

201419047A

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業

向精神薬の処方実態に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中込 和幸

平成 27 (2015) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業

向精神薬の処方実態に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中込 和幸

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書		
向精神薬の処方実態に関する研究-----	中込 和幸	1
II. 分担研究報告		
1. 大規模診療報酬データを用いた向精神薬の処方実態 に関する研究-----	三島 和夫	9
2. 精神科医のうつ病治療選択に関する日米比較： ケースビネット調査-----	中川 敦夫	27
3. 病院コホート調査 20歳未満の精神科病院受診者処方実態調査-----	稲垣 中	35
4. 抗精神病薬とQTc延長 — 複数の薬剤の組み合わせと シトクロム P450 アイソフォーム — -----	伊藤 弘人	51
5. ①日本全国の抗認知症薬使用者への向精神薬処方の経年変化 ②診療報酬改定による抗不安・睡眠薬の多量・多剤処方の変化 -----	奥村 泰之	59
6. 抗精神病薬の減量ガイドラインの精緻化に関する研究-----	山之内芳雄	91
7. 統合失調症の薬物治療ガイドライン作成----- (資料) 日本神経精神薬理学会 統合失調症薬物治療ガイドライン草案 2015年2月20日 Ver4.1	石郷岡 純	101
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----		175
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----		177

I. 総括研究報告

向精神薬の処方実態に関する研究

研究代表者 中込 和幸 国立精神・神経医療研究センター病院 副院長

研究要旨：本研究は、現時点でのわが国における向精神薬の処方実態を明らかにすることを目的とする。とくに、①診療報酬データを用いて、近年の向精神薬処方の方動向を明らかにすること、②広範なデータベースを用いることで、より実態に即したデータを得ること、③児童思春期患者における向精神薬の処方実態について検討すること、④相互作用、という視点から QT 延長のリスクにつながる抗精神病薬の併用処方を明らかにすること、⑤うつ病患者に対する治療戦略の選択に関する日米間での比較を行うこと、⑥統合失調症の薬物治療ガイドラインを作成すること、⑦抗精神病薬の減量方法の精緻化を図ること、を盛り込んだ。

結果：診療報酬データを用いたトレンド解析の結果、向精神薬 4 種（睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬）の処方率は 2010 年度以降、同水準で推移している。一方、社会医療診療行為別調査等の大規模データベースを用いた解析から、精神科外来通院患者において、抗不安薬の 3 剤以上の処方割合は、2012 年の診療報酬改定後、睡眠薬の 3 剤以上の処方割合は、2014 年の診療報酬改定後に減少傾向が確認された。さらに、大規模データベースを用いた解析結果から、わが国では抗認知症薬使用者（認知症患者）の 21%に抗精神病薬が使用され、2002 年から 2010 年の 9 年間で微増傾向にあることが示された。薬歴データを用いた調査からは、児童思春期患者への向精神薬の使用については、大量療法や多剤併用が広く行われていると考える根拠は乏しいように思われた。QTc 延長のリスクとして、女性、CYP3A4-代謝薬の組み合わせがある場合、および CYP1A2-代謝薬の組み合わせがない場合が挙げられた。日本の精神科医師は、薬物選択において診療ガイドラインを情報源とするのに対して、米国では臨床意思決定支援サイトを活用する傾向が認められた。また、日本人医師はベンゾジアゼピン使用に寛大であること、米国人医師は逆に SSRI を含む抗うつ薬全般にわたって、その副作用に寛容であった。統合失調症の薬物治療ガイドラインについては、27 の臨床疑問を設定し、推奨草案と解説草案を作成した。抗精神病薬の減量ガイドラインについては、予備的検討として、国立精神・神経医療研究センター病院精神科で、カルテ調査により、過去 2 年間になされた抗精神病薬の減量速度をレトロスペクティブに検証した。その結果、予想通り、減量速度は危険要因になる可能性が示された。

まとめ：向精神薬処方の方動向については、少なくとも増加傾向にはないことが示された。向精神薬の併用処方の割合も概ね減少傾向にある。一方、児童思春期患者に関しては、薬物使用に関して慎重な姿勢が窺われた。また、認知症と推定される患者の 5 人に 1 人に対して抗精神病薬が使用され、微増傾向にあることは懸念材料として挙げられる。統合失調症の薬物治療ガイドラインや抗精神病薬の減量ガイドラインについては、本研究で明らかにされたわが国における処方実態を踏まえた上で作成する必要がある。

A. 研究目的

本研究は、既存の疫学研究、臨床研究のデータを用いてわが国の向精神薬の処方実態を明らかにすることを目的とする。わが国における向精神薬の近年の処方動向を明らかにするとともに、20歳未満の児童思春期患者における向精神薬の処方の実態、薬物相互作用の観点から抗精神病薬の併用療法を見直すこと、治療選択における日米間の比較を通じてわが国の治療選択の特徴を抽出し、統合失調症の薬物治療ガイドラインおよび抗精神病薬の減量ガイドラインの精緻化ガイドラインの作成に貢献することを目的とする。

B. 研究方法

① 総計約90万人の加入者を有する複数の大型健保団体の診療報酬データ及び国勢調査値を用いて、2005年4月～2013年3月までの日本国内における向精神薬4種（睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬）の処方率、処方力価、多剤併用率を推定し、それらの経年変化についてトレンド解析する。

② 日本医薬総合研究所が保有する処方箋データベース、社会医療診療行為別調査等の大規模データベースを活用して、精神科患者、認知症患者における向精神薬処方の実態と経年変化を検討する。とくに診療報酬改定に伴う抗不安・睡眠薬の多剤大量処方の変化に着目した。

③ 国府台病院、肥前精神医療センターより抽出した薬歴データを利用して児童思春期患者の処方調査を実施する。

④ 2004年4月～2005年3月の間で、わが国の526精神科病院から入院治療を受けて退院

した統合失調症患者4176名のうち、次の包含基準と除外基準を満たした者を分析対象とした。包含基準は(1)年齢、(2)性別、(3)入院中のQTc間隔値、および(4)入院中の抗精神病薬処方の情報が入力されている患者で、除外基準は(1)20歳未満または99歳以上、(2)心筋梗塞や狭心症の既往歴のある患者、(3)入院時にQTc間隔延長のモニターを行っていない患者、(4)QTc値が360ミリ秒以下または600ミリ秒以上、(5)抗精神病薬が単剤処方されている場合、および(6)CYPの情報がない抗精神病薬の投与を受けた患者である。上記基準を満たした1437名の統合失調症患者を対象として、同じシトクロムP450(CYP)アイソフォームで代謝される複数の抗精神病薬の処方に関連するQTc間隔延長を確認する。

⑤ 精神科医のうつ病の処方選択を含む治療戦略の選択の違いを通じて精神科処方選択に及ぼす影響を検討すべく、日米で仮想症例(ケースビネット)を用いたアンケート調査を実施し、その結果を比較検討する。

⑥ 統合失調症の薬物治療ガイドラインを広範なエビデンスに基づき、日本医療機能評価機構の医療情報サービス(Minds)の方法に従って作成する。

⑦ これまでに、多剤大量処方(500～1500mg/day・CP equiv)の是正に関して、半年かけて20%程度の緩徐な減量法(SCAP法)の安全性を示したが、さらに多剤大量療法(1500mg/day～・CP equiv)患者への適応可能性、現状の精神医療の中で現実的な最適化として減量速度を上げる可能性について検討すること目的に、予備的調査として国立精神・神

経医療研究センター病院における、過去の超高用量患者を含む抗精神病薬減量例における実態を後方的に調査する。

(倫理面への配慮)

本研究では「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」の該当する研究倫理指針に従って、各分担研究者の所属機関にて倫理審査を受け、その承認を受けた上で研究を実施する。なお本研究は、患者を特定できる個人情報付帯されない既存資料を中心に用いるが、その当該資料は各施設にて厳重に管理、保管するものとする。

C. 研究結果

① 睡眠薬の3ヶ月処方率については、一般診療科で2005年から2008年まで増加したが、2009年以降は横ばいで推移している。精神科・心療内科では、2005年から2012年まで緩徐な漸増傾向が認められている。抗不安薬については、一般診療科では2008年まで増加したが、2009年以降大幅な減少に転じた。一方、精神科・心療内科では、2005年以降漸増傾向が続いている。抗うつ薬、抗精神病薬の処方率については、2008年まで漸増傾向、2009年以降は横ばいで推移している。処方力価については、睡眠薬に関しては2009年まで増加傾向にあったが、2010年以降はほぼ横ばいであった。2009年までの増加傾向は一般診療科において顕著であったが、2010年以降は減少に転じた。一般診療科における抗不安薬の処方力価は2009年以降若干の増加に転じた。抗うつ薬の処方力価は一般診療科、精神科・心療内科ともに増加傾向が顕著であった。抗精神病薬の一日当たりの処方力価は2009年まで横ばいで推移していたが、2010年以降、精神科・心療内科における処方力価が増加した。

睡眠薬の多剤併用率は2009年まで増加傾向にあったが、2010年以降は横ばいで推移している。その他の向精神薬の多剤併用率は漸減傾向にあり、特に抗不安薬での減少が顕著であった。

② 精神科外来患者における抗不安薬の3剤以上の処方割合は、2012年の診療報酬改定後、減少傾向にあった。一方、睡眠薬の3剤以上の処方割合は、4.2% (13年11月) → 2.4% (14年11月) と、2014年の診療報酬改定後に減少傾向が確認された。一方、抗不安薬と睡眠薬の総計が大量処方 (最高臨床推奨用量の3倍超) である割合は、2011年4月には2.8%であったのが14年10月に2.3%まで減少したが、この減少傾向には診療報酬改定による変化は認められなかった。

また、我が国では抗認知症薬使用者 (認知症患者) の21%に抗精神病薬が使用され、2002年から2010年の9年間で微増傾向にあることが示された。

③ 調査日の時点で何らかの向精神薬が処方されていた443名のうち、抗精神病薬が293名に、抗うつ薬が80名に、ADHD治療薬が113名に、抗不安薬・睡眠薬が127名に処方されていた。新規抗精神病薬の中では aripiprazole (183名)、risperidone (137名)、quetiapine (78名) などが、新規抗うつ薬の中では fluvoxamine (35名)、sertraline (21名) の処方頻度が高く、ADHD治療薬である延長放出型 methylphenidate は87名、atmoxetine が43名で使用されていた。抗精神病薬の単剤投与率は77.1%、抗うつ薬の単剤投与率は95.0%、ADHD治療薬の単剤投与率は84.9%であり、抗精神病薬のCPZ換算の平均投与量 (中央値) は 234 ± 235 mg/日 (150mg/日) で

あった。抗うつ薬と抗精神病薬、あるいは抗うつ薬と気分安定薬の併用は抗うつ薬服用者のそれぞれ 60.0%、23.8%で行われており、ADHD 治療薬と抗精神病薬、あるいは気分安定薬との併用はそれぞれ ADHD 治療薬服用者の 45.1%、27.4%で行われていた。ベンゾジアゼピン（いわゆる Z-drug 含む）、あるいはバルビツレートは 88 名で投与されており、DZP 換算平均投与量は 9.3mg/日（5mg/日）であった。Ramelteon は 47 名で使用されていた。

④ 総患者群(1437名)の平均 QTc 間隔は 410.4 ± 23.3msec であった。440msec を操作的に QTc 延長と定義した場合、ロジスティック回帰分析の結果、女性(オッズ比 [OR] = 1.83, 95% CI: 1.28-2.56)、CYP3A4-代謝薬の組み合わせがある場合 (OR 1.56, 95%CI: 1.05-2.30)、および CYP1A2-代謝薬の組み合わせがない場合 (OR 0.65, 95%CI: 0.44-0.97) が QTc 延長のリスクと関連していた。

⑤ アンケート調査では 2 つの仮想のうつ病患者症例（ケースビネット-1 軽症うつ、-2 反応性の中等症うつ）について治療選択を調べた。さらに、精神科薬の処方選択の際の情報源、各薬剤の副作用への態度を調べた。有効回答は、日本の医師から 33 例、米国の医師から 32 例であった。

日本では 1 日あたり多くの外来患者を限られた時間の中で診療にあたらなければならないという、米国との診療の実施体制に大きな違いが認められた。向精神薬を選択する際に最も参考にする情報源として、診療ガイドラインが日本の医師では好まれた。一方、米国では、治療ガイドラインよりも臨床意思決定支援サイトが多く活用されていた。日本の医師は、ベンゾジアゼピン系薬（抗不安薬・睡眠薬）ならびに

非ベンゾジアゼピン系薬（睡眠薬）に対して米国の医師より寛容であるという結果が得られた。一方、米国の医師は SSRI を含む抗うつ薬全般にわたり、その副作用により寛容であった。一方、患者が向精神薬に関する情報の入手先について、日本では、米国に比べ「インターネット」から情報入手が多いことが認められた。

⑥ 現在までに 5 回の全体会議と月 1~2 回の小グループ web 会議を行った。これにより、27 の臨床疑問を設定し、推奨草案と解説草案を作成した（別紙資料参照）。今後校正作業を経て、暫定版を公開し、パブリックコメントを収集した後、最終版の公開を予定している。

⑥ これまで実施した SCAP 法では、6 週毎で 5 回 50~100mg/day・Cp equiv 減量し、4 人に 1 人は減量後処方を元に戻しており、結果的には 24 週で 2 割の減量を行っている。症状悪化はほとんど認められなかった。国立精神・神経医療研究センター病院精神科で、過去 2 年間になされた抗精神病薬の減量速度をレトロスペクティブに検証したところ、初期用量の多少にかかわらず、1 回で 300~400mg/day・CP equiv の減量が行われ、半数は減量後に増量をしていた。また、5 回に 1 回は症状の悪化が認められた。

D. 考察

向精神薬全般にわたって、いずれも 2010 年度以降、同水準か低下傾向を示しており、過剰な処方抑制される方向に向かっている可能性がある。社会医療診療行為別調査等の大規模データベースを用いた解析からは、抗不安薬または睡眠薬 3 剤以上の処方減算定が導入された平成 24 年度の診療報酬改定前後（2012 年 4 月）で抗不安薬の 3 剤以上の処方割合は減少傾

向にあった。また、大型健保団体の診療報酬データを用いた解析からも、改訂後に向精神薬全般にわたり処方力価の減少傾向が認められている。さらに、平成 26 年度の診療報酬改定前後（2014 年 4 月）では、睡眠薬の 3 剤以上の処方割合が減少しており、多剤処方に対しては一定の効果があつたと思われる。一方、1 日あたりの処方力価はいずれの向精神薬でも増加傾向が認められており、大量療法については、徐々にその割合は減少しているものの、診療報酬改定の影響は認められず、何らかの別の対策を講じる必要がある。薬物に代わる非薬物療法を外来診療で十分に行えるように資源投資を行うなど、無理なく大量療法を減らす方法を検討する必要があると思われる。

社会医療診療行為別調査をデータ源とした調査から、認知症患者への向精神薬の使用頻度が高いことが明らかとなった。認知症患者の抽出法として、抗認知症薬を処方されている患者としている点については、一定の限界はあるものの、大きなずれはないと考えられる。とくに抗精神病薬処方が経年的に漸増している点は、諸外国でむしろその安全性に警鐘を鳴らしている実態を考慮すると、看過できない状況と言えよう。一方、実臨床では、認知症に伴う周辺症状への対応として、向精神薬を使わざるを得ない場面があることも事実である。こうした事態を鑑みると、安全な使用法を確立するための治験を実施することが喫緊の課題と思われる。

小児に対する向精神薬の使用状況については、昨年度に全国 34 ヶ所の精神科診療所を受診した 20 歳未満の患者を対象とした処方調査結果と比較すると、抗精神病薬同士および抗うつ薬同士の多剤併用状況、CPZ 換算投与量、DZP 換算投与量のいずれに関しても、多剤大量に使用されているとは言い難いように思われた。成人に比べて向精神薬の多剤併用率が低いこと

は好ましい結果であるが、昨年度の調査結果から、13~18 歳への向精神薬処方、2002 年から 2010 年の 9 年間で、子どもを対象とした治験が実施されている ADHD 治療薬(2.5 倍増)だけではなく、適応外の抗精神病薬(43%増)と抗うつ薬(37%増)も増えている現状を考慮すると楽観できる状況にはない。どのような疾患に対して使用されているのか、より詳細な情報が必要である。

突然死につながりやすい QTc 延長のリスクについて、代謝酵素である CYP の基質及び阻害薬の併用による影響について検討を試みたが、薬物の用量との関連は明らかにされなかった。一方、CYP3A4 で代謝される抗精神病薬を複数処方する際は、QTc 延長の潜在的なリスクがあることが示唆された。ただし、本研究で QTc 延長は確認できたが、QTc 延長の基準を 440msec と設定していることを考慮すると、臨床的には重大な心血管系への影響とする割合は低いと考えられる。実際、QTc 間隔が 500msec を超える場合はほとんど存在しなかった。本研究結果は、許容される QTc 間隔の範囲における、薬剤の影響があることを確認したといえることができる。

日本と米国の精神科修練医を対象に共通する症例を用いて、薬物を含む治療戦略の選択について比較し、興味深い違いがいくつか明らかにされた。日本の医師の方が、治療法の選択において治療ガイドラインにより重きを置くことや「軽症うつ」に対して、「特異的な精神療法（CBT、IPT、力動的療法など）」を選択しない傾向が強い、といった違いは、日本の医師が米国と比べて 1 日平均外来患者数が 8 倍と多く、多忙な環境にあること、日本では精神療法へのアクセスが悪いため、といった治療環境の違いが影響している可能性があると思われる。薬物選択において、診療ガイドラインを

情報源として重視しながら、「軽症うつ」に対する治療法に関しては必ずしも診療ガイドライン（CBT を推奨）とは一致しない回答がみられるなど、わが国での実施可能性に配慮したガイドライン作りが望まれる。

一方、患者が向精神薬に関する情報の入手先について、日本では、米国に比べ「インターネット」から情報入手が多いことが認められた。

「インターネット」から入手される情報の信頼性がはっきりしない中で、医師を対象に「Up To Date」などの臨床意思決定支援サイトが米国で整備されつつある一方、英国では患者を対象に意思決定支援サイト「NHS Shared Decision Making

(<http://sdm.rightcare.nhs.uk/>)」が登場し、その整備が進んでおり、欧米ではそれが医師や患者自身の意思決定の判断材料となっている動向がある。わが国においても、患者が自らの疾患や向精神薬に関する信頼性の高い情報が得られるようなインターネットサイトの整備が望まれる。

統合失調症の薬物治療ガイドラインの作成方法については、科学的根拠に基づくものとして、日本医療機能評価機構の医療情報サービス（Minds）の方法に従った点が特徴的である。これまで、諸外国のガイドラインを翻訳したものを主に利用してきた経緯があるが、諸外国とわが国では、使用可能な薬物の種類や用法、医療制度が異なることがあり、わが国の医療事情に合わせた診療ガイドラインが求められている。このため、これまでに得られた知見を集約し、科学的エビデンスに基づく診療ガイドラインを作成する必要性が指摘されており、わが国の研究者によって、そうしたガイドラインが作成されることは意義深い試みと言える。現在までに、27 の臨床疑問を設定し、推奨と解説の暫定版を作成しており、この暫定版にパブリッ

クコメントを得て、修正し、2015 年 9 月に最終版を公表する予定である。

わが国における抗精神病薬の多剤大量処方の実態については、そうした患者を生み出さないことが第一義的に重要なことである。一方、すでに多剤大量処方を受けている患者について、その減量はきわめて困難だが、薬物が及ぼす身体的リスク等を考えると、安全な減量法が見出されれば、患者にとって大きなメリットとなる。これまでに、安全な減量法として提唱された SCAP 法を適用することによって、500～1500mg/day・CP equiv の用量範囲の患者には、顕著な症状悪化を認めず、減量可能であることが示されている。しかし、1500mg/day・CP equiv 以上の患者については、未知数であること、またそうした超高用量処方を受けている患者は、一定程度の割合でドパミン過感受性精神病の病態を呈しているため、減量がより困難であることが予想される。また、逆にそのような超高用量処方を受けている患者の場合、減量にかかる時間がきわめて長くなることも考慮しなければならない。そこで、本研究では、国立精神・神経医療研究センター病院精神科で過去に減量を試みた超高用量処方を受けていた患者の転帰について、後方視的にカルテ調査を行い、その減量速度 SCAP 法に比して速く、かつ症状悪化を呈する割合も高いことが明らかにされた。一方で減量速度と初期用量は関連していたため、初期用量の多さが症状悪化と関連していた可能性もある。今後、減量速度に関する検討を深めるとともに、ドパミン過感受性精神病患者の抗精神病薬減量法の可能性として挙げられている、血中濃度の安定している薬物とのスイッチングも含めて、幅広く検証していく必要があると思われる。

E. 結論

- ① 睡眠薬、抗うつ薬の処方率は 2010 年度以降、同水準で推移している。診療報酬改定における減算定措置は、多剤併用の割合を減少させるのには、一定の効果が示唆されたが、用量の減少には影響を及ぼさなかった。
- ② 小児への向精神薬の使用については、成人に対する処方と比べて多剤併用や大量療法の割合は低いと考えられるが、経年的に向精神薬の使用頻度が増えていることには注意を要する。
- ③ 認知症患者に対する向精神薬使用頻度は、諸外国と比べて高く、経年的に漸増傾向にある。安全な使用法を確立するための治験の実施が喫緊の課題である。
- ④ QTc 延長のリスクとして、女性、CYP3A4-代謝薬の組み合わせがある場合、および CYP1A2-代謝薬の組み合わせがない場合が挙げられた。CYP3A4-代謝薬の併用には注意する必要がある。
- ⑤ 日本の精神科医師は、薬物選択において診療ガイドラインを情報源とするのに対して、米国では臨床意思決定支援サイトを活用する傾向が認められた。また、日本人医師はベンゾジアゼピン使用に寛大であること、「軽症うつ」に対して「特異的な精神療法（CBT、IPT、力動的療法など）」を選択する率が低いこと等が両国間の差異として認められた。
- ⑥ わが国の研究者による、科学的根拠に基づく統合失調症の薬物治療ガイドラインの暫定版が作成された。この暫定版にパブリックコメントを得て、修正し、2015 年 9 月に最終版を公表する予定である。
- ⑦ 抗精神病薬の減量ガイドライン作成のため、国立精神・神経医療研究センター病院精神科で超高用量処方（1500mg/day・CP equiv）を受けている患者で、過去に減量を試みられた例について、後方視的に転帰を調査したところ、減

量速度が速いこと、症状悪化をきたすケースが 5 人に 1 人の割合で存在することが明らかにされた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

別紙参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業)
分担研究報告書

大規模診療報酬データを用いた向精神薬の処方実態に関する研究

分担研究者 三島和夫¹

研究協力者 千先 純¹、三井寺浩幸¹、北村真吾¹、榎本みのり¹、綾部直子¹

1 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 精神生理研究部

研究要旨:本研究では月ベースで最大約120万人の加入者を有する大型健保団体の診療報酬データを用いて、2005年4月～2013年3月までの日本国内における向精神薬4種の処方率、処方力価、多剤併用率の経年、経月推移を解析した。その結果、以下の実態が明らかになった。

3ヶ月処方率:一般診療科における睡眠薬の処方率は2008年まで増加した後、2009年以降はほぼ横ばいであった。精神科・心療内科における処方率は2005年以降2012年に至るまで緩徐ながら漸増傾向が続いている。一般診療科における抗不安薬の処方率は2008年まで増加した後、2009年以降から大幅な減少に転じた。一方、精神科・心療内科における処方率は2005年以降漸増傾向にあり、診療科間で相違が認められた。抗うつ薬および抗精神病薬の処方率は2008年まで微増傾向にあったが、2009年以降はほぼ横ばいで推移している。いずれの向精神薬も20～50代の若年～中年層では精神科・心療内科での処方が多く、60代の初老期以降は一般診療科での処方が多かった。

処方力価:睡眠薬の処方力価は2009年まで増加傾向にあったが2010年以降はほぼ横ばいで推移している。2009年までの増加傾向は一般診療科において顕著であったが、2010年以降は減少に転じた。一般診療科における抗不安薬の処方力価は2009年以降若干の増加に転じた。抗うつ薬の処方力価は一般診療科、精神科・心療内科ともに増加傾向が顕著であった。抗精神病薬の一日当たりの処方力価は2009年まで横ばいで推移していたが、2010年以降、精神科・心療内科における処方力価が増加した。

多剤併用率:睡眠薬の多剤併用率は2009年まで増加傾向にあったが2010年以降は横ばいで推移している。その他の向精神薬の多剤併用率は漸減傾向にあり、特に抗不安薬での減少が顕著であった。

平成24年度診療報酬改定の影響:改訂前後で睡眠薬、抗不安薬の多剤併用率に有意な変化は認められなかった。しかし改訂後に対象薬剤である睡眠薬、抗不安薬の3ヶ月処方率は漸減傾向を示し、向精神薬全般にわたり処方力価の減少傾向が認められた。

今回の調査の結果、2005年から2009年にかけての向精神薬の処方率の増加傾向に一定の歯止めがかかり、特に抗不安薬では減少傾向が顕著であることが明らかになった。一方で、いずれの向精神薬においても一日当たりの処方力価の増加傾向が認められた。平成24年度診療報酬改定は向精神薬の高用量処方に対する一定の歯止め効果を発揮した。

A. 研究目的

一般人口における向精神薬(睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬)の服用率は1.5~10%と試算され、女性で多く、加齢に伴って増加する。欧米諸国では、近年、向精神薬の処方率は増加傾向にあり、特に小児や高齢者への処方、認知症の行動障害など多様な症状へのオフラベル処方の是非が論議されている。日本国内における向精神薬の処方率も欧米諸国と同様に増加傾向にある。たとえば、平成22年度の厚生労働科学特別研究事業で我々が行った調査では向精神薬の処方率が調査を開始した2005年以降2009年まで一貫して増加傾向にあることが大規模診療報酬データの解析により明らかになっている。特に睡眠薬の一日当たりの処方量や多剤併用率が増加しており、抗うつ薬や抗精神病薬など他の向精神薬ではむしろ単剤化が進んでいることと対照的な動向を示した。また、向精神薬を処方される患者の年齢層、性別は薬剤ごとに異なる特徴を示した。

向精神薬の処方率が増加している背景には人口の高齢化やそれに伴う精神・身体合併症の存在、大規模震災や経済問題など多様なストレスを原因とするメンタルヘルスの悪化など複合的な要因が関与していることは明らかである。また、向精神薬が広く使用されるにつれて、長期服用による身体依存(耐性による増量、離脱による中止困難)、乱用などの事例も増加していると考えられ、一日当たりの処方量の増大に寄与していると推察される。

このような処方実態を受けて、平成24年度の診療報酬改定では、1回の処方において、3剤以上の抗不安薬又は3剤以上の睡眠薬を投与した場合は、精神科継続外来支援・指導料(1日につき55点)を100分の80の点数で算定することとなった。さらに、平成26年度の診療報酬改定では対象となる向

精神薬が抗うつ薬、抗精神病薬を加えた4種類となり、1回の処方において、3種類以上の抗不安薬、3種類以上の睡眠薬、4種類以上の抗うつ薬又は4種類以上の抗精神病薬を投与した場合は、精神科継続外来支援・指導料を算定しないこととなった。さらに、精神科以外でも、処方せん料・処方料・薬剤料の減算規定が新規に導入された。多剤投与は治療効果が見極めにくいだけでなく、副作用リスクを高めることから導入した措置で、向精神薬の適正使用を目的とした改訂であった。

このような診療報酬改定が医師の処方行動に及ぼす影響は未知数であるが、利益誘導型の是正よりも多剤併用の不利益について啓発する効果が期待される。向精神薬を用いた薬物療法の実態把握、および医療行政指導の効果検証のためには、十分大きなサイズの標本を用いて向精神薬の長期的な処方トレンドを解析する必要がある。本研究は向精神薬の処方率、処方力価、併用状況に関して大規模診療報酬データを用いた経年・経月的調査を行い、日本国内における向精神薬の処方実態を把握することを目的として行った。

B. 研究対象と方法

解析データは、複数の健康保険組合での診療報酬情報を保有する日本医療データセンター(東京)に抽出条件を指定して依頼した。抽出対象は、0歳~74歳の健康保険組合加入者(勤労者及びその家族)の全診療報酬データである。2012年4月段階での加入者総数は1,252,710人(男性673,064人、女性579,646人)、うち同月に医療機関を受診した者430,457人(男性212,721人、女性217,736人)である。

2005年~2010年の各年4月1日~7月31日(4ヶ月間)、および、2011年1月~2013年3月の各月(27ヶ月間)のいずれか

の時期に、医療機関を受診していずれかの向精神薬(表 1)を処方された患者の診療情報を連結可能匿名化したものをデータセットとして用いた。

推定処方率については、対象とした健康保険組合加入者の性・年齢構成を各年の性・年齢別(推定)人口動態データを用いて補正し、0 歳～74 歳の一般人口における各向精神薬の 3 ヶ月処方率(各年の 4-6 月)を算出した。なお 1 ヶ月処方率とは当該薬剤がその月に少なくとも一度処方された成人の割合をさし、3 ヶ月処方率とは各年 4～6 月の 3 ヶ月間に少なくとも一度処方された成人の割合をさす。

処方力価は、各薬剤の処方量から各薬剤固有の等価換算値を用いてそれぞれ算出した。睡眠薬は flunitrazepam、抗うつ薬は imipramine、抗不安薬は diazepam、抗精神病薬は chlorpromazine をそれぞれ力価換算基準薬とした。各年 3 ヶ月間(4～6 月)の調査期間において、各対象者の初処方月から 2 ヶ月間をウィンドウとして合計処方量を求め 60 日で割ることで、1 日あたりの処方力価を算出した。なお、etizolam については、日中投与を抗不安薬、眠前投与を睡眠薬として扱った。また、sulpiride については、300mg 未満/1 日を抗うつ薬、300mg 以上/1 日を抗精神病薬として扱った。

また、同一患者が解析対象月内に処方されたそれぞれの向精神薬の薬剤数(薬物の種類)を算出した。たとえば、同一月内に 1 種類の睡眠薬のみ処方されている場合は睡眠薬の単剤処方、複数の睡眠薬が処方されている場合は多剤併用処方と判定した。ただし、月ベースでの合算になるため、月内に処方変更があった場合、複数の薬剤を時期を違えて単剤で服用した場合でも多剤併用と定義されることに留意されたい。そのような事例が処方全体に占める割合については本データセットからは算出できなかった。

[倫理面への配慮]

患者の匿名化と診療報酬データの抽出は株式会社日本医療データセンターにより行われ、国立精神・神経センター向けに固有 ID を割り振られて提出された。患者が期間内に複数回受診した場合でも、診療報酬データはすべて同一 ID で連結・統合した後に解析に使用した。本研究は、国立精神・神経センター倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 結果

1. 向精神薬 4 種の 3 ヶ月処方率

図 1 に 2005 年～2012 年の各年 4 月における向精神薬 4 種の 3 ヶ月処方率の経年的推移を示した。睡眠薬の 3 ヶ月処方率は 4 種の向精神薬の中で唯一、2005 年以降 2012 年に至るまで一貫して処方率が増加しており、2012 年には 3.94%に達している。一方、同じくベンゾジアゼピン系薬物が主剤の抗不安薬の 3 ヶ月処方率は 2009 年以降大幅な減少に転じている。抗うつ薬および抗精神病薬の 3 ヶ月処方率は 2009 年まで持続していた緩徐な上昇トレンドが終息し、その後はほぼ横ばいで推移している。

2. 診療科別の処方動向

図 2～図 5 に、診療科別の向精神薬 3 ヶ月処方率の推移(2005～2012 年、0～74 歳)および診療科別の処方占有率を示した。

睡眠薬は一般診療科における処方率が精神科・心療内科でのそれを大きく凌駕している(3.11% vs. 0.83%、2012 年)。一般診療科における睡眠薬の 3 ヶ月処方率は 2008 年まで急激に増加した後、2009 年以降はほぼ横ばいで推移している。一方、精神科・心療内科における睡眠薬の 3 ヶ月処方率は 2005 年以降 2012 年に至るまで緩徐ながら一貫して処方率が増加している(図 2)。

抗不安薬もまた一般診療科における処方率が精神科・心療内科でのそれを大きく凌駕しているが(2.35% vs. 0.89%、2012年)、一般診療科における処方率は2009年以降から急激な減少に転じた。一方、精神科・心療内科における処方率は漸増傾向が続いており、診療科間で大きな相違が認められた(図3)。

抗うつ薬、抗精神病薬の処方率は一般診療科、精神科・心療内科ともに2005年～2008年まで微増傾向にあったが、2009年以降はほぼ横ばいで推移している(図4、5)。

年齢階層別の向精神薬の診療科別処方占有率は、いずれも20～50代の若年～中年層では精神科・心療内科での処方が多く、60代以降は一般診療科での処方が多くなっている(図2-5)。特に睡眠薬は65歳以上のいわゆるリタイア世代向け処方の90%が一般診療科、すなわちかかりつけ医から発行されている。

3. 向精神薬 4種の処方力価の推移(図6～9)

睡眠薬の一日当たりの処方力価は2005年～2009年まで増加傾向にあったが2010年以降は歯止めがかかり、ほぼ横ばいで推移している(図6)。この要因として、処方率の高い一般診療科での処方力価が2010年以降減少に転じたことが大きい。一方、精神科・心療内科での処方力価は一般診療科に比較して高いが、2005年以降特段の変化は見られない。

抗不安薬の一日当たりの処方力価は2005年以降横ばいで推移していたが、2010年以降若干増加している。特に、一般診療科での処方力価が緩やかながらも高止まりしている。一方、先述したように一般診療科における処方率は2009年以降顕著に減少している。したがって、抗不安薬の処方力価の増加は頓用が多くを占める新規処方患者が減

少し、一日当たりの処方が多くなりがちな定期処方(長期処方)患者の占める割合が増加したためであろうと推測される(図7)。

抗うつ薬の一日当たりの処方力価は2011年以降顕著に増加している。これは一般診療科、精神科・心療内科に共通した傾向である(図8)。この要因は不明である。2005年以降、いくつかの新薬が登場している(2006年にsertraline、2009年にmirtazapine、2010年にduloxetine、2011年にescitalopram)。しかし、先述したように抗うつ薬の処方率は2009年以降横ばいで推移している。また、後述するように抗うつ薬の多剤併用率は減少傾向にある。したがって、これらの新薬の登場により新たな重症患者が掘り出されたり、新規抗うつ薬がアドオンされた可能性は低い。現時点では個別の薬剤の処方数は算出していないが、新薬への移行率、推奨用量、力価換算値などに起因する見かけ上の増加である可能性もある。

抗精神病薬の一日当たりの処方力価は2005年以降2009年まで横ばいであったが、2010年以降、精神科・心療内科における処方力価が増加した(図9)。

4. 向精神薬 4種の多剤併用率の推移(図10～13)

睡眠薬の多剤併用率は2009年まで微増傾向にあったが2010年以降は横ばいで推移している。抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬の多剤併用率は漸減傾向にある。特に抗不安薬での減少が顕著である。これは先述した一日処方力価の増加と矛盾した所見であるが、単剤ながら高用量処方のケースが増加している可能性がある。

5. 平成24年度(2012年)診療報酬改定前後での向精神薬の多剤併用率の推移(図14～17)

2012年10月から運用されている睡眠薬、

抗不安薬の 3 剤以上同時処方での減算処置は多剤併用率に特段の影響を与えていないように見える。

6. 平成 24 年度(2012 年)診療報酬改定前後での向精神薬の 1 ヶ月処方率の推移(図 18)

2012 年 10 月から運用されている睡眠薬、抗不安薬の 3 剤以上同時処方での減算処置以降、睡眠薬および抗不安薬の処方率は漸減傾向にあるように見える。一方、改定対象でない抗うつ薬および抗精神病薬ではこのような傾向は認められなかった。

7. 平成 24 年度(2012 年)診療報酬改定前後での向精神薬の処方力価の推移(図 19～20)

2012 年 10 月から運用されている睡眠薬、抗不安薬の 3 剤以上同時処方での減算処置以降、向精神薬全般にわたって一過性に処方力価が減少した。この減少幅は改定対象でない一般診療科に比較して顕著であった。ただし、2013 年 3 月に処方力価が復しているため、継続的にトレンドを確認する必要がある。

D. 考察とまとめ

今回の調査の結果、その結果、以下の実態が明らかになった。

○向精神薬の処方率

- ▶ 一般診療科における睡眠薬の 3 ヶ月処方率は 2008 年まで増加した後、2009 年以降はほぼ横ばいで推移している。一方、精神科・心療内科における睡眠薬の 3 ヶ月処方率は緩徐ながら処方率が漸増している。
- ▶ 一般診療科における抗不安薬の 3 ヶ月処方率は 2009 年以降から大幅な減少に転じている一方、精神科・心療内科における処方率は漸増傾向にあり、診療科間

で相違があった。

- ▶ 抗うつ薬および抗精神病薬の 3 ヶ月処方率は 2008 年まで増加した後、2009 年以降はほぼ横ばいで推移している。
- ▶ 診療科別処方占有率は、いずれの向精神薬も 20～50 代では精神科・心療内科での処方が多く、60 代以降は一般診療科での処方が多い。特に 65 歳以上では睡眠薬の 90%が一般診療科から処方されていた。

○向精神薬の処方力価

- ▶ 睡眠薬の一日当たりの処方力価は 2009 年まで増加傾向にあったが 2010 年以降はほぼ横ばいで推移している。2009 年までの増加傾向は一般診療科において顕著であったが、2010 年以降はやや減少して横ばいで推移している。
- ▶ 抗不安薬の一日当たりの処方力価は 2009 年まで横ばいで推移していたが、2010 年以降増加に転じた。この傾向は一般診療科において顕著であった。頓用が多くを占める新規処方患者が減少し、一日当たりの処方が多くなりがちな定期処方患者の占める割合が増加したものと推測された。
- ▶ 抗うつ薬の一日当たりの処方力価は増加傾向が顕著であり、一般診療科、精神科・心療内科に共通した傾向であった。
- ▶ 抗精神病薬の一日当たりの処方力価は 2005 年以降 2009 年まで横ばいで推移していたが、2010 年以降、精神科・心療内科における処方力価が増加した。

○向精神薬の多剤併用率

- ▶ 睡眠薬の多剤併用率は 2009 年まで微増傾向にあったが 2010 年以降は横ばいにある。抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬の多剤併用率は漸減傾向にある。特に抗不安薬での減少が顕著である。これは先述した一日処方力価の増加と矛盾した所見であるが、単剤ながら高用量処方の

ケースが増加している可能性がある。

○平成24年度(2012年)診療報酬改定の影響

➤ 改訂前後で睡眠薬、抗不安薬の多剤併用率に有意な変化は認められなかったが、処方率は漸減傾向にある。また、向精神薬全般にわたって処方力価の減少傾向が認められた。

今回の調査の結果、前回調査で明らかになった2005年から2009年にかけての向精神薬の処方率の増加傾向に一定の歯止めがかかったことが明らかになった。特に抗不安薬では減少傾向が顕著であったが、処方率を押し下げているのは処方箋発行割合が大きい一般診療科での処方率の低下であり、精神科・心療内科での処方率は微増傾向にあった。

一方、睡眠薬の処方率は勢いが鈍ったとは言え、漸増傾向が続いている。2005年から2009年まで睡眠薬の処方率を押し上げていたのは処方箋発行割合が大きい一般診療科での処方率の伸びであったが、2009年以降は一般診療科での処方率は横ばいとなり、逆に精神科・心療内科では漸増傾向が続いている。

一日当たりの処方力価はいずれの向精神薬でも認められた。これは多剤併用率が横ばい、もしくは減少傾向にあることと相反するトレンドである。現時点での解析データではその理由は明らかでないが、一剤あたりの処方量が増加していると推測される。また、新薬への移行率、推奨用量、力価換算値などに起因する見かけ上の増加である可能性もある。

平成24年度(2012年)診療報酬改定では、1回の処方において、3剤以上の抗不安薬又は3剤以上の睡眠薬を投与した場合は、精神科継続外来支援・指導料(1日につき55点)を100分の80の点数で算定すること

となった。この改訂は多剤併用率には目立った影響を与えなかったように見える。一方で、一日当たりの処方力価の増加傾向が続くなかで、2012年10月以降に処方力価の減少傾向が認められた。先述したように多剤併用率と一日処方力価が乖離している理由は不明だが、平成24年度(2012年)診療報酬改定が高用量処方に何らかの心理的な歯止めをかけた可能性はある。

E. 結論

本研究では月ベースで最大約120万人の加入者を有する大型健保団体の診療報酬データを用いて、2005年4月～2013年3月までの日本国内における向精神薬4種の処方率、処方力価、多剤併用率の経年、経月推移を解析した。

F. 研究発表

論文発表

原著

なし

総説

1. 三島和夫: 不眠症治療の今日的課題. CLINICIAN, 60: 18-24, 2013
2. 三島和夫: 睡眠と depression. 神経内科, 79 (1): 92-99, 2013

学会発表・招待講演等

1. 三島和夫: 精神科臨床に役立つ睡眠障害の診断と治療. 第109回日本精神神経学会学術総会. 福岡: 20130523 - 20130525
2. 三島和夫: エビデンスに基づいた不眠症治療のススメ. 第23回日本臨床精神神経薬理学会第43回日本神経精神薬理大会. 沖縄: 20131024 - 20131026
3. 三島和夫: 不眠症治療の Up to date. 日本睡眠学会第38回定期学術集会. 秋

田: 20130627 - 20130628

4. 三島和夫: 睡眠薬の適正使用ガイドライン—出口を見据えた不眠治療に向けて—
一. 日本睡眠学会第38回定期学術集会.
秋田: 20130627 - 20130628

- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1:解析対象薬剤リスト

解析対象薬剤	睡眠薬	抗不安薬	抗うつ薬	抗精神病薬
ATC コード(*)に含まれている日本で処方可能な薬剤	N05CA ~ N05CF, N05BA19(**)	N05BA~N05BB	N06AA ~ N06AX, N06AL01(***)	N05AA~N05AX
ATC コードに含まれていない日本で処方可能な薬剤	bromovalerylurea, haloxazolam, nimetazepam, rilmazafone	flutazolam, flutoprazepam, mexazolam, oxazolam, tandospirone	setiptiline	carpipramine, clocapramine, floropipamide, nemonapride, perospirone, propericyazine, spiperone, timiperone, blonanserin
対象薬剤数	22	21	19	32
力価換算基準薬	flunitrazepam	diazepam	imipramine	chlorpromazine

* WHO による 2015 年度版 the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification

** N05BA19(etizolam): 日中投与を抗不安薬、眠前投与を睡眠薬として扱った。

*** N06AL01(sulpiride):300mg 未満/1 日は抗うつ薬、300mg 以上/1 日は抗精神病薬扱

図 1:向精神薬 4 種の 3 ヶ月処方率の経年的推移 (2005~2012 年の各年 4~6 月)

