

さらに、男女別に多剤併用率を検証したところ、男性では 632 名中、単剤投与が 499 名 (79.0%)、2 剤併用が 117 名 (18.5%)、3 剤以上併用が 16 名 (2.5%) であったのに対して、女性では 824 名中、それぞれ 640 名 (77.7%)、167 名 (20.3%)、17 名 (2.1%) であり、男女間に統計学的に有意な差はみられなかった (U-検定,  $p=0.599$ )。

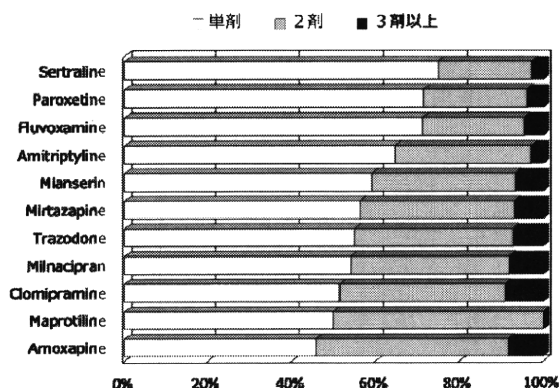


図4 抗うつ薬の多剤併用の実態  
—抗うつ薬間の比較—

年齢階級別に多剤併用率を検討したところ、10代では 12 名中単剤投与が 10 名 (83.3%)、2 剤併用が 2 名 (16.7%)、3 剤以上併用が 0 名 (0%)、20代では 131 名中それぞれ 110 名 (84.0%)、19 名 (14.5%)、2 名 (1.5%)、30代では 293 名中それぞれ 234 名 (79.9%)、54 名 (18.4%)、5 名 (1.7%)、40代では 291 名中それぞれ 209 名 (71.8%)、71 名 (24.4%)、11 名 (3.8%)、50代では 196 名中それぞれ 152 名 (77.6%)、40 名 (20.4%)、4 名 (2.0%)、60代では 204 名中それぞれ 154 名 (75.5%)、42 名 (20.6%)、8 名 (3.9%)、70代では 175 名中それぞれ 138 名 (78.9%)、36 名 (20.6%)、1 名 (0.6%)、80代以上では 154 名中それぞれ 132 名 (85.7%)、20 名 (13.0%)、2 名 (1.3%) であった。全体的な状況としては、40代の単剤投与率がやや低く、10~20代、および 80代以上の単剤投与率がやや高い傾向が見て取れた (図 5)。

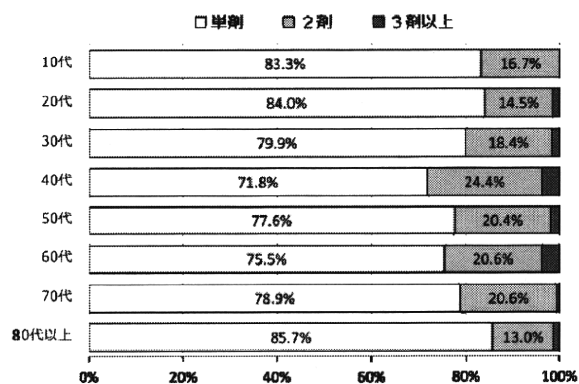


図5 抗うつ薬の多剤併用の実態  
—年齢階級別比較—

抗うつ薬の多剤併用の組み合わせを詳細に見てゆくと、2 剤併用の行われていた 284 名の約 7 分の 3 に相当する 121 名は trazodone を含む組み合わせで治療されており、trazodone と組み合わせられた抗うつ薬の内訳は三環系抗うつ薬が 19 名、四環系抗うつ薬が 11 名、SSRI が 61 名、SNRI (milnacipran) が 21 名、NaSSA (mirtazapine) が 9 名であった。Trazodone と SSRI の併用が行われていた 61 名の使用されていた SSRI の内訳をさらに見てゆくと、sertraline が 23 名、fluvoxamine が 19 名、paroxetine が 19 名であった。

新規抗うつ薬同士の 2 剤併用は 44 名で行われており、その内訳は SSRI 同士の併用が 13 名、SSRI と SNRI の併用が 16 名、SSRI と NaSSA の併用が 15 名であった。

新規抗うつ薬と従来型抗うつ薬の 2 剤併用は 102 名で行われており、その内訳は sertraline と従来型抗うつ薬の組み合わせが 27 名、fluvoxamine と従来型抗うつ薬の組み合わせが 28 名、paroxetine と従来型抗うつ薬の組み合わせが 20 名、milnacipran と従来型抗うつ薬の組み合わせが 19 名、mirtazapine と従来型抗うつ薬の組み合わせが 8 名であった。

従来型抗うつ薬同士の 2 剤併用、すなわち三環系抗うつ薬か四環系抗うつ薬が 2 剤含まれる組み合わせの併用は 17 名で行われており、このうち三環系抗うつ薬同士が 5 名、四環系

抗うつ薬同士が2名、三環系抗うつ薬と四環系抗うつ薬同士の組み合わせは10名で行われていた。

四環系抗うつ薬の中でも、睡眠薬の代用薬として使用されることが比較的多い mianserin を含む2剤併用は51名で行われていた。そのうち4名は trazodone との併用であり、残りは三環系抗うつ薬との組み合わせが5名、mianserin 以外の四環系抗うつ薬との組み合わせが2名、SSRI との併用が35名、SNRI との組み合わせが5名で行われていた。

3種類の抗うつ薬の併用は32名で行われていたが、22名は trazodone を含む組み合わせが行われ、trazodone 以外に新規抗うつ薬2種類が処方されていた者が9名、従来型抗うつ薬2種類が処方されていた者が2名であり、残りは新規抗うつ薬と従来型抗うつ薬が1種類ずつ処方されていた。残りの10名のうち、2種類の従来型抗うつ薬と1種類の新規抗うつ薬の併用が3名で、1種類の従来型抗うつ薬と2種類の新規抗うつ薬の併用が6名で行われ、残り1名では3種類の新規抗うつ薬の併用が行われていた。

4種類の抗うつ薬併用を受けていた者は1名のみであったが、この患者では amoxapine, mianserin, paroxetine, trazodone が使用されていた。

#### 4) 抗うつ薬の投与量

全対象患者1,456名のIMIに換算した抗うつ薬投与量の分布を図6に示した。IMI換算で50mg/日未満の患者は454名(31.2%)、50~99mg/日の患者は426名(29.3%)、100~149mg/日の患者は212名(14.6%)、150~199mg/日の患者は240名(16.5%)、200mg/日以上は124名(8.5%)であり、平均投与量(±標準偏差)は93.2±75.3mg/日であった。

続いて、IMI換算投与量の分布を入院患者と外来患者に分けて集計したところ、入院患者では50mg/日未満、50~99mg/日、100~149mg/日、150~199mg/日、そして200mg/日以上の患者がそれ

ぞれ44名(30.1%)、43名(29.5%)、26名(17.8%)、23名(15.8%)、10名(6.8%)であり、同じく外来患者ではそれぞれ410名(31.3%)、383名(29.2%)、186名(14.2%)、217名(16.6%)、114名(8.7%)であった。また、IMI換算の平均投与量について検討したところ、入院患者では93.5±66.0mg/日、外来患者では93.2±75.3mg/日であり、統計学的に有意な差はみられなかった(U検定、 $p=0.546$ ; 図7)。

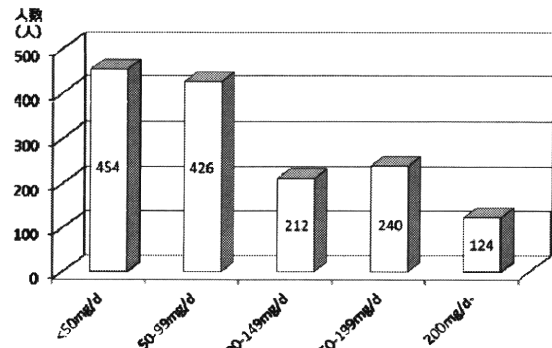


図6 Imipramine換算抗うつ薬投与量の分布 (n=1,456)

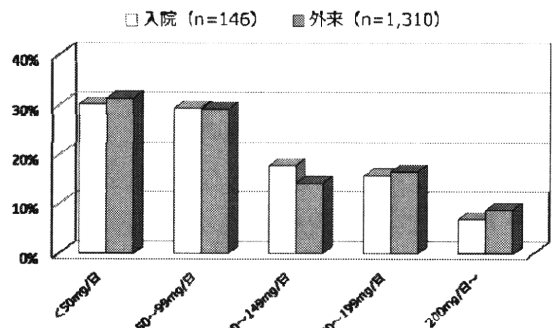


図7 Imipramine換算抗うつ薬投与量の分布  
—入院患者と外来患者の比較—

## D. 考察

### 1) 本研究の特色

これまでのわが国では、向精神薬の多剤併用の問題について論じられる場合にはもっぱら抗精神病薬同士の多剤併用についてのみ論じられ、抗うつ薬同士の多剤併用について論じられることは少なかったように思われる。その背景には、抗精神病薬の大量投与を行っても致死的な有害事象が比較的起こりにくいのに対して、

三環系抗うつ薬を大量投与した場合には心電図異常をはじめとした重篤な有害事象が出現するために、多剤併用を行うとしてもおのずと限界があったことや、これまでのわが国で実施された処方調査の大半が入院患者を対象としていたため、相対的に入院患者数が少ない気分障害患者を対象とした調査を実施しにくかったことなどが関与しているものと思われる。

今回の報告は対象施設数こそ3ヶ所と比較的少ないものの、入院患者のみならず、対象施設の外来患者をすべて含んでおり、しかも、通院間隔の長い患者が漏れにくくなる手法が採用されているというバイアスを回避する手続きが踏まれているという特徴を有する貴重なデータと考えられる。

## 2) 多剤併用率—国内先行研究との比較 (表6)

本調査の結果、1種類以上の抗うつ薬が投与されている患者のうち、21.8%において2種類以上の抗うつ薬同士の併用が行われていることが示された。

わが国では2000年以降に抗うつ薬に関する多施設共同処方調査が3つ報告されている。

富田ら<sup>4)</sup>は2002年9月に慶應義塾大学とその関連施設である精神科病院、総合病院精神科、精神科クリニックで治療を受けている入院患者と外来患者を対象とした処方調査を実施した。この調査の対象患者のうち、1,110名は気分障害患者であったが、竹内らがこれら1,110名の処方実態について報告を行っている<sup>5)</sup>。この調査は調査地域が関東に限定されているものの、規模が大きく、大学病院からクリニックまで、入院患者から外来患者まで多様な患者を含んでおり、わが国の抗うつ薬を服用している気分障害患者の処方状況を概ね反映できていると考えられ、抗うつ薬の処方を受けていた気分障害患者の35.9%で抗うつ薬の多剤併用が行われていたことが示された。

藤井ら<sup>6)</sup>はREAP (Research on East Asian Psychotropic Prescription Pattern) と呼ばれる日本、

韓国、中国、台湾、シンガポールの5ヶ国の抗うつ薬の処方実態に関する国際共同研究<sup>7)</sup>を行っているが、このうちわが国に関するデータのみについても報告が行われている。REAPに登録されていた日本人の抗うつ薬服用者は609名であったが、このうち19.0%で抗うつ薬の多剤併用が行われていた。この値は竹内らの報告と比較してやや低いが、REAPに登録されていた日本人患者のうちの80%以上を大学病院で治療を受けていた患者であったことに注意を要する。

竹島ら<sup>8)</sup>は2006年2月に全国47都道府県より概ね人口比を反映して抽出された外来患者3,674名分の診療報酬明細書(レセプト)に基づく実証的医療政策研究を実施したが、この研究において作成されたデータベースに基づく処方実態の解析結果が既に別途報告されている<sup>9)</sup>。この報告では、いわゆる「レセプト病名」を完全には排除できていないという問題はあるものの、病院からクリニックまでに至る気分障害の外来患者が対象に含まれているので、竹内らの調査と同様に、概ねわが国の抗うつ薬を服用している気分障害患者の処方状況を代表していると考えられ、抗うつ薬処方を受けていた気分障害患者307名の34.9%が多剤併用を受けていたことが示された。

これらの3つの先行研究の結果を総合すると、2000年以降のわが国では大学病院のような特殊な診療体制を敷いている施設では、抗うつ薬投与を受けている患者の約20%、通常の精神科医療施設では抗うつ薬投与を受けている患者の約3分の1が抗うつ薬同士の併用投与を受けていると推測してもよいように思われる。

ところで、今回の調査結果における抗うつ薬の多剤併用率は21.8%であった。今回の調査対象は東京、および福岡県にある3ヶ所の私立精神科病院で治療を受けている1,456名であり、患者数はともかく、施設数が少なかったものの、対象患者は竹内ら<sup>5)</sup>や竹島ら<sup>9)</sup>の調査と背景因子が類似しているものと考えられるので、当然

に多剤併用率は3分の1前後になると予想されていた。しかしながら、実際の多剤併用率は大学病院を中心に対象患者を抽出した REAP とぼ等しい値となった。このような差が見られた原因としては、まず先行研究と今回の調査の対象患者の年齢分布に差が見られたのではないかという可能性が考えられる。しかしながら、図3に示した通り、今回の対象患者はどの年齢層を見ても、多剤併用率は30%以下であり、たとえ対象患者の年齢分布に相違があったとしても、全体の多剤併用率に重大な影響があったとは考えにくいように思われる。もう1つ考えられる要因としては、今回調査対象となった3施設がいずれも精神科薬物療法研究会(PCP研究会)に属する施設であったことがあげられる。PCP研究会は精神科病院における統合失調症薬物療法の適正化を目標とした精神科病院に勤務する薬剤師によって結成された組織であるが<sup>10)</sup>、このような体制にある施設では、抗うつ薬の処方に対しても深い関心を示すものと考えられるので、多剤併用が少なくなった可能性は十分に考えられるところである。

表6 先行研究との比較

報告者	報告年	患者数	調査施設・データソース	多剤併用率
竹内ら <sup>9)</sup>	2004	1,110	大学病院関連施設	35.9%
藤井ら <sup>9)</sup>	2005	609	大学病院など	19.0%
補垣ら <sup>9)</sup>	2007	307	公費負担者のレセプト	34.9%
今回の調査	2011	1,456	私立精神科病院	21.8%

### 3) 薬剤別の多剤併用率について

多剤併用率を抗うつ薬別にみたところ、SSRI、すなわち sertraline, paroxetine, fluvoxamine の多剤併用率が30%未満であったのに対して、NaSSAである mirtazapine と SNRI である milnacipran, そして trazodone と mianserin はいずれも多剤併用率が30%以上であった。

これらのうち、trazodone と mianserin は鎮静薬、あるいは睡眠薬の代用薬として使用すること

が普及しているので、この結果、多剤併用率が高くなった可能性が考えられる。実際、2剤併用が行われていた患者284名の59.2%に相当する168名が trazodone と mianserin のいずれか、あるいは双方を投与されていた。

また、mirtazapine についてもわが国に上市されたのは2009年9月だったので、調査時点では発売開始から7ヶ月しか経過しておらず、多くの精神科医が mirtazapine の使用に習熟していなかった結果として、単剤投与率が低くなった可能性があるし、セロトニン関連の有害事象を回避するために mirtazapine と SSRI、あるいは SNRI の併用が試みられていた<sup>11)</sup>可能性も考えられる。

一方、上市より約10年が経過した milnacipran の単剤投与率が低かったことについては説明がやや困難である。ただし、外来患者における SSRI の処方率(56.3%)が入院患者のそれ(41.1%)より15%以上高いのに対して、SNRI については外来患者(9.6%)より入院患者(15.1%)の処方率の方が約1.5倍多くなっていることに注目すべきと思われる(表5)。このことは気分障害の治療において、first-line の治療として SSRI を試みて、無効であった場合に second-line の治療として SNRI による入院治療が行われる傾向があることを示唆している可能性があるからである。

いずれにせよ、この問題については今回のような cross-sectional な処方データではなく、longitudinal な薬歴データを使用して検討を行うべきであろう。

### 4) IMI 換算抗うつ薬投与量について

うつ病治療の主役が三環系、および四環系抗うつ薬であった時代には、2種類の抗うつ薬をそれぞれ単剤で IMI 換算 150mg/日以上を使用しても十分な反応を示さなかった場合のことを『治療抵抗性うつ病』と呼んでいた<sup>12)</sup>。今回、処方されている抗うつ薬を全て IMI に換算して、1日投与量の分布を検討したところ、50mg/日未

満、および 50~99mg/日、100mg/日以上 of 患者がそれぞれ 3 分の 1 程度ずつを占め、中でも 150~199mg/日の者が 16.5% (240 名)、200mg/日以上 of 者が 8.5% (124 名) となっていた。すなわち、十分とされる量以上の抗うつ薬が投与されている患者が少なくないことが示された。

#### 5) 入院患者と外来患者の比較

入院患者は外来患者と比較して精神症状が重症と考えられるので、入院患者は外来患者よりも全体に抗精神病薬の投与量が多いと考えられ、また多剤併用も多くなると予測できる。

例えば、2008 年版 TMAP アルゴリズム<sup>13)</sup>では、2 種類の抗うつ薬に十分な反応を示さなかった場合には、①SSRI と mirtazapine の併用、②SNRI と mirtazapine の併用、③SSRI と三環系抗うつ薬の併用などをはじめとする抗うつ薬同士の併用が許容されているし、SSRI に十分反応しなかった患者に mianserin<sup>14, 15)</sup>、desipramine<sup>16)</sup> の併用を行った方が良好な治療成績が得られることがいくつかの臨床試験によって示唆されているので、アルゴリズムやエビデンスに基づいて、精神科医が処方内容を決めるのであれば、当然に入院患者の多剤併用率の方が高くなると類推される。

しかしながら、今回の調査結果を見る限りでは、入院患者と外来患者の間には抗うつ薬の多剤併用率についても、投与量についても統計学的に有意な違いは見いだされなかった。このような現象が見られた容認についても、longitudinal な処方データを利用して十分な検討を行う必要があるであろう。

#### 6) 処方実態—海外との比較

今回の調査結果を、欧米でおよび東アジアで行われた合計 6 つの処方調査と比較してみた。

##### ① 欧米との比較

McManus ら<sup>17)</sup>は豪州の 1996 年における行政

データベースに基づいて、SSRI から他の抗うつ薬への切り替えではなくて、SSRI に三環系抗うつ薬 (以下、TCA) の付加治療が行われる頻度について調査を行い、その結果 SSRI が処方されていた患者 55,271 名のうち、5.0%に相当する 2,773 名で SSRI と TCA の併用が行われていたと報告した。

Percudani ら<sup>18)</sup>はイタリアのロンバルディア地方の 2001 年の行政データベースに基づく population-base の抗うつ薬処方調査を実施した。2001 年中に抗うつ薬の処方を受けたものは男性 126,599 名、女性 277,639 名の合計 404,238 名であったが、男性の 11.8%、女性の 12.8%が 2 つ以上の異なる化学クラスの抗うつ薬の併用を受けていた。厳密にいうと、この調査の方法では SSRI 同士とか TCA 同士といったような、同じカテゴリー内の薬剤の併用投与を検出できないが、海外ではそのような処方が行われる率は低いと推測されるので、この値を当時のイタリアにおける抗うつ薬の多剤併用率の近似値とみなして問題はないと思われる。

Thommasen ら<sup>18)</sup>はカナダのブリティッシュ・コロンビア州の辺境地域である Bella Colla Valley における抑うつ・不安関連疾患と抗うつ薬処方の実態を検証するためのカルテ調査を 2001 年に実施した。対象患者のうち、抑うつ・不安関連疾患に罹患し、抗うつ薬が処方されていた患者は 136 名存在したが、彼らが服用していた抗うつ薬はのべ 181 種類であった。この調査報告論文には 3 剤以上の多剤併用を受けていた患者数に関する記載は見られなかったものの、そのように極端な処方を受けている患者は少ないものと推測されるので、Bella Colla Valley における抗うつ薬の多剤併用率は 4 分の 1 程度と考えて問題はないと思われる。

2002 年の De la Gandara ら<sup>19)</sup>の報告によると、スペインでは抗うつ薬投与患者の 4.5%で抗うつ薬の多剤併用がなされていることが示されている。

これらを総合すると、今回の調査で得られた21.8%という多剤併用率は欧米と比較してやや高い部類に属するが、突出して多いわけではないと考えられる。

## ② 東アジアとの比較

先に述べた REAP<sup>7)</sup>では2003年から2004年の中国、韓国、台湾、シンガポールにおける抗うつ薬の多剤併用の程度を把握できる。

REAPは国ごとに診断や入院・外来、精神科病院・一般病院の内訳が大きく異なっているため、単純に比較することは必ずしも適切ではないと思われるが、多剤併用率はシンガポールが3.4%で最も少なく、以下、台湾(3.6%)、中国(11.9%)、日本(19.0%)、韓国(24.9%)の順に多くなっていることが示された(表7)。

陳(Chen)ら<sup>20)</sup>は2005年から2008年の毎年6月1日の時点で上海交通大学医学部精神衛生センターに入院していた患者のべ3370名を対象に向精神薬に関する処方調査を行ったが、この調査結果を参照すると、上海における抗うつ薬の使用状況を把握することができる。陳らの報告より抗うつ薬の併用状況、および抗うつ薬ごとの使用状況に関するデータを抜き出して比較を行った。まず、併用状況に関しては、上海では大まかな流れとしては多剤併用率が高くなる傾向があるとされているが、最も多剤併用率の高かった2007年のみは今回の研究と有意な差はないものの、残る2005年、2006年、2008年については明らかに多剤併用率が低い様子が見て取れる(表8)。

すなわち、表7と表8を総合すると、今回得られた多剤併用率(21.8%)は概ね韓国と同程度であるが、中国、台湾、シンガポールより明らかに高いように考えられた。

次にそれぞれの抗うつ薬の使用状況について陳ら<sup>20)</sup>の報告における記載に基づいて比較・検討してみた(表9)。陳らの調査では、それぞれの抗うつ薬が処方されている患者数は必ずしも多くはなかったが、陳らの調査の方が従来型抗うつ

薬の使用頻度と投与量がやや印象がある反面、新規抗うつ薬投与量は概ね等しかった。ただし、表8で示したように、わが国では抗うつ薬同士の併用が中国より多い可能性があるため、1人あたりの抗うつ薬投与量としては、わが国の方が高い可能性があると思われる。

表7 東アジア5ヶ国における処方調査  
—REAP—

国・地域	対象患者数	施設数	気分障害	精神科院	入院	多剤併用率
中国	537	5	56.2%	23.7%	48.2%	11.9%
韓国	293	4	80.2%	3.8%	9.9%	24.9%
シンガポール	72	1	27.8%	100.0%	100.0%	3.4%
台湾	387	3	58.7%	51.7%	48.3%	3.6%
日本	609	7	63.4%	15.6%	18.9%	9.0%

REAP: Research on East Asian Psychotropic Prescription Pattern  
文献<sup>7)</sup>を一部改変して引用

表8 海外における先行研究との比較—多剤併用について

報告者	報告年	調査年	患者数	多剤併用者 (多剤併用率)
陳ら <sup>20)</sup>	2009	2005	91	3 (3.3%)
		2006	103	6 (5.8%)
		2007	172	26 (15.1%)
		2008	149	10 (6.7%)
今回の調査	2011	2010	146	26 (17.8%)

表9 海外における先行研究との比較—多剤併用について

	今回の調査 (n=146)	既往 <sup>29)</sup>			
		2005 (n=91)	2006 (n=103)	2007 (n=172)	2008 (n=149)
<b>Trazodone</b>					
投与患者数	320	処方なし	6	14	16
平均投与量±標準偏差	61.5±46.2	—	62.5±30.62	50.0±17.0	62.5±22.4
<b>Sertraline</b>					
投与患者数	21	35	25	49	50
平均投与量±標準偏差	63.4±27.4	72.1±37.3	67.0±30.4	71.4±30.6	70.0±28.6
<b>Fluvoxamine</b>					
投与患者数	25	1	2	4	5
平均投与量±標準偏差	95.0±56.4	50	100.0±70.7	75.0±28.9	100.0±86.6
<b>Paroxetine</b>					
投与患者数	16	28	19	34	25
平均投与量±標準偏差	24.4±11.1	24.3±7.4	28.4±12.6	23.8±10.7	24.0±9.6
<b>Mirtazapine</b>					
投与患者数	12	処方なし	3	13	8
平均投与量±標準偏差	25.6±8.1	—	25.0±8.7	28.9±11.4	26.3±6.9
<b>Clomipramine</b>					
投与患者数	2	3	11	11	4
平均投与量±標準偏差	90.0±84.9	150.0±86.6	115.9±64.5	106.8±63.3	125.0±50.0
<b>Maprotiline</b>					
投与患者数	処方なし	1	3	3	1
平均投与量±標準偏差	—	75.0	66.7±28.9	33.3±14.3	50.0

注：日中とも上市されていた薬剤のみを掲載

## E. 結論

- 3ヶ所の私立精神科病院の薬剤部に保管されていた薬歴データを利用して、2010年3月31日の時点で何らかの抗うつ薬が処方されていた146名の入院患者と1,310名の外来患者を対象とした抗うつ薬の処方調査を行った。
- 17種類の抗うつ剤のうち、trazodoneの処方率が最も高く、3種類のSSRIがこれに次いだ。
- 今回の調査における抗うつ薬の多剤併用率は21.8%であり、わが国で過去に実施された大規模調査における値(34.9~35.9%)より明らかに低かった。
- 薬剤別にみてゆくと、SSRIと比較して、milnacipranやtrazodone, mianserin, mirtazapineの単剤投与率は明らかに低かった。これらの単剤投与率が低かった理由としては、trazodone, mianserinについては鎮静薬・睡眠薬の代用薬として使用することが普及しているため、mirtazapineについては上市後間も

なかったため、milnacipranについてはSSRIが無効であった場合の第2選択薬として使用されることが多かったためと推測された。

- 入院患者と外来患者を比較した場合、抗うつ薬の併用剤数に関しても、IMI換算の投与量に関しても両者の間に統計学的に有意な差はみられなかった。
- 海外における処方調査と比較すると、今回の調査で得られた多剤併用率は突出して高いとまでは言えないが、欧米と比較しても、韓国を除く東アジア諸国と比較しても多剤併用が多い傾向が認められた。

## F. 参考文献

- 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課 保健統計室：平成20年(2008)患者調査の概況。  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/08/index.html>
- 稲垣 中, 稲田俊也: 2006年版向精神薬等価換算. 臨床精神薬理 9: 1443-1447, 2006.
- 「臨床精神薬理」編集委員会(監修): 精神神経病用薬一覧 2010年版. 星和書店, 東京, 2010.
- 富田真幸, 稲垣 中, 高野晴成ほか: 非定型抗精神病薬の普及度と適応に関する研究. 厚生労働省精神・神経研究委託費 統合失調症の治療及びリハビリテーションのガイドライン作成とその実証的研究 総括研究報告書(主任研究者 浦田重治郎), 49-58, 2004.
- 竹内啓善, 菊地俊暁, 富田真幸ほか: 気分障害圏患者を対象とした大規模多施設処方調査. 第14回日本臨床精神神経薬理学会, 神戸, 2004年9月29日~10月1日.
- 藤井千太, 金子奈穂子, 橘川博江ほか: 日本における抗うつ薬処方の現状: アジア5カ国における国際共同処方調査. 日社精医誌 14: 30-35, 2005.

- 7) 田中真理子, 永井 宏, 内田直樹ほか: 東アジアにおける抗うつ薬処方現状: アジア5ヵ国・地域における国際共同処方調査より. 臨床精神薬理 10: 131-146, 2007.
- 8) 竹島 正, 稲垣 中, 中川敦夫ほか: 通院医療費公費負担における処方の実態. 平成17年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)・自立支援医療の給付のあり方に関する研究 分担研究 精神通院公費負担制度の給付実態, および自立支援医療における重度かつ継続の範囲と再認定の要件に関する研究 研究協力報告書: 65-72, 2006.
- 9) 稲垣 中, 中川敦夫, 山口洋介ほか: わが国の外来気分障害患者における新規抗うつ薬の処方実態. 第103回日本精神神経学会, 高知, 平成19年5月17~19日
- 10) 吉尾 隆, 宇野準二, 中川将人ほか: 国内における入院中の統合失調症患者の薬物療法に関する処方研究2006. 臨床精神薬理 13: 1535-1545, 2010.
- 11) Sadock BJ, Sadock VA (編著), 山田和男, 黒木俊秀, 神庭重信 (監訳): 精神科薬物ハンドブック 向精神薬療法の基礎と実際 第4版. 医学書院MYW, 東京, 2007.
- 12) 本橋伸高: 難治性うつ病の背景と治療. 精神経誌, 99: 829-835, 1997.
- 13) Suehs B, Argo TR, Bendele SD, et al.: Texas medication algorithm project procedural manual: major depressive disorder algorithms. Texas, 2008.
- 14) Maes M, Libbrecht I, Van Hunsel F, et al.: Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. J Clin Psychopharmacol 19: 177-182, 1999.
- 15) Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, et al.: Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. Acta Psychiatr Scand 103: 66-72, 2001.
- 16) Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, et al.: Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. Biol Psychiatry 55: 296-300, 2004.
- 17) McManus P, Mant A, Mitchell P, et al.: Co-prescribing of SSRIs and TCAs in Australia: how often does it occur and who it doing it? Br J Clin Pharmacol 51: 93-98, 2001.
- 18) Thommasen HV, Baggaley E, Thommasen C, et al.: Prevalence of depression and prescription for antidepressants, Bella Valley, 2001. Can J Psychiatry 50: 346-352, 2005.
- 19) De la Gandara J, Aguera L, Rojo JE, et al.: Use of antidepressant combinations: which, when and why? Results of a Spanish survey. Acta Psychiatr Scand 112 (suppl. 428): 32-35, 2005.
- 20) Chen J, Wang Z-C, Wang M: Four-year follow-up study of changes in prescription of antidepressants for inpatients with psychosis. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science) 29: 1205-1209, 2009.



平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究

分担研究報告書

診療録データ等を用いた向精神薬処方に関する実態調査研究

(2) 抗不安薬・睡眠薬の処方実態

研究分担者	稲垣 中*	(慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科)
	中川 敦夫	(独立行政法人国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター臨床研究支援室)
	吉尾 隆	(東邦大学薬学部医療薬学教育センター)
研究協力者	野崎 昭子	(財団法人精神医学研究所附属東京武蔵野病院)
	山本 暢朋	(財団法人神経研究所附属晴和病院)
	稲田 俊也	(財団法人神経研究所附属晴和病院)

\* 執筆担当者

研究要旨

【目的】これまでのわが国では抗不安薬・睡眠薬の処方実態については必ずしも十分に検討されてはこなかった。本研究では3ヶ所の私立精神科病院で管理されていた薬歴に関する電子データを利用して、わが国における抗うつ薬の処方実態を調査した。

【方法】2010年3月31日の時点で日本の3ヶ所の私立精神科病院において抗不安薬・睡眠薬を処方されていた全患者3,257名の性別、年齢、処方されている抗不安薬・睡眠薬の種類と量を調査した。診断に関するデータは収集されなかった。

【結果】対象患者の性別は男性が1,611名、女性が1,646名であり、外来患者が2,534名、入院患者が723名を占めた。平均年齢±標準偏差は53.8±17.2歳であった。全43種類の抗不安薬・睡眠薬のうち、処方率が最も高かったのはflunitrazepamであり、nitrazepam, brotizolam, zolpidem, zopiclone, lorazepamまでが処方率10%以上であった。年齢階級別に使用される薬剤をみると、75歳以上の後期高齢者はそれ以外の者に比べて超短時間型睡眠薬の処方率が高く、中間型睡眠薬の処方率が低かった。また、入院・外来の別と使用される薬剤の関連を検討したところ、外来患者と比較して入院患者では中間型睡眠薬、長時間型睡眠薬、バルビツレートの処方率が有意に高かった。また、抗不安薬・睡眠薬の併用状況について検討したところ、単剤投与が行われていた患者は1,661名(51.0%)にとどまり、3剤以上併用されていた患者が19.8%存在した。Diazepamに換算した抗不安薬・睡眠薬投与量の最頻値は5~9.9mg/日、中央値は10mg/日、平均投与量は15.7±15.5mg/日であり、後期高齢者の平均投与量(9.0mg/日)は65歳未満の若年者(17.1mg/日)の約半量であった。

【考察】一般に、高齢者では筋弛緩作用を懸念して、抗不安薬・睡眠薬の投与量は可能な限り少量として、半減期の短い睡眠薬を使用することが推奨されているが、今回の調査で

は後期高齢者では全体に投与量が少なく、半減期の短い睡眠薬が使用されていた。

## A. 研究目的

厚生労働省によって実施された社会医療診療行為別調査によると、わが国では平成 21 年 6 月の 1 カ月間に 251,533 名の入院患者と 2,921,379 名の外来患者が何らかの精神障害のために加療されていることが示されている<sup>1)</sup>。精神障害者の多くは不安・焦燥や不眠などを呈しているために、抗不安薬や睡眠薬による対症療法を受けているが、これまでのわが国では抗不安薬・睡眠薬の処方実態に関する調査が十分に行われてこなかった。

今回、われわれは 3 ヶ所の入院施設を有する精神科医療機関の薬剤部に保管されていた電子媒体の薬歴データを利用して、抗不安薬・睡眠薬の処方実態に関する予備的調査を行った。

## B. 研究方法

### 1) 対象患者

東京都に存在する A 病院、B 病院と福岡県に存在する C 病院において、2010 年 3 月 31 日の時点で入院患者、あるいは外来患者として何らかの抗不安薬・睡眠薬が投与されていた全ての患者を研究対象とした。

### 2) 方法

研究協力施設の薬剤部に保管されていた電子媒体の薬歴データより、対象患者の①性別、②生年月日、③2010 年 3 月 31 日時点で投与されていた内服薬の内容に関するデータを抽出した。これらのうち、投与されている内服薬に関するデータは、かつて別の研究プロジェクトのために作成された『治療抵抗性実態調査システム』と呼ばれるソフトを利用して抽出を行った。

従来の処方調査では、ある特定の 1 日、あるいは特定の期間にその施設に入院していたか、あるいは外来受診した患者のみを対象とすること

が多かったが、この方法を採用すると 2 ヶ月に 1 回などといったように受診間隔の長い外来患者が調査対象から漏れやすくなるし、症状が悪化したために追加処方が行われた場合にどのように扱うかも判断が困難である。そこで、本研究では『治療抵抗性実態調査システム』に組み込まれた機能を利用して処方日のみに基づいてデータを抽出するのではなく、処方日と処方日数の双方を組み合わせて処方データを抽出した。

たとえば、図 1 の a) に示したケースは 2 月 28 日に外来患者として 56 日分の処方を受けているが、この時の処方は 3 月 31 日を越えて 4 月 25 日まで継続されていることになる。

図 1 の b) に示したケースは 3 月 10 日に 28 日分の処方を受け、症状の悪化などといった何らかの事情により 3 月 19 日に追加の処方を受けているが、この場合は 3 月 31 日には 3 月 10 日の処方と 3 月 19 日の処方をともに受けていることになる。『治療抵抗性実態調査システム』の機能を使用して処方データを抽出すると、このように処方日と処方日数の双方を組み合わせた処方の分析が可能となる。

ところで、臨床現場では予定された日より前に外来を受診して処方を受けたり、あるいは入院となったために見かけ上処方内容が重複したりする可能性がある。たとえば、図 1 の c) のケースでは 3 月 22 日に 14 日分の処方を受けたにもかかわらず、何らかの事情から受診を前倒して 3 月 31 日に処方を受けたため、3 月 31 日から 4 月 5 日に至る処方が重複している。本研究では、1 つ 1 つ処方内容を確認して明らかに処方が重複していると判断された場合には一方の処方を削除することとした。

現在のわが国では、抗不安薬と睡眠薬の区別は必ずしも明確ではない。たとえば、*etizolam* は抗不安薬と睡眠薬の双方に分類されているし、

抗不安薬を睡眠薬の代用として就寝時に処方することもまれではない。また、nitrazepam や phenobarbital のように睡眠薬と抗けいれん薬の双方に分類されている薬剤もあれば、clonazepam のように厳密にはわが国では抗けいれん薬としての適応しか取得していないものの、抗不安薬に準じて使用される薬剤も存在する。Tofisopam のようにベンゾジアゼピンの1種であるものの、わが国では「自律神経失調症、更年期障害・卵巣欠落症状、頭部・頸部損傷における自律神経症状」といった限られた適応しか承認されていない薬剤も存在する。そこで、本稿ではわが国において承認された適応の範囲とは無関係に、チエノジアゼピン、シクロピロロンを含めたベンゾジアゼピン作動薬、バルピツレート、抗不安薬、あるいは睡眠薬のいずれかに該当する薬剤を『抗不安薬・睡眠薬』とみなし、これらをさらに表1のように『抗不安薬』と『睡眠薬』に分類した。なお、わが国では phenobarbital, chlorpromazine, promethazine の合剤であるベゲタミン A とベゲタミン B が上市されているが、これらは便宜上 phenobarbital とみなすこととした。

本研究ではこれらの合計 43 種類の抗不安薬・睡眠薬ごとに処方人数と処方率に関するクロス集計を行うとともに、抗不安薬・睡眠薬別、あるいはさまざまなカテゴリー別の処方人数・処方率、そして抗不安薬・睡眠薬の併用パターンについて検討するとともに、稲垣・稲田の方法<sup>2)</sup>を用いて diazepam (以下、DZP と略) に換算した1日投与量も算出した。

なお、本研究では群間比較を行う際には統計ソフト IBM SPSS Statistics 18 を使用して、通常のクロス集計を行った。

本研究の実施に際しては、事前に慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科における研究倫理審査委員会の承認を得た。

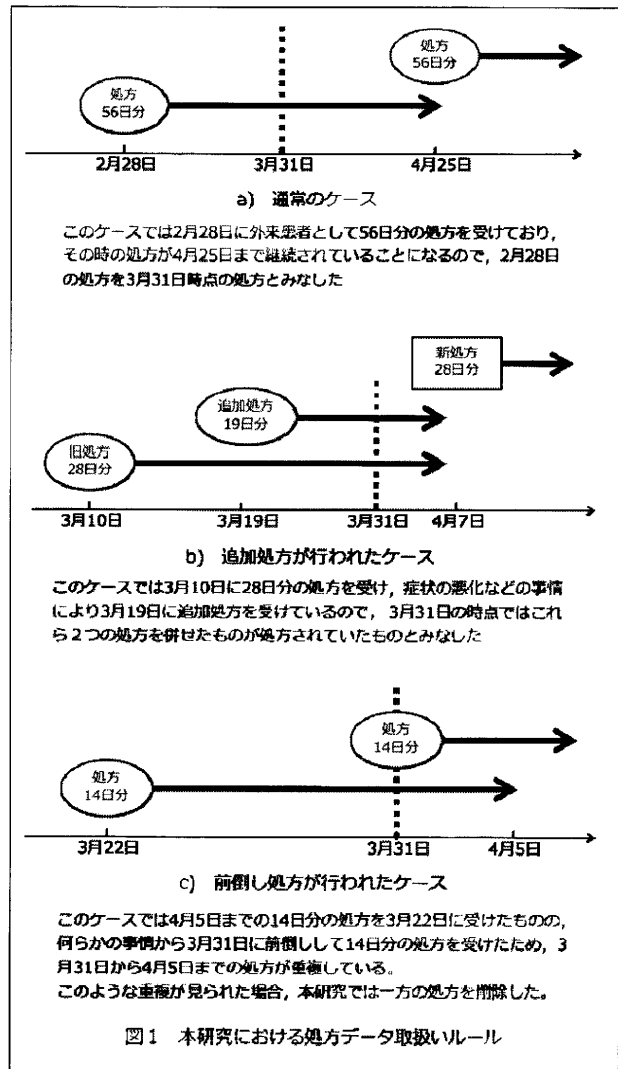


表1 わが国で使用できる抗不安薬・睡眠薬

抗不安薬		睡眠薬	
alprazolam	flutazolam	amobarbital <sup>*1)</sup>	flunitrazepam
bromazepam	flutoprazepam	barbital <sup>*1)</sup>	flurazepam
chlordiazepoxide	lofazepate	pentobarbital <sup>*1)</sup>	haloxazolam
clobazam <sup>*4)</sup>	lorazepam	phenobarbital <sup>*5)</sup>	lorazepam
clonazepam <sup>*1)</sup>	medazepam	Vegetamin A <sup>*6)</sup>	nimetazepam
clorazepate	mesazolam	Vegetamin B <sup>*6)</sup>	nitrazepam
clotiazepam	oxazolam	bromwaierylurea <sup>*7)</sup>	quazepam
cloxazolam	prazepam	chloral hydrate <sup>*7)</sup>	rilmazafone <sup>*2)</sup>
diazepam	tandospirone <sup>*3)</sup>	triclofos <sup>*7)</sup>	triazolam
etizolam <sup>*2)</sup>	tofisopam <sup>*4)</sup>	brotizolam <sup>*2)</sup>	zolpidem <sup>*2)</sup>
fludiazepam		estazolam	zopiclone <sup>*2)</sup>

\*1) 抗けいれん薬としての適応のみ  
 \*2) 最終にはベンゾジアゼピンではないが、ベンゾジアゼピン作動薬である  
 \*3) アザピロン系抗不安薬。ベンゾジアゼピン作動薬ではない。  
 \*4) 自律神経失調症などへの適応のみ  
 \*5) バルピツレート  
 \*6) phenobarbital, chlorpromazine, promethazineの合剤  
 \*7) バルピツレート、非ベンゾジアゼピンの睡眠薬 (2010年3月31日現在)

## C. 結果

### 1) 対象患者の背景因子

対象患者は合計 3,257 名であり、このうち 1,584 名が A 病院, 1,243 名が B 病院, 430 名が C 病院で加療されていた。3,257 名の性別は男性が 1,611 名, 女性が 1,646 名であり, 入院患者が 723 名, 外来患者が 2,534 名を占めた。年齢に関するデータが欠落していた 7 名を除く対象患者の平均年齢 ( $\pm$ 標準偏差) は  $53.8 \pm 17.2$  歳であり, 施設ごとの年齢構成を見てみると, A 病院は相対的に若年者が多く, C 病院は相対的に高齢者が多い傾向があった (図 2)。

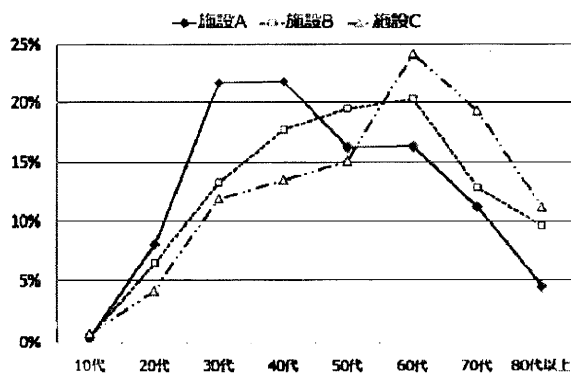


図2 対象患者の年齢分布

### 2) 使用されていた抗不安薬・睡眠薬の内訳

表 1 に示した 43 種類の抗不安薬・睡眠薬のうち, 34 種類が調査対象となった 3 施設で使用されていた。

その中では flunitrazepam が 856 名 (26.3%) に投与され, 最も処方率が高かった。これに次いで処方率が高かったのは, nitrazepam, brotizolam, zolpidem, zopiclone, lorazepam であり, それぞれ 650 名 (20.0%), 594 名 (18.2%), 502 名 (15.4%), 392 名 (12.0%), 356 名 (10.9%) に処方され, ここまでが処方率 10%以上であった。処方率第 7 位は clonazepam (324 名; 9.9%), 第 8 位は etizolam (323 名; 9.9%) であった。Phenobarbital (ベゲタミン A, ベゲタミン B) は 318 名 (9.8%) に処方され, 処方率第 9 位であった。第 10 位は

alprazolam (188 名; 5.8%), 第 11 位は loflazepate (176 名; 5.4%), 第 12 位は bromazepam (166 名; 5.1%) であり, これら以外はいずれも処方率が 5%未満であった (表 2)。

処方内訳をカテゴリー別にみると, 抗不安薬は 1,567 名 (48.1%), 睡眠薬は 2,614 名 (80.3%) で使用されていた。睡眠薬のうち, バルビツレートは 332 名 (10.2%) で使用され, その内訳は phenobarbital (ベゲタミン A, ベゲタミン B 含む) が 318 名, pentobarbital が 5 名, amobarbital が 15 名であった。Bromvalerylurea は 18 名で使用されていた。Zopiclone, zolpidem, brotizolam を含むベンゾジアゼピン系睡眠薬は 2,517 名で使用されていた。ベンゾジアゼピン系睡眠薬を半減期によって超短時間型 (zolpidem, triazolam, zopiclone), 短時間型 (brotizolam, rilmazafone, lormetazepam), 中間型 (estazolam, flunitrazepam, nitrazepam), 長時間型 (flurazepam, quazepam) の 4 つのカテゴリーに分類して, それぞれの処方人数を検討したところ, 超短時間型睡眠薬が 987 名 (30.3%), 短時間型睡眠薬が 721 名 (22.1%), 中間型睡眠薬が 1,489 名 (45.7%), 長時間型睡眠薬が 179 名 (5.5%) で使用されていた。

対象者を 64 歳以下の若年者 (2,315 名), 65 ~74 歳の高齢者 (512 名), 75 歳以上の後期高齢者 (423 名) の 3 群に分けて, 超短時間型, 短時間型, 中間型, 長時間型睡眠薬の処方率を検討したところ, 若年者と高齢者では超短時間型睡眠薬を使用している者がそれぞれ 28.5% (659 名), 30.4% (156 名) であったのに対し, 後期高齢者では 40.2% (170 名) と 10 ポイント以上多かった。短時間型睡眠薬に関しては若年者の処方率が 20.5% (475 名) であったのに対して, 高齢者と後期高齢者はそれぞれ 25.0% (128 名) と 27.9% (118 名) であり, 処方率が 4.5~7.4 ポイント高かった。中間型睡眠薬については, 若年者と高齢者では処方率がそれぞれ 48.9% (1,131 名), 47.9% (245 名) であったのに対して, 後期高齢者では 26.0% (110 名) と 20 ポイ

ント以上低かった。長時間型睡眠薬に関しては、若年者と高齢者では処方率がそれぞれ 5.8% (135 名), 6.8% (35 名) であったのに対して、後期高齢者では 2.1% (9 名) であった (表 3)。

表 2 各抗不安薬・睡眠薬の処方人数, 処方率, 投与量 (n=3,257)

薬剤名	処方人数 (人)	処方率 (%)	投与量(mg/日)			薬剤名	処方人数 (人)	処方率 (%)	投与量(mg/日)		
			平均	最小	最大				平均	最小	最大
Flunitrazepam	856	26.3%	1.93	0.5	14.0	Diazepam	99	3.0%	6.9	1	42
Nitrazepam	650	20.0%	9.00	2	70	Clotiazepam	91	2.8%	13.68	2.5	40.0
Brotizolam	594	18.2%	0.305	0.125	1.000	Rilmazafone	78	2.4%	1.73	0.5	6.0
Zolpidem	502	15.4%	7.76	2.5	70.0	Lormetazepam	63	1.9%	1.20	0.5	2.0
Zopiclone	392	12.0%	9.55	3.75	70.00	Tandospirone	56	1.7%	22.1	5	80
Lorazepam	356	10.9%	1.486	0.25	4.50	Flurazepam	48	1.5%	21.3	15	30
Clonazepam	324	9.9%	1.36	0.10	7.00	Cloxacolam	35	1.1%	3.3	1	12
Etizolam	323	9.9%	1.39	0.25	9.00	Bromvalerylurea	18	0.6%	0.42	0.1	0.5
Phenobarbital	318	9.8%				Amobarbital	15	0.5%	0.14	0.10	0.20
Phenobarbital	60	1.8%	75.1	10	180	Fludiazepam	12	0.4%	0.583	0.25	1.00
ベゲタミンA	132	4.1%	1.4*	1	4	Clobazam	9	0.3%	14.4	5	30
ベゲタミンB	140	4.3%	1.25*	0.5	4	Tofisopam	9	0.3%	105.6	50	150
Alprazolam	188	5.8%	1.03	0.2	3.6	Flutoprazepam	6	0.2%	3.0	2	6
Loflazepate	176	5.4%	1.50	0.5	8.0	Pentobarbital	5	0.2%	55.0	50	75
Bromazepam	166	5.1%	8.0	1	25	Nimetazepam	5	0.2%	4.6	3	5
Triazolam	155	4.8%	0.3234	0.125	1.750	Medazepam	3	0.1%	13.3	10	15
Quazepam	132	4.1%	17.73	7.5	30	Chlordiazepoxide	1	<0.1%	20	20	20
Estazolam	123	3.8%	2.03	0.5	4.0						

\*: 錠数で表示

表 3 年齢階級別睡眠薬処方率(1)

	超短時間型	短時間型	中間型	長時間型
64歳以下 (n=2,315)	659 (28.5%)	475 (20.5%)	1131 (48.9%)	135 (5.8%)
65~74歳 (n=512)	156 (30.4%)	128 (25.0%)	245 (47.9%)	35 (6.8%)
75歳以上 (n=423)	170 (40.2%)	118 (27.9%)	110 (26.0%)	9 (2.1%)

10 歳刻みの年齢階級別に超短時間型, 短時間型, 中間型, 長時間型睡眠薬の処方率を集計したものを表 4, 図 3, 図 4 に示した。まず, 超短時間型睡眠薬に関しては, 10 歳代から 70 歳代の処方率は 26.3~34.3% であったのに対して, 80 歳代, 90 歳代の処方率は 40% 以上であり, 80 歳以上にな

ると処方率が高くなる様子が見て取れた。短時間型睡眠薬についても同様の傾向が観察され, 10 歳代から 50 歳代までの処方率は 20% 前後, 60 歳代から 80 歳代までは 25% 前後であったのに対して, 90 歳代では 40% 以上で使用されていた。一方, 中間型睡眠薬については逆の傾向が観察され, 60 歳代までの患者では処方率が 35.3~66.6% であったのに対して, 80 歳代, 90 歳代ではそれぞれ 19.3%, 23.5% と明らかに少なかった。長時間型睡眠薬については全体の処方率が少なかったものの, 30 歳代から 70 歳代までの処方率が 4.3~7.1% であったのに対して, 80 歳代, 90 歳代の処方率はそれぞれ 1.0%, 2.9% であった。

バルビツレートに関しては, 若年者では 2315 名中 245 名 (10.6%), 高齢者では 512 名中 65 名 (12.6%) で処方されていたのに対して,

後期高齢者では423名中22名(5.2%)とやや処方率が低かった。10歳刻みの年齢階級別にみると、40歳代から60歳代にかけて処方率のピークがみられた(表4)。

表4 年齢階級別睡眠薬処方率(2)

	超短時間型	短時間型	中間型	長時間型	バルビツレート
10歳代 (n=15)	5 (33.3%)	3 (20.0%)	6 (66.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
20歳代 (n=224)	70 (31.3%)	42 (18.8%)	79 (35.3%)	8 (3.6%)	13 (5.8%)
30歳代 (n=560)	169 (30.2%)	121 (21.6%)	257 (45.9%)	32 (5.7%)	40 (7.1%)
40歳代 (n=623)	181 (29.1%)	126 (20.2%)	310 (49.8%)	35 (5.6%)	68 (10.9%)
50歳代 (n=563)	148 (26.3%)	115 (20.4%)	289 (51.3%)	40 (7.1%)	78 (13.9%)
60歳代 (n=614)	170 (27.7%)	141 (23.0%)	332 (54.1%)	43 (7.0%)	88 (14.3%)
70歳代 (n=420)	144 (34.3%)	105 (25.0%)	167 (39.8%)	18 (4.3%)	40 (9.5%)
80歳代 (n=197)	83 (42.1%)	54 (27.4%)	38 (19.3%)	2 (1.0%)	5 (2.5%)
90歳代 (n=34)	15 (44.1%)	14 (41.2%)	8 (23.5%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)

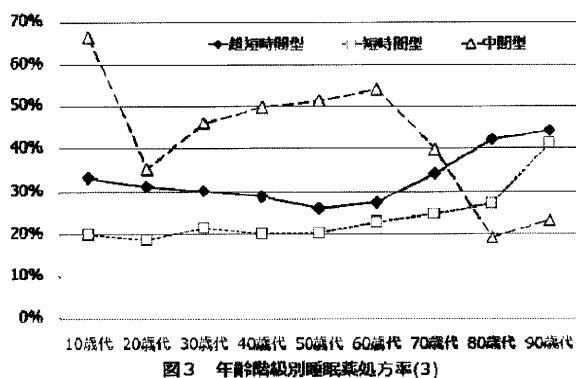


図3 年齢階級別睡眠薬処方率(3)

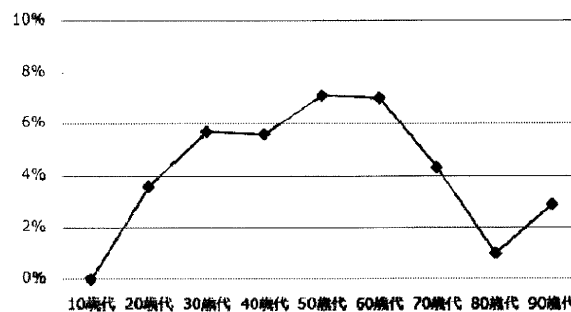


図4 年齢階級別睡眠薬処方率(4) —長時間型睡眠薬の処方率—

入院患者と外来患者に分けて、各抗不安薬、睡眠薬、あるいはカテゴリーごとに処方率を比較してみた。薬剤別にみると、上位5位までは順位の変動はないものの、処方率第6位の etizolam は外来患者の方が入院患者より処方率が9.4%高く、同様に alprazolam, loflazepate, bromazepam でも外来患者の処方率が入院患者よりもそれぞれ4.7%, 3.4%, 4.1%高かった一方で、flunitrazepam と nitrazepam については入院患者の方がそれぞれ6.4%, 3.9%多かった。(表5)

カテゴリー別にみると、中間型睡眠薬、長時間型睡眠薬とバルビツレートは入院患者の方がそれぞれ7.1%, 12.6%, 4.5%多かった(表6)。

表6 睡眠薬のカテゴリー別処方人数、処方率 —入院患者と外来患者の比較—

	入院患者 (n=723)	外来患者 (n=2,534)
超短時間型	202 (27.9%)	786 (31.0%)
短時間型	164 (22.7%)	557 (22.0%)
中間型	376 (52.0%)	1,113 (43.9%)
長時間型	127 (17.6%)	127 (5.0%)
バルビツレート	99 (13.7%)	233 (9.2%)

表5 各抗不安薬・睡眠薬の処方人数, 処方率  
—入院患者と外来患者の比較—

	入院患者 (n=723)		外来患者 (n=2,534)		入院患者 (n=723)		外来患者 (n=2,534)		
	処方人数	処方率	処方人数	処方率	処方人数	処方率	処方人数	処方率	
Flunitrazepam	226	31.3%	630	24.9%	Clotiazepam	10	1.4%	81	3.2%
Nitrazepam	166	23.0%	484	19.1%	Rilmazafone	11	1.5%	67	2.6%
Brotizolam	139	19.2%	455	18.0%	Tandospirone	8	1.1%	48	1.9%
Zolpidem	102	14.1%	400	15.8%	Lormetazepam	16	2.2%	47	1.9%
Zolpidem	81	11.2%	312	12.3%	Flurazepam	11	1.5%	37	1.5%
Etizolam	19	2.6%	304	12.0%	Phenobarbital	24	3.3%	36	1.4%
Lorazepam	68	9.4%	288	11.4%	Cloxacolam	4	0.6%	31	1.2%
Clonazepam	73	10.0%	251	9.9%	Amobarbital	1	0.1%	14	0.6%
Alprazolam	15	2.1%	173	6.8%	Bromvalerylurea	4	0.6%	14	0.6%
Loflazepate	20	2.8%	156	6.2%	Fludiazepam	2	0.3%	10	0.4%
Bromazepam	14	1.9%	152	6.0%	Tofisopam	1	0.1%	8	0.3%
Triazolam	24	3.3%	131	5.2%	Flutoprazepam	0	0.0%	6	0.2%
Estazolam	20	2.8%	103	4.1%	Nimetazepam	0	0.0%	5	0.2%
Vegetamin B	41	5.7%	99	3.9%	Pentobarbital	1	0.1%	4	0.2%
Vegetamin A	35	4.8%	97	3.8%	Clobazam	6	0.8%	3	0.1%
Quazepam	41	5.7%	91	3.6%	Medazepam	0	0.0%	3	0.1%
Diazepam	13	1.8%	86	3.4%	Chlordiazepoxide	0	0.0%	1	<0.1%

### 3) 抗不安薬・睡眠薬の多剤併用

患者ごとに、投与されている抗不安薬・睡眠薬の剤数を集計した。全体としては、何らかの抗うつ薬が処方されていた3,257名のうち、抗不安薬・睡眠薬の単剤投与が1,661名(51.0%)、2剤併用が950名(29.2%)、3剤併用が423名(13.0%)、4剤併用が158名(4.9%)、5剤併用が51名(1.6%)、6剤併用が8名(0.2%)、7剤併用が4名(0.1%)、8剤併用が2名(<0.1%)で行われており、9剤以上の併用が行われていた患者は存在しなかった。

抗不安薬と睡眠薬を区別して、剤数を集計したところ、抗不安薬が投与されていた1,567名のうち、単剤投与が1,303名(83.2%)、2剤併用が242名(15.4%)、3剤併用が21名(1.3%)、4剤併用が1名で行われており、5剤以上の併用が行われていた患者は1名も存在しなかった。睡眠薬に関しては、睡眠薬が処方されていた2,614名の

うち、単剤投与が1,620名(62.0%)、2剤併用が735名(28.1%)、3剤併用が196名(7.5%)、4剤併用が50名(1.9%)、5剤併用が9名(0.3%)、6剤併用が3名(0.1%)、7剤が2名(<0.1%)で行われており、8剤以上の併用が行われていた患者は存在しなかった。

### 4) 抗不安薬・睡眠薬の投与量

全対象患者3,257名のDZPに換算した抗不安薬・睡眠薬投与量の分布を表7、および図5に示した。投与量のピークは5~9.9mg/日にあり、平均投与量は15.7±15.5mg/日であり、最小投与量は0.8mg/日、最高投与量は168.0mg/日、中央値は10mg/日であった。

次に、抗不安薬・睡眠薬の剤数とDZP換算平均投与量をプロットしたものを図6に示した。単剤投与者のDZP換算投与量は8.6mg/日、2剤併用者では17.3mg/日、3剤併用者では25.8mg/

日、4剤併用者では38.1mg/日、5剤併用者では48.6mg/日、6剤以上併用者では72.1mg/日であり、剤数の増加につれてDZP換算投与量も増加していた。

抗不安薬と睡眠薬に分けて、DZP換算投与量の分布を表8および表9に示した。抗不安薬投与量のピークは5mg/日未満にあり、平均投与量は

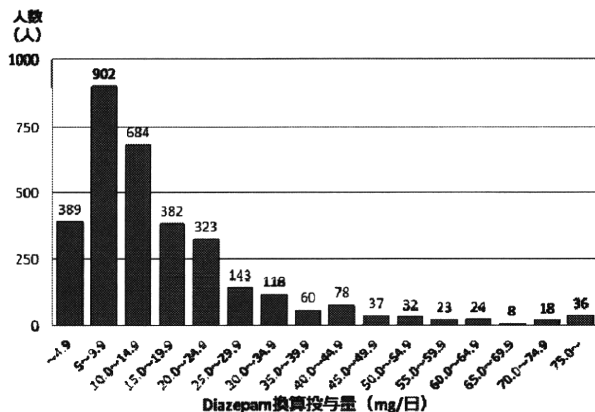


図5 Diazepamに換算した抗不安薬・睡眠薬投与量の分布

12.3±13.9mg/日、最小投与量は0.8mg/日、最高投与量は148.0mg/日、中央値は7.5mg/日であった(表8)。一方、睡眠薬の投与量のピークは5~9.9mg/日であり、平均投与量は12.1±10.8mg/日であり、最小投与量は1.3mg/日、最高投与量は98.3mg/日、中央値は10mg/日であった(表9)。

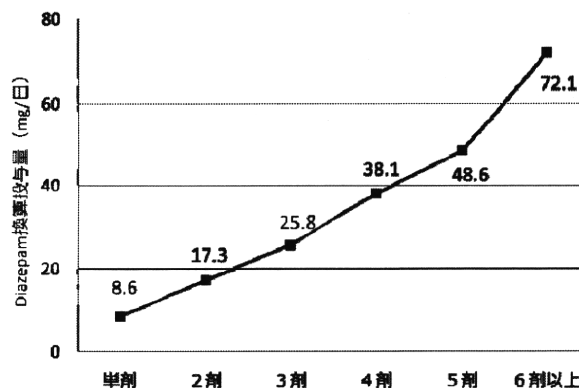


図6 抗不安薬睡眠薬併用剤数とdiazepam換算投与量



表7 抗不安薬・睡眠薬のdiazepam換算投与量の分布

Diazepam換算投与量	人数	%
5mg/日未満	389	11.9%
5~9.9mg/日	902	27.7%
10.0~14.9mg/日	684	21.0%
15.0~19.9mg/日	382	11.7%
20.0~24.9mg/日	323	9.9%
25.0~29.9mg/日	143	4.4%
30.0~34.9mg/日	118	3.6%
35.0~39.9mg/日	60	1.8%
40.0~44.9mg/日	78	2.4%
45.0~49.9mg/日	37	1.1%
50.0~54.9mg/日	32	1.0%
55.0~59.9mg/日	23	0.7%
60.0~64.9mg/日	24	0.7%
65.0~69.9mg/日	8	0.2%
70.0~74.9mg/日	18	0.6%
75.0 mg/日以上	36	1.1%

表8 抗不安薬のdiazepam換算投与量の分布

Diazepam換算投与量	人数	%
5mg/日未満	473	30.2%
5~9.9mg/日	436	27.8%
10.0~14.9mg/日	249	15.9%
15.0~19.9mg/日	86	5.5%
20.0~24.9mg/日	138	8.8%
25.0~29.9mg/日	14	0.9%
30.0~34.9mg/日	61	3.9%
35.0~39.9mg/日	12	0.8%
40.0~44.9mg/日	40	2.6%
45.0~49.9mg/日	8	0.5%
50.0~54.9mg/日	10	0.6%
55.0~59.9mg/日	1	<0.1%
60.0~64.9mg/日	21	1.3%
65.0~69.9mg/日	2	<0.1%
70.0~74.9mg/日	7	0.4%
75.0 mg/日以上	9	0.6%

表9 睡眠薬のdiazepam換算投与量の分布

Diazepam換算投与量	人数	%
5mg/日未満	242	9.3%
5~9.9mg/日	914	35.0%
10.0~14.9mg/日	666	25.5%
15.0~19.9mg/日	315	12.1%
20.0~24.9mg/日	207	7.9%
25.0~29.9mg/日	78	3.0%
30.0~34.9mg/日	57	2.2%
35.0~39.9mg/日	42	1.6%
40.0~44.9mg/日	33	1.3%
45.0~49.9mg/日	19	0.7%
50.0~54.9mg/日	15	0.6%
55.0~59.9mg/日	8	0.3%
60.0~64.9mg/日	3	0.1%
65.0~69.9mg/日	4	0.2%
70.0~74.9mg/日	6	0.2%
75.0mg/日以上	6	0.2%

10歳刻みの年齢階級別に抗不安薬・睡眠薬DZP換算投与量を検討したところ、30歳代から50歳代までの平均投与量(17.5~18.0mg/日)が最も多く、10歳代(8.1mg/日)と80歳代(7.7mg/日)、90歳代(7.7mg/日)が最も少なかった。同様に、65歳未満の若年者、65~74歳の高齢者、75歳以上の高齢者の3群に分けて、抗不安薬・睡眠薬DZP換算投与量を検討したところ、若年者における平均投与量は17.1±16.5mg/日(中央値11.7mg/日)、高齢者における平均投与量は14.1±13.7mg/日(10.0mg/日)、後期高齢者における平均投与量は9.0±8.2mg/日(5.0mg/日)であった(表10)。

表10 年齢階級別抗不安薬・睡眠薬平均投与量

平均投与量±標準偏差 (mg/日) *	
10歳代	8.1±5.9
20歳代	14.3±14.8
30歳代	18.0±17.5
40歳代	17.8±17.2
50歳代	17.5±17.0
60歳代	15.4±12.9
70歳代	12.2±12.8
80歳代	7.7±6.1
90歳代	7.7±8.5

\*: Diazepam換算

#### D. 考察

##### 1) 本研究の特色

これまでのわが国の精神科医療では、もっぱら抗精神病薬の多剤併用や大量投与の問題について論じられ、抗不安薬や睡眠薬の処方実態について論じられることは少なかったように思われる。

しかしながら、近年のわが国では大量服薬の問題をはじめ、抗不安薬・睡眠薬の多剤大量処方が社会問題と化しつつあり、抗不安薬と睡眠薬の処方実態を検証する必要があることは明らかである。

そのような背景のもとで、抗不安薬・睡眠薬の処方実態の検証方法としてはさまざまなものが考え得るが、それらの中の1つとして、レセプトに記載されているデータに基づく調査を行うことが考えられる。ただし、レセプトに基づく調査を行った場合、精神科以外の診療科からの処方と精神科からの処方を区別することが困難であるし、精神科以外の診療科で治療を受けている軽症患者が数多く含まれる可能性があるという問題が出てくる。2つめの方法として

は、精神科医療機関をベースとした処方調査を行うことが考えられる。ただし、わが国でこれまで実施されてきた精神科領域の処方調査のほとんどは抗精神病薬に関連したもので、しかももっぱら入院中の統合失調症患者を対象としたものに偏っていたように思われる。また、外来患者を対象とした調査についても、調査日を1日のみとしたものが多いために、通院間隔が短い患者が相対的に多く含まれやすいという問題がある。一般に、通院間隔が短い患者は重症の患者が多く、通院間隔が長い患者は比較的軽症の患者が多いと考えられるので、この問題はさまざまなバイアスをもたらしうる可能性がある。

今回の報告は preliminary なものであることもあって、対象施設が3ヶ所と少ないものの、入院患者のみならず、対象施設の外来患者を全て含んでおり、しかも通院間隔の長短にかかわらず、治療を受けている全ての患者を包含する手法が採用されることにより、バイアスを回避することができるという特徴を有する貴重なデータと考えられる。

## 2) 抗不安薬・睡眠薬同士の多剤併用の実態

本調査の結果、1種類以上の抗不安薬・睡眠薬が処方されている患者3,257名のうち1,596名(49.0%)で抗不安薬・睡眠薬同士の併用投与が行われており、3剤以上併用されていた患者は19.8%存在した。

これまでのわが国で実施された処方調査の多くは統合失調症患者を対象に実施された調査であった上に、睡眠薬のみを調査対象とした研究が多かったため、先行研究との比較は困難であるが、単剤投与者におけるDZP換算の平均投与量が8.6mg/日、2剤併用者における平均投与量が17.3mg/日、以下、3剤併用者、4剤併用者、5剤併用者、6剤以上併用者における平均投与量がそれぞれ25.8mg/日、38.1mg/日、48.6mg/日、72.1mg/日といったように併用剤数にほぼ比例してDZP換算投与量も増加していること(図6)、

tandospirone 以外の抗不安薬・睡眠薬は半減期や代謝経路の違いはあれども、全てベンゾジアゼピン受容体、あるいはバルビツレート受容体に作用するという点でほぼ等しい作用機序を有していること、添付文書で承認された以上の量の抗不安薬・睡眠薬を処方すると「査定」の対象となつて、薬剤費の償還を受けられなくなる場合がある実情を考慮すると、抗不安薬・睡眠薬同士の併用投与とは基本的には抗不安薬・睡眠薬の大量投与に他ならないと考えられる。

## 3) 高齢者における抗不安薬・睡眠薬の処方実態

抗不安薬・睡眠薬が筋弛緩作用を有することは広く知られているが、このために一般に高齢者に対しては抗不安薬・睡眠薬の投与量を可能な限り少量とするとともに、可能な限り半減期の短い睡眠薬を使用することが推奨されている。

したがって、対象患者に対して抗不安薬・睡眠薬が適正に使用されているのであれば、高齢の患者とそれ以外の患者に対するDZP換算投与量や半減期の長短別に見た睡眠薬の処方頻度に差が出てくるはずと考えられる。

結果としては、30歳代から50歳代の患者の平均投与量はDZP換算で17.5~18.0mg/日であったのに対して、60歳代では15.4mg/日、70歳代では12.2mg/日と徐々に減少しており、80歳代では7.7mg/日となっており(表10)、また、30歳代から50歳代の患者と比較して、70歳代以上の患者では超短時間型睡眠薬と短時間型睡眠薬の処方率が高く、中間型睡眠薬や長時間型睡眠薬の処方率が低くなっているため、今回の調査対象となった3施設では高齢者に対する抗不安薬・睡眠薬の処方原則が遵守されていることが明らかとなった。

## E. 結論

- 1) 3ヶ所の私立精神科病院の薬剤部に保管されていた薬歴データを利用して、2010年3月31日の時点で何らかの抗不安薬・睡眠薬

が処方されていた 723 名の入院患者と 2,534 名の外来患者を対象とした抗不安薬・睡眠薬の処方調査を行った。

- 2) 43 種類の抗不安薬・睡眠薬のうち、flunitrazepam の処方率が最も高く (26.3%)、nitrazepam (20.0%)、brotizolam (18.2%)、zolpidem (15.4%)、zopiclone (12.0%)、lorazepam (10.9%) の順に処方率が高かった。
- 3) 今回の調査における抗不安薬・睡眠薬の多剤併用率は 49.0%であった。
- 4) 抗不安薬・睡眠薬の剤数と DZP 換算投与量の間にはほぼ比例関係が存在した。現在のわが国の公的医療保険における査定の実情より考えて、抗不安薬・睡眠薬の多剤併用は大量投与のための方便と化していると推測された。

- 5) 一般に、高齢者では筋弛緩作用を懸念して、抗不安薬・睡眠薬の投与量は可能な限り少量として、半減期の短い睡眠薬を使用することが推奨されているが、今回の調査では後期高齢者では全体に投与量が少なく、半減期の短い睡眠薬が使用される傾向が認められた。

#### F. 参考文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課 保健統計室: 平成20年 (2008) 患者調査の概況。  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/08/index.html>
- 2) 稲垣 中, 稲田俊也: 2006年版向精神薬等価換算. 臨床精神薬理 9: 1443-1447, 2006.