率は52.0%であったのに対し、統合失調症生存群の3年間におけるQT延長発現率は24.5%と、統合失調症死亡群が有意にQT延長の発現率は高かった(OR 3.39, 95% CI: 1.15~9.95, p<0.05)。

また、多重ロジスティック回帰モデルへの当てはめを行った結果、統合失調症死亡群と統合失調症生存群の割合に影響を与えているものとして、QTc 値(パラメータ推定値73.8)、ALT 値(同0.18)、AST 値*QTc 値(同9.86)が採択され、これらの変数と因果関係があることが確認された。

3. 統合失調症患者と当院人間ドック受診者における年齢階層別QTc値

統合失調症群および人間ドック受診群の年齢階層別QTc値調査の結果、両群とも年代の上昇とともに平均QTc値が延長する傾向を示し、年齢とQTc値に高い相関が認められた(統合失調症群: $R^2=0.9061$, 人間ドック受診群: $R^2=0.9276$)。30歳代~70歳代の年代ごとに、人間ドック受診群と統合失調症群の平均QTc値を比較した場合、全ての年代で人間ドック受診群に比較し、統合失調症群の平均QTc値は有意に高値を示した(Welchのt検定: p<0.05)(図1)。

Ⅲ. 考 察

1. 統合失調症患者の死亡年齢、死因

統合失調症死亡群の平均死亡年齢は、非精神疾患死亡群と比較し20.4歳低かった。これは統合失調症患者の寿命に関するHennekensらの報告を

表 2 統合失調症死亡群と統合失調症生存群における薬剤・血液検査値・QTc 値比較: 1 年値

	統合失調症死亡群 (n)	統合失調症生存群 (n)	p 値
CP 換算値 (mg/day)	412.30±276.72 (25)	619.42±441.95 (49)	NS
BP 換算値 (mg/day)	1.24±1.79 (25)	1.51±1.92 (45)	NS
DZP 換算値 (mg/day)	3.63±8.44 (25)	3.01±6.48 (28)	NS
FNZ 換算値 (mg/day)	1.90±2.56 (24)	1.80±2.88 (44)	NS
抗精神病薬剤数 (剤/day)	1.32±0.90 (25)	1.73±1.00 (49)	NS
抗パーキンソン病薬剤数 (剤/day)	0.40±0.58 (25)	0.60±0.69 (45)	NS
抗不安薬剤数 (剤/day)	0.32±0.75 (25)	0.39±0.63 (28)	NS
睡眠薬剤数 (剤/day)	1.08±1.08 (25)	0.82±0.89 (45)	NS
その他の薬剤数 (剤/day)	3.00±2.09 (24)	3.46±3.18 (48)	NS
Na 値	139.35±3.94 (23)	139.71±3.24 (48)	NS
K 値	3.87±0.89 (23)	4.22±0.44 (48)	NS
AST 値	24.59±13.33 (22)	19.84±5.76 (37)	NS
ALT 値	23.91±25.73 (22)	18.27±11.22 (37)	NS
BUN 値	13.31±5.94 (24)	13.81±9.04 (36)	NS
Cr 値	0.69±0.18 (24)	1.01±1.28 (36)	NS
QTc 値 (秒/day)	0.428±0.022 (18)	0.411±0.028 (31)	p<0.05

Wilcoxon 順位和検定

裏付ける結果となり、統合失調症患者には死亡年齢に影響する何らかの因子があることが推測された。

統合失調症患者の死因は、呼吸器疾患、心疾患、悪性腫瘍などが死因の上位を占めている²⁾。一方で統合失調症患者の突然死は一般人口の約3倍とされ^{1,19)}、統合失調症患者683名の剖検による死因調査では、主要死因が心血管性(23%)、自殺(20%)、薬物による中毒(17%)で、明らかな死因がみつからなかったものが11%にのぼった²²⁾。

今回の主要死因は既報とおおむね合致するが、死因が特定できないものが3割以上にのぼった。抗精神病薬服用患者は心停止や心室性不整脈の発生在健常対照群の1.7~5.3倍多いといわれ^{5,10,14,17)}、これらの死因にいわゆる突然死や、心室性不整脈が含まれていた可能性は否定できない。

2. 統合失調症患者の死亡年齢に影響する因子
統合失調症死亡群と統合失調症生存群における薬剤関連ならびに臨床検査値などの比較検討結果から、生存群に比べ死亡群のQTc値は、死亡2年前、1年前、0.5年前において有意に高値を示した。また、死亡前3年間にQT延長を発現していた患者割合においても、生存群に比べ死亡群は有意に高値を示した。多重ロジスティック回帰分析では、死亡0.5年前においてQTc値が延長し、かつALT値が正常範囲内であっても比較的高値の群では死亡患者の割合が高いことが推測された。したがって、QT延長およびQT延長と合わせてALT値が正常値の範囲内であっても比較的高い値の場合には、統合失調症患者の死亡リスクが高まる可能性が考えられる。

QT延長に伴うTdPが、統合失調症患者の突然死の要因となる可能性は否定できない。QT延長とTdPをきたす他のリスク因子として、女性、高

表3 統合失調症死亡群と統合失調症生存群における薬剤・血液検査値・QTc値比較：2年値

	統合失調症死亡群 (n)	統合失調症生存群 (n)	p 値
CP 換算値 (mg/day)	451.03±289.54 (25)	714.50±550.43 (49)	NS
BP 換算値 (mg/day)	1.32±1.77 (25)	1.82±1.99 (46)	NS
DZP 換算値 (mg/day)	4.19±8.78 (25)	3.56±7.158 (28)	NS
FNZ 換算値 (mg/day)	1.85±2.42 (24)	1.70±2.35 (44)	NS
抗精神病薬剤数 (剤/day)	1.60±0.87 (25)	2.04±1.10 (49)	NS
抗パーキンソン病薬剤数 (剤/day)	0.44±0.58 (25)	0.70±0.70 (46)	NS
抗不安薬剤数 (剤/day)	0.40±0.87 (25)	0.39±0.57 (28)	NS
睡眠薬剤数 (剤/day)	1.12±1.05 (25)	0.82±0.83 (45)	NS
その他の薬剤数 (剤/day)	3.75±2.03 (24)	3.33±2.87 (48)	NS
Na 値	139.82±3.71 (22)	139.96±3.23 (45)	NS
K 値	4.03±0.40 (22)	4.19±0.45 (45)	NS
AST 値	25.38±9.46 (21)	23.46±12.00 (37)	NS
ALT 値	27.76±16.58 (21)	24.97±21.07 (37)	NS
BUN 値	12.91±5.36 (24)	13.53±8.58 (36)	NS
Cr 値	0.72±0.19 (22)	1.05±1.36 (33)	NS
QTc 値 (秒/day)	0.438±0.034 (14)	0.416±0.023 (37)	p<0.01

Wilcoxon 順位和検定

年齢、心疾患、低K血症、徐脈、心再分極遅延や向精神薬の代謝阻害作用をもつ薬剤の併用が指摘されており^{18,24)}、長期入院中の統合失調症患者においては、これらのリスク因子のうち複数が存在する場合も珍しくない。抗精神病薬のうちQT延長のリスクが高いものはチオリダジン¹⁷⁾を代表とする定型抗精神病薬に多いとされてきたが、現在の実臨床で多用される非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬よりQT延長の発現率は低いとされているものの¹³⁾、後方視的コホート研究においては、非定型抗精神病薬による心血管性突然死リスクは未服用者の2.26倍で、QT延長の影響が示唆されているため¹⁵⁾、注意が必要である。また、QT値には内因性的の変動が存在することを結果の解釈の際に念頭におかなくてはならない³⁾。当院では入院患者に対する心電図検査を、原則半年に1度の間隔で実施しているが、今回統合失調症の死亡群が生存群に比べて死亡2年前から有意にQTc値が高

値であったこと、また死亡前3年間にQT延長を呈した患者が有意に多かったことから、当院の検査間隔と同様少なくとも6ヵ月ごとの定期的な心電図検査の実施が必要と考えられる。

3. 統合失調症患者と当院人間ドック受診者における年齢階層別QTc値について

統合失調症群と人間ドック受診群の年齢階層別QTc値の調査比較において、年代の上昇とともに両群とも平均QTc値が上昇し、年齢とQTc値に高い相関が認められたことから、QT値を高める因子の1つを年齢とする報告を裏付ける結果となった。今回、統合失調症群の30歳代の平均QTc値は、人間ドック受診群の70歳代の平均QTc値に近似していた。この結果から、30歳代の統合失調症患者のQT延長に対する注意は、人間ドック受診群の70歳代に対する注意と同等の対応が求められることが示され、統合失調症患者は年齢に

表 4 統合失調症死亡群と統合失調症生存群における薬剤・血液検査値・QTc 値比較：3 年値

	統合失調症死亡群 (n)	統合失調症生存群 (n)	p 値
CP 換算値 (mg/day)	515.95±477.40 (25)	715.90±547.13 (49)	NS
BP 換算値 (mg/day)	1.52±1.85 (25)	2.50±2.55 (48)	NS
DZP 換算値 (mg/day)	4.42±9.42 (25)	3.93±6.84 (28)	NS
FNZ 換算値 (mg/day)	1.91±2.33 (25)	1.82±2.56 (43)	NS
抗精神病薬剤数 (剤/day)	1.52±0.87 (25)	2.02±1.09 (49)	NS
抗パーキンソン病薬剤数 (剤/day)	0.48±0.59 (25)	0.90±0.75 (48)	p<0.05
抗不安薬剤数 (剤/day)	0.42±0.93 (24)	0.43±0.57 (28)	NS
睡眠薬剤数 (剤/day)	1.16±1.03 (25)	0.87±0.87 (45)	NS
その他の薬剤数 (剤/day)	3.12±2.11 (24)	3.17±2.81 (48)	NS
Na 値	140.96±3.88 (23)	140.29±4.04 (45)	NS
K 値	4.06±0.34 (23)	4.24±0.42 (45)	NS
AST 値	23.74±7.68 (23)	21.45±8.70 (33)	NS
ALT 値	24.22±12.59 (23)	19.94±11.58 (33)	NS
BUN 値	11.13±3.90 (23)	11.91±4.37 (30)	NS
Cr 値	0.73±0.19 (23)	0.98±1.33 (30)	NS
QTc 値 (秒/day)	0.432±0.026 (9)	0.418±0.022 (38)	NS

Wilcoxon 順位和検定

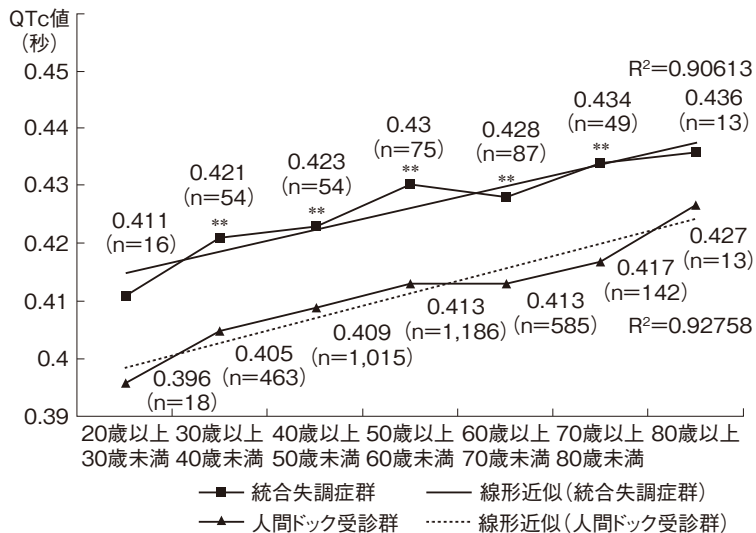


図 1 統合失調症群と人間ドック受診群における年齢階層別平均 QTc 値
Welch's t-test ** : p<0.05

関係なく QT 延長に対する注意が必要と考えられた。なお、30 歳未満と 80 歳以上の年代で、人間ドック受診群と統合失調症群の平均 QTc 値に有意差が認められなかった理由としては、サンプル数が少ないことが起因していると考えられる。

4. 統計・解析方法について

今回、検討したロジスティック回帰モデルにおける LOF および ROC 解析の結果より、QTc 値が延長し、かつ ALT 値が比較的高値の群で死亡患者が増加すると推測されたことから、それぞれの因子に影響を及ぼす薬物治療には注意が必要と考えられる。

5. 研究の限界

今回の結果は対照群を設けて比較する前向きな研究ではないために、結果に影響を与える可能性のある因子を全て調査することは不可能であった。また、特定の抗精神病薬との関連について調査していないこと、統合失調症死亡群と、人間ドック受診群と比較した統合失調症群が異なることなどから、結果の解釈には注意が必要である。

おわりに

統合失調症患者の死亡年齢は、非精神疾患群に比べ約 20 年低かった。統合失調症患者の死亡年齢には、QT 延長ならびに QT 延長と肝機能障害の合併が影響している可能性が示唆された。また、30 歳代の統合失調症患者の平均 QTc 値は、当院人間ドック受診者の 70 歳代の平均値を示していることが本研究によって明らかとなった。薬物治療の継続が重要である統合失調症治療では、抗精神病薬などの薬物単独の要因だけでなく、身体的背景や併用薬との相互作用など、複数の危険因子が重なって QT 延長を生じる危険性にも注意が必要である。統合失調症患者は身体的脆弱性から生活習慣病を合併し、身体疾患治療薬が併用されることも少なくない。より安全な精神科薬物治療を遂行するためには、相互作用に注意した処方設計、相互作用のリスクを回避する処方の単純化を

推進し^{8,12)}、その上で、薬剤の開始や増量、減量や中止時の心電図検査、血液検査などを実施し、さらに定期的な心電図検査などにより QT 延長などのリスク要因を評価し、その低減を常にめざすことが重要と考える²³⁾。薬剤性 QT 延長に対する心電図検査間隔に関しては、「重篤副作用疾患別対応マニュアル」⁹⁾において、抗不整脈薬を投与した場合は 4 日～1 週間後との記載はあるものの、その他は薬物によっては 3 週～4 週間後、さらには数週から数ヵ月後に QT 延長が現れる薬剤もあるとの記載のみにとどまっており、具体的にどのような間隔が望ましいかを検証した既報は見あたらない。本研究において、死亡 0.5 年前の QT 延長の発現率と ALT 値に有意な差が認められたことから、検査間隔に関して最低でも 6 ヶ月ごとの心電図検査・血液検査の実施が必要であることが示唆された。

(倫理面への配慮)

本研究は医療法人静和会浅井病院倫理審査委員会の承認を受けている。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

謝 辞 本研究は平成 22～24 年度「厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業」における「多剤併用患者のスクリーニング方法の要素の抽出・副作用モニタリング手法の開発研究」(主任研究者：樋口輝彦)の助成によって実施した。本研究にご協力・ご支援・ご指導を賜りました各先生方に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Appleby, L., Shaw, J., Amos, T., et al. : Sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry*, 176 : 405-406, 2000
- 2) Brown, S., Inskip, H., Barraclough, B., et al. : Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 177 : 212-217, 2000
- 3) Harris, R. I., Steare, S. E. : A meta-analysis of ECG data from healthy male volunteers : diurnal and intra-subject variability, and implications for planning ECG assessments and statistical analysis in clinical phar-

macology studies. *Eur J Clin Pharmacol*, 62 ; 893-903, 2006

4) Hennekens, C. H., Hennekens, A. R., Hollar, D., et al. : Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*, 150 ; 1115-1121, 2005

5) 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 ; 1070-1072, 2002

6) 伊藤弘人, 石田重信, 有賀 徹 : 抗精神病薬の心臓への影響. *日本神経救急学会雑誌*, 16 ; 10-14, 2003

7) 河合伸念, 山川百合子, 馬場淳臣ほか : 抗精神病薬多剤併用大量療法から非定型薬単剤治療への切り替えの試み (第一報) —減薬は統合失調症患者に何をもたらすか?—. *臨床精神薬理*, 7 ; 521-533, 2004

8) 河合伸念, 山川百合子, 馬場淳臣ほか : 抗精神病薬の多剤併用大量療法から非定型薬単剤治療への切り替えの試み (最終報告). *臨床精神薬理*, 9 ; 2239-2250, 2006

9) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル. 2009年5月

10) Mehtonen, O. P., Aranko, K., Mäkonen, L., et al. : A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs : 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand*, 84 ; 58-64, 1991

11) Meyer-Massetti, C., Cheng, C. M., Sharpe, B. A., et al. : The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes : how should institutions respond? *J Hosp Med*, 5 ; 8-16, 2010

12) 長嶺敬彦 : 多剤併用と抗精神病薬の副作用—ドパミン (D2) 遮断にともなう副作用を回避するには—. *最新精神医学*, 15 ; 185-196, 2010

13) Ozeki, Y., Fujii, K., Kurimoto, N., et al. : QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 ; 401-405, 2010

14) Ray, W. A., Meredith, S., Thapa, P. B., et al. : Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry*, 58 ; 1161-1167, 2001

15) 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

16) Reardon, M., Malik, M. : QT interval change with age in an overtly healthy older population. *Clin Cardiol*, 19 (12) ; 949-952, 1996

17) Reilly, J. G., Ayis, S. A., Ferrier, I. N., et al. : Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric inpatients. *Br J Psychiatry*, 180 ; 515-522, 2002

18) Reilly, J. G., Ayis, S. A., Ferrier, I. N., et al. : QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*, 335 ; 1048-1052, 2000

19) Ruschena, D., Mullen, P. E., Burgess, P., et al. : Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry*, 172 ; 331-336, 1998

20) 清水 研, 八田耕太郎 : 心電図異常 (QT 延長症候群) と致死性不整脈 (Torsade de Pointes). *精神科治療学*, 22 (増刊号) ; 82-85, 2007

21) 助川鶴平, 土井 清, 林 芳成ほか : 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

22) Sweeting, J., Dufloy, J., Semsarian, C., et al. : Post-mortem analysis of cardiovascular deaths in schizophrenia : A 10-year review. *Schizophrenia Res*, 150 ; 398-403, 2013

23) 高柳 寛 : 抗精神病薬による心電図異常 (QT 延長を含む). *精神科治療学*, 24 ; 685-689, 2009

24) van Noord, C., Straus, S. M., Sturkenboom, M. C., et al. : Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol*, 29 ; 9-15, 2009

Deceased Schizophrenic Patients
—Focus on QT Prolongation—

Kimiko MATSUDA¹⁾, Koji KASE¹⁾, Koichiro HARA²⁾, Yoshiyuki ASAI²⁾, Kuniya ASAI⁴⁾,
Shotaro SAKURAI⁵⁾, Tetsuro YUMOTO⁵⁾, Kohzo TAKAYAMA⁵⁾, Takehiko SHUNO^{2,3)}

- 1) *Department of Pharmacy, Asai Hospital*
- 2) *Department of Psychiatry, Asai Hospital*
- 3) *Department of Internal Medicine, Asai Hospital*
- 4) *Department of Cardiology, Nippon Medical School Chiba Hokuso Hospital*
- 5) *School of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University*

We retrospectively evaluated factors affecting the lifespan of schizophrenic patients, who are known to have a shorter life expectancy than healthy people, focusing on the relationship with QT prolongation associated with antipsychotics.

In a total of 406 patients who died at Asai Hospital the mean age at death was compared between schizophrenic patients and nonpsychiatric patients. In deceased schizophrenic patients, drug-related factors, hematology results, and electrocardiographic findings for 3 years before death were compared with those for the same period in age-matched surviving schizophrenic patients. In addition, QT values in schizophrenic patients and healthy controls were evaluated by age group.

The mean age at death was significantly younger in schizophrenic patients (63.4 ± 2.63 years) than in nonpsychiatric patients (84.0 ± 0.57 years) ($p < 0.001$). Bivariate analysis between deceased and surviving schizophrenic patients showed significant differences in QT values at 2 years, 1 year, and 0.5 years before death and in AST and ALT values at 0.5 years before death. The incidence of QT prolongation in deceased schizophrenic patients (52.0%) was about twice as high as that in surviving schizophrenic patients (24.5%). Multiple logistic regression analysis suggested that the proportion of deceased patients was higher when QT intervals were longer and ALT values were relatively higher, even if within the normal range. In both schizophrenic patients and medical checkup examinees, QT values were positively correlated with the age ($R^2 = 0.9061$ and 0.9276 , respectively), and QT intervals in schizophrenic patients were significantly longer in the 30- to 70-year age groups.

In both schizophrenic patients and medical checkup examinees, QT values were positively correlated with the age, and QT intervals in schizophrenic patients were significantly longer than those in medical checkup examinees in the same age groups. Deceased schizophrenic patients showed significantly longer QT intervals from 2 years before death than age-matched surviving schizophrenic patients. QT prolongation may influence the lifespan of schizophrenic

patients, which are shorter than those of nonpsychiatric patients. This highlights the importance of following electrocardiographic findings and hematology results of schizophrenic patients over time.

<Authors' abstract>

<**Keywords** : Schizophrenia, QT prolongation, lifespan >
