

研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimane T, Matsumoto T, Wada K	Prevention of overlapping prescriptions of psychotropic drugs by community pharmacists.	Japanese Journal of Alcohol and Drug Dependence	47 (5)	202-210	2012
松本俊彦, 成瀬暢也, 梅野 充, ほか	Benzodiazepines 使用障害の臨床的特徴とその発症の契機となった精神科治療の特徴に関する研究.	日本アルコール・薬物医学会誌	47 (6)	317-330	2012

IV. 研究成果の刊行物

Prevention of Overlapping Prescriptions of Psychotropic Drugs by Community Pharmacists

Takuya SHIMANE *, Toshihiko MATSUMOTO and Kiyoshi WADA

*Department of Drug Dependence Research, National Institute of Mental Health, National
Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo 187-8553, Japan*

(Received : May 21, 2012 ; Accepted : June 21, 2012)

Summary

The nonmedical use or abuse of prescription drugs, including psychotropic medicines, is a growing health problem in Japan. Patient access to psychotropic drugs, specifically from the oversupply of medications due to overlapping prescriptions, may increase the risk of drug abuse and dependence. However, very little is known about such overlapping prescriptions.

Today, the dispensing of prescriptions is generally moving from inside to outside of hospitals, with psychotropic drugs mainly dispensed at community pharmacies. In this study, we used health insurance claims (i.e., receipts) for dispensing as the main source of information in an investigation of overlapping prescriptions of psychotropic drugs. A total of 119 patients were found to have received overlapping prescriptions, as identified by community pharmacists who were members of the Saitama Pharmaceutical Association, using patient medication records, followed by medication counseling and prescription notes for the patient.

According to our findings, the most frequently overlapping medication was etizolam. Etizolam can be prescribed for more than 30 days since it is not regulated under Japanese law as a “psychotropic drug.” Generally, when a drug can be prescribed for a greater number of days, it increases the likelihood of an overlapping prescription during the same period. As a result, the long-term prescription of etizolam increases the risk of overlapping prescriptions.

We also found that the patients who received overlapping prescriptions of etizolam were mostly elderly and the most common pattern was prescription from both internal medicine and orthopedics physicians. Etizolam has wide range of indications that are covered by health insurance. Our results suggest that patients who received overlapping prescriptions of etizolam may receive prescriptions from different prescribers for different purposes.

※ This article was written by recommendation of chairman at Forty sixth Conference of Japanese Mediacal Society of Alcohol and Drug Dependence (Nagoya)

* Corresponding Author : Takuya Shimane, Department of Drug Dependence Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo 187-8553, Japan mail: shimane@ncnp.go.jp

Therefore, it may be appropriate to regulate etizolam as a “psychotropic drug” under Japanese law, thus setting a limit on the period for which it can be prescribed in order to help prevent long-term and overlapping prescriptions.

Key words: psychotropic drug, pharmacist, substance use disorder, suicide risk, overdose

Introduction

Several surveys suggest that the nonmedical use or abuse of prescription drugs, including psychotropic medicines, is a growing health problem in Japan. According to a nationwide mental hospital survey in the country, the proportion of patients with sedative (mainly benzodiazepines)-related disorders has more than doubled in the last decade¹⁾. Although methamphetamine is the most popular such drug among both outpatients and inpatients who were diagnosed with drug-related disorders, prescription drugs like the benzodiazepines now form the second-largest group.

An association between psychotropic drug overdose and suicide risk has also been reported²⁾. A psychological autopsy study conducted in Japan indicated that more than half of successful suicides who had been under psychiatric treatment had overdosed on prescribed, psychotropic drugs before their fatal suicidal behavior, usually involving impulsive acts like hanging themselves or jumping from great heights. This suggests that the disinhibiting effects caused by overdosing on psychotropic drugs, including benzodiazepines, might promote lethal, suicidal behavior.

While all healthcare professionals can play a role in preventing prescription drug abuse, community pharmacists can play a unique role in identifying the prescription-drug abusers. In recent years, the dispensing of prescriptions has been moving rapidly from inside to outside of hospitals, with psychotropic drugs in Japan being dispensed mainly at community pharmacies. According to the 2007 Survey of Medical Care Activities in Public Health Insurance, ³⁾ for example, the rate of external prescriptions from clinics titled as psychiatry was 72.8%, greatly exceeding the 56.8% for clinics as a whole. This means that most outpatients undergoing psychiatric treatment obtain psychotropic drugs from community pharmacists, and additionally, indicates that community pharmacists may monitor for the appropriate use of such drugs. These pharmacists are thus the front-line medical professionals able to identify prescription-drug abuse.

Community pharmacists can also play a key role in preventing overlapping prescriptions. Although psychotropic drugs such as benzodiazepines are widely used in psychiatry, they are prescribed not only by psychiatrists, but also by other medical professionals, including primary care physicians. Thus, the same psychotropic drug could be prescribed by different providers during the same period, and the medications could possibly overlap. Patient access to psychotropic drugs may therefore result in oversupply of medications due to overlapping prescriptions, increasing the risk of psychotropic-drug abuse and dependence. Since community pharmacies receive prescription forms issued by multiple hospitals and clinics, community

pharmacists are in a position to identify and prevent these overlapping prescriptions of psychotropic drugs at an early stage. However, very little is known about the actual amounts of overlapping prescriptions or the practices aimed toward prevention of such overlap employed by community pharmacists.

The present study aimed to examine the overlapping prescriptions of psychotropic drugs at community pharmacies and to understand the pharmaceutical practices of community pharmacists.

Subjects and Methods

Subjects were patients who had received drugs at any of the 1877 dispensing pharmacies belonging to the Saitama Pharmaceutical Association between January and December 2010. Instructions describing the study and a questionnaire were mailed to the supervising pharmacist at each pharmacy. Survey data were provided by supervising pharmacists who consented to participate and fill out the questionnaires.

Target medications of the survey were all Schedule I-III psychotropic drugs regulated under Japanese law (Narcotics and Psychotropic Control Act)⁴⁾, along with three similar drugs: etizolam, zopiclone, and bromvalerylurea. Although these drugs are not regulated as “psychotropic drugs”, they were included since a nationwide mental hospital survey in Japan has reported frequent disorders related to their use⁵⁻⁷⁾.

In our study, overlapping prescriptions were identified using pharmaceutical management fees on health insurance claims (i.e., receipts) that were associated with drug dispensing. When overlapping medication of a targeted drug was found, the pharmacists were required to collect survey data from the prescription forms and patient medication records, and to fill out the questionnaires. The survey gathered demographic data concerning patient characteristics (sex, age), name of overlapping medication, clinical titles of prescribers, and prescription changes made by prescribers. The clinical titles of the prescribers were selected from the clinical-title list officially approved by Japanese law. In cases in which the clinics were titled with more than one medical specialty, the community pharmacists were required to select one, main clinical title.

In this study, no information was gathered that could be used to identify individuals, such as patients' names or addresses. The present study's protocols were approved by the National Center of Neurology and Psychiatry of Japan, Institutional Review Board (IRB).

Results

A total of 119 patients with overlapping prescriptions of psychotropic drugs were reported from 719 pharmacies (38.3% response rate). The mean age of the patients was 70.2 years (range, 24-90 years) and 56.3% of the patients were women. Among the patients, 73.7% had national health insurance, 14.4% had social insurance, and 11.9% had public welfare assistance. Overlapping prescriptions were issued by different institution types at the following rates: hos-

Table 1 Total number of overlapped medications by name of psychotropic drugs
(n=147)^a

name	n ^b	(%)	Schedule I-III psychotropic drugs
Etizolam	46	(31.3)	Not regulated
Zolpidem	23	(15.6)	Schedule III
Brotizolam	21	(14.3)	Schedule III
Triazolam	11	(7.5)	Schedule III
Zopiclone	7	(4.8)	Not regulated
Alprazolam	6	(4.1)	Schedule III
Ethyl loflazepate	6	(4.1)	Schedule III
Diazepam	5	(3.4)	Schedule III
Flunitrazepam	5	(3.4)	Schedule II
Clotiazepam	4	(2.7)	Schedule III
Estazolam	3	(2.0)	Schedule III
Nitrazepam	2	(1.4)	Schedule III

a: Total number of overlapped medication(n=147) is different from number of patients (n=119) because more than one medications overlapped in same patient.

b: Displayed more than 2 cases

Table 2 The combination of clinical titles and name of overlapped medications
(n=119)

The combination of clinical titles	n ^a	(%)	Overlapped medications (total number)
Internal medicine and orthopedic surgery	23	(19.3)	etizolam12, triazolam3, estazolam3, alprazolam2, etc
Two departments of internal medicine	17	(14.3)	etizolam6, brotizolam4, flunitrazepam4, triazolam2, etc
Internal medicine and psychiatry	7	(5.9)	etizolam2, etc
Internal medicine and neurology	7	(5.9)	etizolam4, etc
Internal medicine and cardiovascular medicine	5	(4.2)	brotizolam2, zolpidem2, etc
Internal medicine and otorhinolaryngology	4	(3.4)	zolpidem3, etc
Cardiovascular medicine and gastrointestinal medicine	4	(3.4)	zolpidem3, etc
Cardiovascular medicine and orthopedic surgery	4	(3.4)	zolpidem2, etc

a: Displayed more than 4 cases

pital (58.0%), clinic (23.5%), and both hospital and clinic (16.8%).

We found that overlapping prescriptions were most frequently identified by patient medication records (73.7%), followed by medication counseling (67.2%) and prescription notes to the patient (60.5%) (multiple responses). Community pharmacists who identified overlapping prescriptions queried the prescribers, who instructed that the prescription be changed in 82.4% of all cases.

The names of the overlapping medications are listed in Table 1. The most frequently overlapping medication was etizolam (31.3%), followed by zolpidem (15.6%), brotizolam (14.3%), and triazolam (7.5%) (multiple responses). The combination of the clinical titles responsible for the overlapped prescriptions and the name of the corresponding overlapping medications are shown in Table 2. We found that the most common combination of clinical titles was internal medicine and orthopedic surgery (19.3%), followed by two departments of internal medicine in different institutions (14.3%), internal medicine and psychiatry (5.9%), and internal medicine and neurosurgery (5.9%).

Discussion

To the best of our knowledge, this study is the first to investigate the overlapping prescriptions of psychotropic drugs, using community pharmacists as a source of information. The present study demonstrates that the most frequently overlapped medication is etizolam. A thienodiazepin, etizolam has the same mechanism of action as benzodiazepines⁸, drugs frequently associated with substance-use disorders. According to the nationwide mental hospital survey in Japan conducted in 2006⁵, 2008⁶, and 2010⁷, etizolam is the most abused anxiolytic and one of the most commonly abused psychotropic drugs among patients with substance-use disorders. (It ranked second in this latter category in 2006 and 2008, and third in 2010).

It is also known clinically that etizolam is abused among patients with substance-use disorders to obtain unique relaxation and pleasure. A case report on etizolam dependence showed one patient who was prescribed three medications, including etizolam, from a psychiatric hospital. This patient had abused etizolam selectively, repeatedly engaging in “doctor shopping” to get the drug⁹.

According to other case reports, patients with substance-use disorders who abused etizolam were mostly in their 30s and 40s^{9,10}. However, our results indicated that the patients who received overlapping prescriptions of etizolam were mostly elderly. We have speculated three possible reasons to explain why etizolam was the most common overlapping prescription and why this occurred most commonly among the elderly: First, etizolam has no upper limit on the period for prescription. In Japan, psychotropic substances, such as hypnotics and tranquilizers used for medical treatment, are regulated under Japanese law (Narcotics and Psychotropic Control Act)⁹. Specifically, according to the Health Insurance Law, physicians can prescribe psychotropic drugs for no longer than 30 days. However, as mentioned in the Methods section, etizolam can be prescribed for more than 30 days, since it is not regulated as a “psychotropic drugs.” Generally, a longer period for which a drug may be prescribed

increases the likelihood that it will overlap with another prescription. As a result, the long-term prescription of etizolam could lead to overlapping prescriptions.

Second, etizolam has wide range of indications that are covered by health insurance. The medication is prescribed not only as an anxiolytic, antidepressant, and sedative hypnotic, but also as a muscle relaxant, particularly for lower back and neck pain in the orthopedic field in Japan. While benzodiazepines like diazepam can be prescribed as skeletal muscle relaxants internationally^{11,12)}, diazepam is not covered by health insurance when prescribed for lower back or neck pain in Japan. By contrast, etizolam is covered by health insurance when prescribed for this use. In addition, several clinical trials in Japan from the 1980s suggested the benefits of etizolam administration for lower back and neck pain in cases of suspected psychogenetic background¹³⁻¹⁵⁾. Thus, physicians may currently prefer to prescribe etizolam as muscle relaxants for lower back and neck pain.

The average age of patients who received overlapping prescriptions in our study, approximately 70 years, might be related to the fact that the most common combination of clinical titles issuing overlapping prescriptions was internal medicine and orthopedic surgery. Elderly patients frequently have multiple chronic diseases, which can lead to multiple consultations. According to an individually based analysis of medical expenses related to outpatient services for the elderly at FUKUOKA prefecture, the rate of multiple consultations was 49.7%¹⁶⁾. Our results suggest that patients who received overlapping prescriptions of etizolam may receive prescriptions from different prescribers for different purposes.

Finally, etizolam is available in a large number of generic versions. In Japan, the drug is currently produced as 15 generic forms under different brand names¹⁷⁾. Usually, prescribers check the other medications being taken by patients from sources of information such as their medical history or prescription notes for the patient. However, prescribers may not realize, on the basis of the brand names of the generic products alone, that co-administered medications also contain etizolam.

In light of our findings in this study that most patients who received overlapping prescriptions of etizolam were elderly, caution is necessary with respect to the risk of falls due to a sudden increase in dosage of this drug. It has been reported that the risk of falling increases after etizolam or other anxiolytics are begun¹⁸⁾.

Hence, in order to prevent substance-use disorders related to etizolam and falls due to sudden increases in blood concentration caused by overlapping prescription, it is important to prevent patients from obtaining too much medication due to long-term, overlapping prescriptions. Regulation of etizolam as a "psychotropic drug" under Japanese law and the resultant limit on the prescription period may therefore be appropriate.

In the present study, we used pharmaceutical management fees on health insurance claims (i.e., receipts) to analyze dispensing numbers. This method allowed us to gather evidence for the overlapping prescriptions of psychotropic drugs at community pharmacies, although our study had two major limitations: First, it is not possible to determine the degree of dependence or suicide risk based solely on the health insurance claims for dispensing. The average age of patients in this study was around 70, making this population largely elderly. According to the

nationwide mental hospital survey in Japan, the average age of patients with substance-use disorders who abused benzodiazepines was 35.8 years, significantly younger than the patients in this study¹⁹. It may therefore be accurate to say that the patients profiled here constitute a population with a different level of dependence than that of the typical inpatients in psychiatric hospitals. Nevertheless, the fact remains that community pharmacists are in a position to identify patients at high risk of abusing psychotropic drugs at an early stage, as it has also been reported that more than 60% of community pharmacists have encountered patients who have experienced episodes of psychotropic overdose²⁰.

Second, we were unable to assess overlapping prescriptions not recorded in health insurance claims for dispensing. For example, even if a pharmacist identifies an overlapping prescription, information on this overlapping prescription will not be recorded in the health insurance claim form unless pharmacists or pharmacies charge in accordance with the guidelines. Some pharmacies deliberately refrain from charging due to the increased amount payable by patients and the time required for recalculating payments. Patients who repeatedly engage in "doctor shopping"²¹ are also wary of discovery by pharmacists, and may obtain their medications from different pharmacies. This study was unable to identify such overlapping prescriptions.

These limitations notwithstanding, our study was a large-scale survey that investigated all the pharmacies belonging to the Saitama Pharmaceutical Association, and is the first to investigate overlapping prescriptions of psychotropic drugs using community pharmacists as a source of information.

In recent years, pharmacists have been expected to play the role of gatekeepers, capable of making early identifications of individuals at high risk of overdosing on psychotropic drugs, and helping to introduce these patients to the appropriate medical care. A project team set up by the Ministry of Health, Labour, and Welfare charged with devising methods to prevent suicide and depression has identified the involvement pharmacists as one initiative for solving the problem of psychotropic-drug overdose²⁰.

The process whereby pharmacists identify and prevent overlapping prescriptions through their own pharmaceutical practices is clearly one aspect of this gatekeeper role expected of pharmacists. However, there have been very few studies of such gatekeeper practices among these professionals. This study provides significant insight and guidance into this understudied topic.

Acknowledgements

We greatly appreciate the staff in the Saitama Pharmaceutical Association and the pharmacists who collaborated with this study. This work was supported in part by Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. All authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- 1) Matsumoto, T., Ozaki, S., Kobayashi, O. and Wada, K.: Current situation and clinical characteristics of sedative-related disorder patients in Japan: a comparison with methamphetamine-related disorder patients. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, **113** : 1184-98, 2011. (in Japanese)
- 2) Hirokawa, S., Matsumoto, T., Katsumata, Y., Kitani, M., Akazawa, M., Takahashi, Y., Kawakami, N., Watanabe, N., Hirayama, M. and Takeshima, T.: Psychosocial and psychiatric characteristics of suicide completers who consulted a psychiatrist prior to death: A psychological autopsy study. *JPN Bull. Soc. Psychiat.*, **18** : 341-351, 2010. (in Japanese)
- 3) Statistics and information department, Ministry of health, labour and welfare, Japan. : Survey of medical care activities in public health insurance, 2007. (in Japanese)
- 4) Compliance and narcotics division, pharmaceutical and food safety bureau, ministry of health, labour and welfare. : The general situation of administrative measures against narcotics and stimulants abuse, 31-32, 2008.
- 5) Ozaki, S., Wada, K. and Otsuki, N.: Nationwide Mental Hospital Survey on Drug-related Psychiatric Disorders (2006). Research Report; Health and Labour Sciences Research Grant named Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan: 93-140, 2007. (in Japanese)
- 6) Ozaki, S., Wada, K. and Otsuki, N.: Nationwide Mental Hospital Survey on Drug-related Psychiatric Disorders (2008). Research Report; Health and Labour Sciences Research Grant named Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan: 87-134, 2009. (in Japanese)
- 7) Matsumoto, T., Ozaki, S., Kobayashi, O. and Wada, K.: Nationwide Mental Hospital Survey on Drug-related Psychiatric Disorders (2010). Research Report; Health and Labour Sciences Research Grant named Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan: 89-115, 2011. (in Japanese)
- 8) Fracasso, C., Confalonieri, S., Garattini, S. and Caccia, S.: Single and multiple dose pharmacokinetics of etizolam in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **40** : 181-5, 1991.
- 9) Konishi, T., Sato, S., Oda, S. and Ikeda, H.: A case of etizolam dependence. *Japanese journal of clinical psychiatry.*, **19** : 251-256, 1990. (in Japanese)
- 10) Sato, S., Hori, T., Suzuki, T. and Shiraishi, H.: A case of etizolam dependence. *Seishin Igaku (Clinical Psychiatry).*, **40** : 916-922, 1998. (in Japanese)
- 11) Di Iorio, D., Henley, E. and Doughty, A.: A survey of primary care physician practice patterns and adherence to acute low back problem guidelines. *Arch. Fam. Med.*, **9** : 1015-21, 2000.
- 12) Cochrane Back Review Group. : Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration. *Spine.*, **28** : 1978-92, 2003.
- 13) Sasaki, K., Aoki, T. and Tsuji, T.: Clinical use of etizolam (Depas) for lumbago and cervical spondylosis. *Journal of New Remedies & Clinics.*, **35** : 2589-2593, 1986. (in Japanese)
- 14) Nasu, M., Tanabe, G., Miyake, K., Akahori, O., Shimada, K. and Komai, Y.: Clinical studies on etizolam (Depas) for cervical spondylosis. Comparison with combined therapy with pranoprofen (Niflan). *Medical Consultation & New Remedies.*, **23** : 995-1001, 1986. (in Japanese)
- 15) Kushibe, H., Shibata, T., Yamashita, M. and Kato, A.: Clinical studies on the combined administration of Niflan (pranoprofen) and Depas (etizolam) for lumbago and cervical vertebral disease

- with suspected psychogenetic background. *Journal of New Remedies & Clinics.*, **37** : 1686-1694, 1988. (in Japanese)
- 16) Homan, M. and Matsuda, S.: An individual based analysis of medical expenses of outpatient services for the elderly at one health insurance society in Fukuoka Prefecture. Focus on multiple or redundant consultations. *Nihon Koshu Eisei Zasshi.*, **48** : 551-9, 2001. (in Japanese)
 - 17) Kitahara, M., Ueno, F., Echizen, H., Takaku, F. and Yazaki, Y.: *Manual of therapeutic agents 2010*, pp171-172, Igakushoin, Tokyo, 2010. (in Japanese)
 - 18) Shuto, H., Imakyure, O., Matsumoto, J., Egawa, T., Jiang, Y, Hirakawa, M., Kataoka, Y. and Yanagawa, T.: Medication use as a risk factor for inpatient falls in an acute care hospital: a case-crossover study. *Br J Clin Pharmacol.*, **69** : 535-42, 2010.
 - 19) Matsumoto, T., Shimane, T., Ozaki, S., Kobayashi, O. and Wada, K.: Tentative Identification of Benzodiazepines at the risk of abuse or dependence: A preliminary study on associations of drug selection and prescription using a literature control. *Seishin Igaku.*, **54** : 201-209, 2012. (in Japanese)
 - 20) Shimane T: Pharmacist's opinion for antipsychotic medication overdose. *Japanese Journal of Psychiatric Treatment.*, **87** : 87-93, 2012. (in Japanese)
 - 21) Martyres, R.F., Clode, D. and Burns, J.M.: Seeking drugs or seeking help? Escalating "doctor shopping" by young heroin users before fatal overdose. *Med. J. Aust.*, **180** : 211-4, 2004.

Benzodiazepines 使用障害の臨床的特徴とその発症の契機 となった精神科治療の特徴に関する研究

松本俊彦^{1)*}, 成瀬暢也²⁾, 梅野 充³⁾, 青山久美⁴⁾, 小林桜児⁵⁾,
嶋根卓也¹⁾, 森田展彰⁶⁾, 和田 清¹⁾

- 1) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所
- 2) 埼玉県立精神医療センター
- 3) 東京都立松沢病院
- 4) 神奈川県立精神医療センターせりがや病院
- 5) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院
- 6) 国立大学法人 筑波大学大学院人間総合科学研究科

(受付：平成24年5月14日；受理：平成24年7月19日)

A study on clinical features of patients with benzodiazepines use disorder (BZsUD), and characteristics of psychiatric treatments which may cause BZsUD

Toshihiko MATSUMOTO¹⁾, Nobuya NARUSE²⁾, Mitsuru UMENO³⁾, Kumi AOYAMA⁴⁾,
Ohji KOBAYASHI⁵⁾, Takuya SHIMANE¹⁾, Nobuaki MORITA⁶⁾ and Kiyoshi WADA¹⁾

- 1) *National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashi-cho, Kodaira, Tokyo 187-8553, Japan*
- 2) *Saitama Prefectural Psychiatric Hospital, 818-2 Komuro, Ina-cho, Kitaadachi-gun, Saitama 362-0806, Japan*
- 3) *Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital, 2-1-1 Kamikitazawa, Setagaya, Tokyo 156-0057, Japan*
- 4) *Kanagawa Psychiatric Center Serigaya Hospital, 2-3-1 Serigaya, Minami-ku, Yokohama, Kanagawa 233-0006, Japan*
- 5) *Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashi-cho, Kodaira, Tokyo 187-8553,*
- 6) *University of Tsukuba Graduate School of Comprehensive Human Sciences, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan*

(Received : May 14, 2012 ; Accepted : July 19, 2012)

* 責任著者：松本俊彦，独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所
〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1 mail: tmatsu@ncnp.go.jp

Summary

Background and aims: The aims of present study are to clarify the clinical features of patients with benzodiazepine use disorder (BZsUD), and to examine the characteristics of psychiatric treatments which may cause BZsUD.

Methods: We conducted a medical chart and interview survey to 87 outpatients with benzodiazepine use disorder, who had consecutively visited the four hospitals, specialized in addiction problems, located in metropolitan area, during a month of December, 2011.

Results: Consequently, 88.5% of the patients with BZsUD reported to obtain BZs to be abused from general psychiatric clinics, and 83.9% contracted BZsUD in process of general psychiatric treatment. Among the patients who contracted BZsUD in process of psychiatric treatment, 43.8% were speculated to have the other substance-related disorders such as methamphetamine or alcohol-related disorder at start of the psychiatric treatment. Further, approximately 70% of them reported that surplus BZs were prescribed without consideration of storing drugs, and over 40% also reported that BZs were prescribed without a medical examination.

Conclusions: The findings of the present study may let us to propose the following four measures to be taken for prevention of BZsUD: First, latent substance-related disorders should not be overlooked, second, short-acting and high-potency BZs should not be prescribed if possible, third, storing and abusing BZs should always be considered, and finally, BZs should be prescribed with a medical examination.

Key words: benzodiazepines, prevention, psychiatric treatment, substance use disorder
ベンゾジアゼピン, 予防, 精神科治療, 物質使用障害

はじめに

benzodiazepine (以下BZ)系薬剤は、抗不安作用、催眠作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用を持ち、meprobamate,あるいは、barbiturate系やbromvalerylurea系睡眠薬に比べ、依存性や大量摂取時の危険性が低いという特徴がある。そのため、1960年代以降、世界各国の精神科診療において使用されてきた。しかし、早くも1970年代にはdiazepamをはじめとするBZ系薬剤の乱用・依存が問題化し^{1,2)}、1980年代以降になると、臨床用量内であっても、長期服用により身体依存が形成され、中止に伴って離脱症状が現れるという報告がなされるようになった^{3,4)}。なかでもGriffithsとWeerts⁵⁾は、BZを8ヶ月以上の長期投与した場合には、治療効果よりも反跳性不眠・不安や離脱症状を回避しようとする行動が上回ってしまうことを明らかにしている。こうした依存形成性の観点から、今日、欧米では、BZの使用に否定的な意見が多い^{6,7)}。

一方、わが国では、BZ系薬剤はすべての診療科で広く処方されており、その処方量の多さがしばしば問題視されている。たとえば村崎⁸⁾は、1998～1999年におけるわが国のBZ系抗不安薬の処方件数は、欧米の6～20倍にもものぼると述べており、また、田島⁹⁾は、欧米各国では、1990年代以降、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI)の導入に伴ってBZ系抗不安薬の処方が激減したにもかかわらず、わが国ではSSRI導入

後も処方件数は減少していない、と指摘している。最近になって国連が刊行した報告書¹⁰⁾では、BZ系抗不安薬の処方量は欧州諸国に比べると必ずしも多いとはいえないものの、他方で、BZ系催眠薬の処方量は欧米諸国よりもはるかに多いことが報告されている。

このような状況のなかで、薬物依存臨床の現場ではBZ関連障害患者の数は確実に増加している。事実、我々が1987年以降、経年的に行ってきた『全国精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態に関する調査（以下、病院調査）』¹¹⁾によれば、最近10年あまりのあいだ、BZを含む鎮静薬・催眠薬・抗不安薬を主たる乱用薬物とする薬物関連障害患者の割合は確実に増加し、ついに2010年には有機溶剤や大麻を追い越して、覚せい剤に次ぐわが国第二の乱用薬物となった。さらにこの調査では、鎮静薬・催眠薬・抗不安薬関連障害患者の約75%が、乱用薬物を精神科医療機関から入手していたことも明らかにされている。これは、精神科治療のあり方を見直すことなしにBZ乱用の広がりを抑止することはできないことを示す知見といえよう。

近年、自殺対策における啓発活動によって精神科受診は促進され、わが国全体の精神科通院患者数は確実に増加している¹²⁾。今後、BZの使用経験を持つ国民の割合はますます高くなるであろう。さらに、2008年に施行された向精神薬処方日数の規制が緩和されたことにより¹³⁾、皮肉な見方をすれば、患者が一度に多量のBZ系薬剤を入手する機会が増えたと考えることもできる。こうした文脈を踏まえれば、BZ乱用・依存を呈しやすい精神科患者の臨床的特徴、ならびに、BZ乱用・依存を作り出しやすい精神科医療について検討することには、まさに喫緊の課題である。

そこで今回我々は、首都圏の依存症専門医療機関に通院する、BZ使用障害患者を対象として、BZ乱用・依存の契機となった精神科治療のあり方に関する調査を行った。本研究の目的は、BZ使用障害患者の臨床的特徴、ならびに、BZ使用障害発症の契機となる精神科治療の特徴を明らかにすることである。よって、ここに調査結果を報告するとともに、BZ使用障害の防止に関して若干の提案をさせていただきたい。

方 法

1. 対象

本研究は、鎮静薬・催眠薬・抗不安薬使用障害患者に関する調査プロジェクトの一環として行われた。このプロジェクトの対象は、2011年12月の1ヶ月間に首都圏において代表的な4つの薬物依存症専門医療機関（国立精神・神経医療研究センター病院、東京都立松沢病院、埼玉県立精神医療センター、神奈川県立精神医療センターせりがや病院）に受診したすべての成人外来患者のうち、以下の条件を満たす者である。すなわち、①主たる乱用薬物の種類にかかわらず、DSM-IV-TRにおける「鎮静薬・催眠薬・抗不安薬の使用障害（乱用・依存）」の診断基準を満たし、②調査時点では精神病状態、錯乱状態、意識障害などを呈しておらず、さらに、③本調査の参加に同意した者である。

本研究では、上記条件を満たす者のうち、乱用する「鎮静薬・催眠薬・抗不安薬」がBZ系薬剤（thienodiazepine系およびcyclopyrrolone系薬剤も含む）である者を抽出して、対象とした。その結果、調査期間中に4箇所の調査実施施設に受診した、条件を満たす鎮静薬・催眠薬・抗不安薬使用障害患者は108名であり、このうち調査に同意した者は96名（同意率88.9%）であった。そのなかで、乱用する「鎮静薬・催眠薬・抗不安薬」がBZ系薬剤であった者は87名

(男性37名, 女性50名)であり, その年齢は20~67歳に分布し, 平均年齢 [標準偏差] は37.2 [8.8] 歳であった。

2. 調査手続き

情報収集は, 調査実施施設における対象者の担当医によってなされた。後述する調査項目について回答するにあたって各担当医は, 診療録転記で対応できるものはそこから転記し, 診療録情報では足りない情報については, 各担当医自身が構造化されない面接を実施し, 追加の質問により情報を補った。患者の想起に明らかに不正確な点や誇張した点があると考えた場合には, 各担当医がこれまでの治療経過や前医からの診療情報提供書の内容を踏まえたうえで総合的に判断したうえで回答した。

3. 調査項目

調査項目は, 筆頭筆者が実施する『全国精神科医療施設における薬物関連障害患者の実態に関する調査』11の調査項目や選択肢, ならびに, 薬物依存臨床を専門とする共著者の意見を参考にして, 以下のように設定した。

1) 人口動態的変数

- ①性別
- ②年齢

2) 対象者のBZ使用障害に関する項目

- ①BZ使用障害のDSM-IV-TR下位診断: 乱用もしくは依存のいずれかを回答することを求めた。
- ②調査実施施設にて治療開始時に見られたBZ誘発性障害のDSM-IV-TR下位診断
- ③BZ使用障害に関連する様々な問題行動: これまで以下のカテゴリーに該当する問題の有無について回答を求めた (複数選択可)。「医療者への執拗な処方要求, 恫喝, 脅迫, 粗暴行為を伴う処方要求」, 「健忘を伴う行動による社会的トラブル」, 「交通事故や転倒による救急医療機関への搬送」, 「過量服薬による救急医療機関への搬送」, 「複数の医療機関からの重複処方」, 「インターネットや密売人からの不正な入手」, 「処方せん偽造や薬局強盗などの犯罪行為」。
- ④BZによって得られる, もしくは期待される効果: 以下のカテゴリーより該当するものを選択させた (複数選択可)。「不眠が解消される」, 「不安や緊張感が緩和される」, 「気分の落ち込みが改善される」, 「嫌なことを忘れられる」, 「意欲が出る」, 「その他」。
- ⑤BZの初使用から乱用を呈するまでの期間: 「1年未満」, 「1年以上3年未満」, 「3年以上」という3つのカテゴリーから該当するものを1つのみ選択。
- ⑥入手経路: これまでのBZ使用歴のなかで, 以下のカテゴリーのなかで該当するものについて回答を求めた (複数選択可)。「精神科医療機関からの処方」, 「一般科医療機関からの処方」, 「医療機関からの不正入手」, 「薬局より不正入手 (正当な処方せんによらない入手)」, 「密売人により入手」, 「家族の治療薬を流用」, 「恋人・内縁関係者より入手」, 「友人・知人より入手」, 「その他」。
- ⑦他の物質関連障害に関する情報: 併存の有無を回答し, 乱用物質について「アルコール

ル」,「覚せい剤」,「吸入剤」,「大麻」,「複数物質」,「その他」のなかから該当するものすべてを選択。

3) BZ使用障害発症の契機となった精神科治療に関する項目

- ①一般精神科医療機関における治療がBZ使用障害発症の契機となったか否か: 担当医が様々な情報を総合的に判断し,「はい/いいえ」で回答した。
- ②BZ使用障害を発症した時期の平均的な診察時間と通院間隔: 診察時間については,「5分未満」,「5分以上30分未満」,「30分以上」のなかから最も近いものを1つだけ選択する。また,通院間隔については,「週1回以上」,「隔週1回」,「月1回」,「隔月1回」,「3ヶ月に1回」,「半年に1回」,「上記カテゴリーでは説明できない,不規則もしくは断続的な通院」のなかから最も近いものを1つだけ選択する。
- ③一般精神科医療機関における処方内容の問題点: 次のカテゴリーにある処方が繰り返し行われてきた場合に,該当するものをすべて選択(複数回答可)。「薬剤を貯めている可能性を顧慮せずに漫然と処方続ける(例:4週間分処方したにもかかわらず,2週間後に再診し,そこで再び4週間分の処方をする事 [=フライング処方] が繰り返し行われるなど)」,「大量療法」,「長期処方(例:病態を顧慮しない長期処方)」,「依存の危険がある治療薬の処方(例:患者の病態には適切とはいえない高力価・短時間作用型BZの処方,barbiturate系薬剤含有合剤の処方,乱用者間で『ブランド化』されている薬剤の処方など)」,「頓用薬の多用」,「診察なしの処方」。
- ④一般精神科医療機関における処方薬の依存性に関する説明の有無
- ⑤依存症専門医療機関への受診の契機:「精神科主治医の意見」,「他の医療・保健・福祉関係者の意見」,「家族・友人・知人の意見」,「本人の自覚」,「その他」のなかから最も近いものを一つだけ選択。
- ⑥一般精神科医療機関における治療開始時の状態像: 該当するDSM-IV-TR診断カテゴリーをすべて選択(複数回答可)。

4. 倫理的配慮

本研究において収集した調査項目は,いずれも個人の特長が困難な情報であり,担当医によって記入された調査票は,連結不可能匿名化の手続きを経て,研究統括者である研究分担者のもとに郵送され,分析された。また,本研究は,国立精神・神経医療研究センター,東京都立松沢病院,埼玉県立精神医療センター,神奈川県立精神医療センターの各倫理委員会の承認のもと実施された。

5. 統計学的解析

本研究では,BZ使用障害患者87例全体,ならびに,そのうちで一般精神科治療の過程でBZ使用障害患者について,各項目の単純集計結果を提示した。

結 果

1. 対象者のBZ使用障害に関する項目(表1)

表1に,87名のBZ使用障害患者の概要を示す。対象におけるBZ使用障害のDSM-IV-TR下

表1 対象者におけるBZ使用障害の特徴

調査項目		該当症例数(N=87)	百分率
BZ使用障害の診断	乱用	27	31.0%
	依存	60	69.0%
調査実施施設における治療開始時に見られたBZ誘発性障害の診断(複数回答)	中毒	55	63.2%
	離脱	31	35.6%
	中毒性せん妄	30	34.5%
	離脱せん妄	5	5.7%
	持続性認知症	1	1.1%
	健忘性障害	36	41.4%
	精神病性障害	3	3.4%
	気分障害	12	13.8%
	不安障害	17	19.5%
	性機能障害	1	1.1%
	睡眠障害	14	16.1%
BZ使用障害に関連する問題行動(複数回答)	医療者への執拗な処方要求、恫喝、脅迫、粗暴行為を伴う処方要求	29	33.3%
	健忘を伴う行動による社会的トラブル	55	63.2%
	交通事故や転倒による救急医療機関への搬送	22	25.3%
	過量服薬による救急医療機関への搬送	45	51.7%
	複数の医療機関からの重複処方	35	40.2%
	インターネットや密売人からの不正な入手	13	14.9%
	処方せん偽造や薬局強盗などの犯罪行為	5	5.7%
	乱用によって得られる、もしくは期待する効果(複数回答)	不眠が解消される	50
不安や緊張感が緩和される		51	58.6%
気分の落ち込みが改善される		31	35.6%
嫌なことを忘れられる		50	57.5%
意欲が出る		11	12.6%
その他		10	11.5%
初使用から乱用を呈するまでの期間	1年未満	43	49.4%
	1年以上3年未満	21	24.1%
	3年以上	23	26.4%
入手経路(複数回答)	精神科医療機関からの処方	77	88.5%
	一般科医療機関からの処方	18	20.7%
	医療機関からの不正入手	0	0.0%
	薬局からの不正入手(正当な処方せんによらない入手)	4	4.6%
	密売人より入手	2	2.3%
	家族の治療薬を流用	4	4.6%
	恋人・内縁関係者より入手	2	2.3%
	友人・知人より入手	8	9.2%
	その他	4	4.6%
鎮静剤・催眠剤・抗不安薬以外の物質関連障害の併存	併存あり	50	57.5%
他の物質関連障害の主たる原因薬物(複数回答)	アルコール	13	14.9%
	覚せい剤	23	26.4%
	吸入剤	3	3.4%
	大麻	1	1.1%
	複数物質	3	3.4%
	その他	8	9.2%

BZ, benzodiazepine

表2 BZ使用障害発症の契機となった精神科治療の特徴

		該当症例数 (N=73)	
診察時間	5分未満	23	31.5%
	5分以上30分未満	49	67.1%
	30分以上	1	1.4%
通院間隔	週1回以上	11	15.1%
	隔週1回	32	43.8%
	月1回	20	27.4%
	隔月1回	0	0.0%
	3ヶ月に1回	3	4.1%
	半年に1回以下	0	0.0%
	上記カテゴリーでは説明できない、不規則もしくは断続的な通院	7	9.6%
	当該患者の使用障害発症に影響したと考えられる、一般精神科における処方の問題点(複数回答)	薬を貯めている可能性を顧慮せずに漫然と処方	50
を続ける			
多剤併用療法		35	47.9%
大量療法		35	47.9%
長期処方		21	28.8%
倍量処方		8	11.0%
依存の危険がある治療薬の処方		52	71.2%
頓用薬の多用		22	25.3%
診察なしの処方(通称「薬のみ外来」)		32	43.8%
一般精神科医療機関における治療開始時の状態像(複数回答)	通常、幼児期、小児期、または青年期に初めて診断される障害	6	8.2%
	せん妄、認知症、健忘性障害、および他の認知障害	0	0.0%
	一般身体疾患による精神疾患	0	0.0%
	物質関連障害	32	43.8%
	統合失調症および他の精神病性障害	8	11.0%
	気分障害	20	27.4%
	不安障害	15	20.5%
	身体表現性障害	4	5.5%
	虚偽性障害	0	0.0%
	解離性障害	3	4.1%
	性障害および性同一性障害	0	0.0%
	摂食障害	5	6.8%
	睡眠障害	7	9.6%
	他のどこにも分類されない衝動制御の障害	2	2.7%
	適応障害	6	8.2%
パーソナリティ障害	12	16.4%	
一般精神科における処方薬の依存性に関する説明の有無	24	32.9%	
依存症専門医療機関への転医の契機となった出来事	精神科主治医の意見	30	41.1%
	他の医療・保健・福祉関係者の意見	18	24.7%
	家族・友人・知人の意見	13	17.8%
	本人の自覚	9	12.3%
	その他	3	4.1%

BZ, benzodiazepine

位診断は、「乱用」27名(31.0%)、「依存」60名(69.0%)であった。また、調査実施施設にて治療開始時に見られたBZ誘発性障害の診断としては、「中毒」(63.2%)が最も多く、次いで「健忘性障害」(41.4%)、「離脱」(35.6%)、「中毒性せん妄」(34.5%)という順であった。

BZ使用に関連する問題行動としては、「健忘を伴う行動による社会的トラブル」(63.2%)が最も多く、次いで「過量服薬による救急医療機関への搬送」(51.7%)、複数の医療機関からの重複処方(40.2%)、「医療者への執拗な処方要求、恫喝、強迫、粗暴行為を伴う処方要求」(33.3%)と続いた。一方、「処方せん偽造や薬局強盗のような犯罪行為」におよんだ経験のある者は5名(5.7%)にとどまった。

BZによって得られる効果、もしくは期待する効果としては、「不安や緊張感が緩和される」(58.6%)、「不眠が解消される」(57.5%)、「嫌なことを忘れられる」(57.5%)がほぼ同率で突出していた。また、BZの初使用から乱用状態を呈するまでの期間は、「1年未満」が最も多く、対象者の約半数(49.4%)が該当し、残る半数が「1年以上3年未満」(24.1%)と「3年以上」(26.4%)がほぼ同比率で続いた。

また、乱用する鎮静薬・催眠薬・抗不安薬の入手経路としては、「精神科医療機関からの処方」(88.5%)が突出して高率であり、他方、「密売人」(2.3%)や「医療機関からの不正入手」(0.0%)といった不正な経路から入手していた者の割合は低かった。

他の物質による関連障害は、対象者87名中50名(57.5%)に認められ、乱用物質としては、「覚せい剤」(26.4%)が最も多く、次いで「アルコール」(14.9%)であった。

2. BZ使用障害発症の契機となった精神科治療に関する項目(表2)

対象者87名中、調査実施施設の各担当医によって、一般精神科医療機関での治療が契機となってBZ使用障害が発症したと判断された者は73名(83.9%)であった。

表4に、BZ使用障害発症の契機となった精神科治療のあり方に関して、該当者73名の結果を示す。一般精神科医療機関における平均的な診察時間としては、「5分以上30分未満」(67.1%)が最も多く、次いで「5分未満」(31.5%)であり、「30分以上」(1.4%)という者はきわめて低率であった。通院間隔については、「隔週1回」(43.8%)が最も多く、次いで「月1回」(27.4%)、「週1回」(15.1%)と続いた。

一般精神科医療機関における薬剤処方の問題点としては、「依存の危険がある治療薬の処方」(71.2%)、「薬を貯めている可能性を顧慮せずに漫然と処方続ける」(68.5%)の二つの多さが際立っていた。続いて、「多剤併用療法」と「大量療法」(いずれも47.9%)、「診察なしの処方(通称「薬のみ外来」)」(43.8%)という結果であった。一般精神科医療機関で治療開始した当初の状態像を反映するDSM-IV-TR診断としては、「物質関連障害」(43.8%)が突出して高率であり、次いで「気分障害」(27.4%)、「不安障害」(20.5%)、「パーソナリティ障害」(16.4%)という順であった。

なお、一般精神科医療機関において、処方薬の依存性に関する説明を受けていた者は、73名中24名(32.9%)であった。また、一般精神科医療機関から依存症専門医療機関へと転医する契機となった出来事については、「精神科主治医の意見」(41.1%)が最も多く、次いで「他の医療関係者もしくは援助者の意見」(24.7%)、「家族・友人・知人の意見」(17.8%)、「本人の自覚」(12.3%)という順であった。

考 察

我々が知り得た限りでは、本研究は、BZ使用障害発症の契機となる精神科治療のあり方を検討したものである。以下に、BZ使用障害患者の臨床的特徴、BZ使用障害発症の契機となった精神科医療の特徴、ならびにBZ使用障害を予防するための注意点という、三つの観点から考察を行いたい。

1. BZ使用障害患者の臨床的特徴

1) BZ使用障害の重症度について

本研究では、対象が罹患するBZ使用障害には、様々な病態、重症度のものが含まれていることが示唆された。そのことは、たとえばBZ使用障害に付随する誘発性障害に反映されていた。中毒や健忘性障害といったBZの過剰摂取による症候を反映した診断が広く見られる一方で、離脱や離脱性せん妄といった、身体依存の形成を示唆する症候を反映する診断がなされた者も存在した。

また、関連する問題行動にも同様の現象が反映されているように思われた。というのも、健忘による社会的トラブル、過量服薬による救急医療機関搬送、交通事故や転倒といった過剰摂取によるものが多く認められた一方で、一部の症例では、複数の医療機関からの重複処方を受けたり、医療者に対して執拗な処方の変更をしたりといった薬物探索行動と思われる行動も認められたからである。このような幅広い病態は、対象におけるBZ使用障害下位診断が、「依存」約7割、「乱用」約3割であったことと矛盾しないように思われる。以上の結果は、今日、薬物依存臨床の現場では、身体依存を欠く乱用水準の病態であっても、その多様な医学的・心理社会的弊害ゆえに治療対象となっている実態を示すものといえるであろう。

2) BZ使用障害と過量服薬との関係

本研究では、過量服薬による救急医療機関搬送の経験を持つ者は、対象者の半数あまりにおよんでいた。わが国では近年、都市部での精神科診療所数の増加に伴い、向精神薬の過剰摂取による自殺企図で救急搬送される患者の数が増加しているが¹⁴⁾、こうした過量服薬患者の8割近くがBZ系の睡眠薬・抗不安薬を過剰摂取していたことが指摘されている¹⁵⁾。

もちろん、過剰摂取による直接的な致死性という点ではBZ系薬剤は深刻な問題にならないが、慢性的な自殺念慮を抱え、さらに衝動制御能力が乏しい患者の場合には、BZが引き起こす脱抑制作用により、自傷行為や自殺企図、あるいは攻撃的行動が惹起されてしまう危険性がある。実際、廣川ら¹⁶⁾は、心理学的剖検の手法を用いた自殺既遂者の調査から、精神科治療下でありながら自殺既遂に至った者の多くが、縊首などの致死的な自殺行動におよぶ直前にBZなどの精神科治療薬を過剰摂取していたことを報告し、過量服薬によって惹起された脱抑制ないし酩酊状態が自殺行動を促進した可能性を指摘している。

すでに我々¹⁴⁾は、BZなどの鎮静剤使用障害患者では、他の物質使用障害患者よりもはるかに自殺企図歴を持つ者が多く、その際に過量服薬という手段を用いる者が多いことを明らかにし、鎮静剤使用障害患者と過量服薬による自殺企図患者とが互いに重複する一群である可能性を触れている。本研究の結果はこの先行知見を確認するものであり、BZ依存の防止対策が自殺予防にも資する可能性を示唆している。