京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	竹島 望
論文題目	Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: A cohort study based on a large claims database in Japan （ベンゾジアゼピン処方の継続と中止：大規模レセプトデータを用いたコホート研究）		

（論文内容の要旨）

【背景】ベンゾジアゼピン系薬剤（BZD）は、様々な精神疾患に対して短期的には著名な効果を示す。反面、長期の使用は依存をはじめとする多くの副作用を招く危険性が高く、その有用性については一定の見解が得られていない。新たにBZDの投与を開始した患者について、継続使用の割合やその予測因子が明らかとなれば、BZDを適切に投与するための有用な知見が得られるが、これまでに行われた研究は横断研究や長期間のBZD服用者を対象とした研究が主であり、一致した見解が得られていない。そこで本研究では、健康保険組合由来の診療報酬明細書（レセプト）を用いて、新たにBZDを処方された患者を対象にBZDの継続割合とその予測因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】日本医療データセンター（JMDC）のレセプトデータベースを用いた過去起点コホート研究を行った。このデータベースは労働者とその家族を対象にしており、 2014年6月時点で約300万人が対象になっている。データには年齢、性別、診断（ICD-10）、処方薬などが含まれている。このうち、本研究では以下の条件を満たす集団を対象とした。1) 2005年1月1日から2014年6月30日までにJMDCに登録があること、2) BZDを処方されていること、3) BZDの処方前1年間はBZD処方がないこと、4) 18歳以上、5) 外来患者。

BZDの継続使用は、２つの基準（Continuous、Occasional）で評価した。前者は、日本では多くのBZDに処方日数の制限があることをふまえ、3か月に1回以上BZD処方があることと定義した。後者は、1年に1回以上BZD処方があることとした。継続使用の予測因子は、①年齢、②性別、③処方医が精神科医か否か、④精神疾患の有無、⑤BZDの投与量、投与目的（睡眠薬か抗不安薬か）、半減期、処方頻度（定期使用か屯用か）、⑥他の向精神薬の併用、⑦処方医療機関が診療所か病院か、を候補とした。これら予測因子と継続使用との関連は、BZDの処方開始月を基点とし、3か月もしくは1年以上処方がなかった場合をアウトカム（最後の処方月で打ち切り）としたCox比例ハザードモデルを用いて検討した。

【結果】JMDCに登録された約300万人のうち、84,412人が本研究の対象者条件に該当した。対象者の88%が非精神科医からBZDの処方を受けていた。また、24%が他の向精神薬を併用していた。

3ヶ月に1回の処方（Continuous use）を基準として評価した場合、打ち切りは16,813人（20%）であり、そのうち8,250人が観察期間終了によるものであった。このとき、使用継続割合は3ヶ月後で36%、1年後で15%、8年後で5%であった。一方、1年に1回の処方（Occasional use）を基準とした場合は、打ち切りは39,803人（47%）であり、そのうち20,721人が観察期間終了によるものだった。使用継続割合は、3ヶ月後で59%、1年後で40%、8年後で20%であった。

候補予測因子のうち、種々の解析で一貫して継続使用と有意な関連を認めたものは、患者側の要因では65歳以上、精神疾患の罹患、向精神薬の併用であった。BZDの処方については、高用量の処方、睡眠薬としての使用、定期使用、半減期が中期・長期であることが継続使用と関連した。加えて、処方医が精神科医であること、診療所での処方も継続使用と有意な関連を示した。

【考察】本研究は、新たにBZDを処方された患者を対象に、その継続割合や予測因子を大規模集団の長期追跡から明らかにした初めての研究である。本研究の成果は、臨床現場や医療政策の策定において、BZDの適正使用を推進するための知見になるとともに、BZDへの依存を過度に心配する患者と医療者とがコンコーダンスを築く上でも有用な情報となる。本研究において75歳以上の患者が含まれていないこと、継続使用者の臨床情報が加味されていないことなどの研究の限界については、今後の検討課題である。

（論文審査の結果の要旨）

【背景】新たにベンゾジアゼピン系薬剤（BZD）を処方された患者がBZDの服薬を継続する割合とその予測因子に関して、一致した見解は得られていない。

【方法】健康保険組合由来の診療報酬明細書（レセプト）のデータベースを用いた過去起点コホート研究を実施した。対象は新たにBZDを処方された者で、BZDの継続使用は2つの基準で評価した。一つは、3か月に1回以上BZD処方があることとし、もう一つは、1年に1回以上BZD処方があることとした。これらをKaplan-Meier生存曲線で示した。予測因子は①年齢、②性別、③処方医が精神科医か否か、④精神疾患の有無、⑤BZDの投与量、投与目的（睡眠薬か抗不安薬か）、半減期、処方頻度（定期使用か屯用か）、⑥他の向精神薬の併用、⑦処方医療機関が診療所か病院か、を候補とし、Cox比例ハザードモデルを用いて検討した。

【結果】データベースに登録された約300万人のうち、対象者は84412人だった。3ヵ月に1回以上処方が継続された割合は、1年後15%、8年後5%だった。1年間に1回以上処方が継続された割合は、1年後40%、8年後20%だった。予測因子は、65歳以上、処方医が精神科医、精神疾患あり、高用量、睡眠薬、中期・長期の半減期、定期使用、向精神薬併用あり、診療所通院だった。

【考察】BZDの初回処方に当たって臨床家は、今回の研究で明らかになった継続割合とその予測因子を踏まえることによってより適切な臨床判断をすることが期待される。

以上の研究は、BZDの継続使用割合とその予測因子を明らかにし、今後の向精神薬処方の改善に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成28年4月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公表可能日　　年　　月　　日