

- of atypical antipsychotics in special populations. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003, 5(suppl 6):22-25.
47. Shiraga T, Kaneko H, Iwasaki K, Tozuka Z, Suzuki A, Hata T: Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of zotepine, an antipsychotic drug, in human liver microsomes. *Xenobiotica* 1999, 29(3):217-229.
48. Tateishi T, Watanabe M, Kumai T, Tanaka M, Moriya H, Yamaguchi S, Satoh T, Kobayashi S: CYP3A is responsible for N-dealkylation of haloperidol and bromperidol and oxidation of their reduced forms by human liver microsomes. *Life Sci* 2000, 67(24):2913-2920.
49. Tyndale RF, Kalow W, Inaba T: Oxidation of reduced haloperidol to haloperidol: involvement of human P450IID6 (sparteine/debrisoquine monooxygenase). *Br J Clin Pharmacol* 1991, 31(6):655-660.
50. Yukawa E, Hokazono T, Yukawa M, Ichimaru R, Maki T, Matsunaga K, Ohdo S, Anai M, Higuchi S, Goto Y: Population pharmacokinetics of haloperidol using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese patients. *Clin Pharmacokinet* 2002, 41(2):153-159.
51. Zhou SF: Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet* 2009, 48(12):761-804.
52. Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, Nakaya H, Furukawa T: Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation* 2005, 112(12):1701-1710.
53. Shuba YM, Degtiar VE, Osipenko VN, Naidenov VG, Woosley RL: Testosterone-mediated modulation of HERG blockade by proarrhythmic agents. *Biochem Pharmacol* 2001, 62(1):41-49.
54. Ramirez AH, Schildcrout JS, Blakemore DL, Masys DR, Pulley JM, Basford MA, Roden DM, Denny JC: Modulators of normal electrocardiographic intervals identified in a large electronic medical record. *Heart Rhythm* 2011, 8(2):271-277.
55. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Horie M, Kunugi H: QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with

schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010, 34(2):401-405.

日本全国の抗認知症薬使用者への向精神薬処方の変年変化

研究分担者 奥村泰之 一般財団法人 医療経済研究・社会保険福祉協会

医療経済研究機構 研究部 研究員

研究要旨

【目的】 認知症外来患者への向精神薬処方の変年変化を把握することを目的とした。

【方法】 社会医療診療行為別調査をデータ源とした。適格基準は、①2002年から2010年の調査票情報、②入院外の医科・調剤レセプト、③65歳以上、④抗認知症薬処方のあるレセプトとした。レセプト100件あたりの向精神薬の処方件数を求めた。

【結果】 分析対象のレセプトは、9年間で15,591件であった。2008-2010年において使用頻度の高い向精神薬は、抗不安・睡眠薬（27.3%）、抗精神病薬（21.3%）、抗うつ薬（11.4%）、気分安定薬（2.8%）の順であった。2002-2004年と2008-2010年の間に、非定型抗精神病薬の処方割合が4.9%から11.2%に増加した一方で、定型抗精神病薬は17.4%から12.1%に減少した。これらの結果、抗精神病薬全体の調整済みの処方割合は、1.1倍増となっていた。Quetiapineとrisperidoneの処方オッズは、それぞれ4.8倍増と1.8倍増であった。一方、haloperidolの処方オッズは、2.3倍減であった。

【結論】 諸外国における認知症への抗精神病薬使用の安全性への警告にもかかわらず、日本では抗精神病薬の適応外使用が微増していることが明らかになった。この結果は、認知症に伴う重度な焦燥感、攻撃性や精神病症状の治療のために、治験を実施することが喫緊の課題であることを意味する。さらに、抗精神病薬の処方割合を下げるために、抗精神病薬の中止方略や心理社会的介入を通常診療の一環として取り入れるための支援が必要と考えられる。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

都甲 崇 いなほクリニック 副院長

藤田純一 独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 児童思春期精神科
医長

A. 研究目的

認知症患者の約 75%は、妄想、幻覚、焦燥感、攻撃性、抑うつ、不安、無気力、睡眠障害などの行動・心理症状 (BPSD: Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) を呈する¹⁾。BPSD への治療のために向精神薬は頻繁に使用されるものの²⁾、それらのリスクとベネフィットのさらなるエビデンスが求められている。

多くの先行研究では、認知症への抗精神病薬使用により死亡リスクが高まることが示されている^{3,4)}。Banerjee の報告では、BPSD を呈する 1000 人に対して、12 週間にわたる非定型抗精神病薬治療をすると、プラセボ治療をした場合と比べ、有害事象の増分は、死亡が 10 名、心血管系イベントが 18 名、歩行障害が 58–94 名になると推計されている⁵⁾。こうした事実から、いくつかの治療ガイドラインでは、非薬物療法を BPSD 治療の第 1 選択肢とするよう推奨している^{6,7)}。一方で、抗精神病薬使用への安全性への懸念はあるものの、すべての BPSD に対して非薬物療法だけで対処することは現実的ではないと考えられている⁸⁾。実際、近年の治療ガイドラインと系統的レビューでは、自己や他者を傷つける可能性のある重度な焦燥感、攻撃性や精神病症状を呈した症例へは、aripiprazole, olanzapine と risperidone の使用が推奨されている^{9,10)}。しかし、BPSD の薬物療法として、上述した 3 剤を除く向精神薬を推奨するエビデンスは不足している。たとえば、quetiapine¹⁰⁾、抗うつ薬¹⁰⁾、ベンゾジアゼピン系薬剤¹¹⁾、気分安定薬^{10,12)}の使用を推奨するエビデンスはない。

いくつかの規制当局は、BPSD への抗精神病薬使用について警告や規制を行っている。2005 年にアメリカ食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration: FDA) は、認知症への非

定型抗精神病薬使用について、最も強い警告 (black box warning) を発令している¹³⁾。さらに、2008 年に警告の対象薬剤として、定型抗精神病薬も追加された¹⁴⁾。したがって、アメリカでは現在、BPSD への適応のある薬剤はない。イギリスでは、持続する攻撃性への短期間 (6 週間以内) の risperidone 使用が唯一の承認されている薬物療法である¹⁵⁾。加えて、risperidone の使用中に発生した、すべての有害事象を報告するよう求められている。イタリアでは、認知症への抗精神病薬使用の際には、いくつかの規則に従うよう義務付けられている¹⁶⁾。具体的には、BPSD への抗精神病薬の使用症例を臨床データベースに登録し、有害事象を 2 か月ごとに報告することなどが求められている¹⁶⁾。

日本では、BPSD への適応のある薬剤はない。しかし、BPSD への抗精神病薬の適応外使用は、一般的に行われていると予想される。さらに、日本の規制当局は、BPSD への向精神薬使用に対する強い警告や規制を行っていないため、抗精神病薬処方 of 経年変化はみられないことが予想される。これまでの研究では、認知症への向精神薬の処方実態を調べた、全国規模の研究はなかった。そこで、本研究では、代表性の高いレセプト情報である社会医療診療行為別調査¹⁷⁾を活用して、日本全国の認知症に対する向精神薬処方の経年変化を把握することを目的とした。

B. 研究方法

1. データ源

統計法第 33 条に基づき、社会医療診療行為別調査に係る調査票情報の提供の申出を行い、その承諾通知を得た (厚生労働省発 0529 第 1 号)。本調査は、厚生労働省大臣官房統計情報部が毎年実施している一般統計調査である¹⁷⁾。客体は、

社会保険診療報酬支払基金支部と国民健康保険団体連合会において6月に審査決定された、協会けんぽ、組合健保、国保及び後期高齢者医療制度の診療報酬明細書と調剤報酬明細書である。厚生労働省は、レセプトの記入事項より、病院-診療所区分、性別、年齢、薬剤名、などの情報を収集している。標本抽出法は、2010年の調査までは、一次抽出単位を保険医療機関と保険薬局、二次抽出単位をレセプトとする層化無作為二段抽出法であった。本研究では、認知症への向精神薬処方の経年変化を把握するため、以下の適格基準を満たしたレセプトを分析対象とした：①調査年は2002年から2010年、②レセプト種別は、入院と歯科を除く入院外の診療報酬明細書（医科レセプト）と調剤報酬明細書（調剤レセプト）、③年齢は65歳以上、④抗認知症薬（donepezil）の処方がある。

2. 評価項目

レセプト100件あたりの向精神薬の処方件数を主要評価項目とした。付表に示す101種類の向精神薬を、「今日の治療薬（2002年版~2010年版）」¹⁸⁾を参考に、抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬、抗不安・睡眠薬の4クラスに分類した。

抗精神病薬は、非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬の2つに細分した。抗うつ薬は、新規抗うつ薬、三環系抗うつ薬、その他の抗うつ薬の3つに細分した。先行研究に従い¹²⁾、気分安定薬は、carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, lithium, topiramate と valproate を含めた。抗不安・睡眠薬は、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、その他の抗不安・睡眠薬の4つに細分した。Etizolam は、ベンゾジアゼピン系抗

不安薬とベンゾジアゼピン系睡眠薬の両者に計上した。

3. 統計解析

調査年区分を観察項目とした。標本サイズを保つため、調査年を2002-2004年、2005-2007年、2008-2010年の3水準に区分した。

第1に、調査年区分ごとに、向精神薬の処方割合を算出した。第2に、向精神薬処方の経年変化を検討するために、ロジスティック回帰分析を実施した。従属変数は、向精神薬処方の有無とした。主たる独立変数は、調査年区分とした。共変量は、先行研究^{19, 20)}と入手可能性から、以下の要因とした：性別、年齢区分（65-74歳、75-84歳、85歳以上）、病院-診療所区分、調剤区分（院外処方、院内処方）。共変量を調整した上で、向精神薬処方のオッズ比を推定した（2002-2004年と2005-2007年、2005-2007年と2008-2010年、2002-2004年と2008-2010年の比較）。すべての統計解析には、データ解析環境 R version 3.0.3 を用いた。統計的推定における信頼水準は95%とした。

4. 倫理的配慮

本研究は、連結不可能匿名化された調査票情報の二次利用であるため、「疫学研究に関する倫理指針」の対象外である。第1著者は、本研究における調査票情報の利用にあたり、適正に管理する義務及び守秘義務を負い、不正利用の際には罰則が課せられるよう、法的な制約を受けている。適正管理の一環として、端末をインターネット等の外部ネットワークに接続しないことなど、「統計法33条の運用に関するガイドライン」²¹⁾に遵守した。

C. 研究結果

調査年ごとの外来レセプトの標本サイズは、

205,191 件から 268,872 件に分布しており、総計 2,191,098 件であった。65 歳以上のレセプトの割合は、49.8%から 53.2%に分布していた。65 歳以上のレセプトにおける donepezil の処方割合は、2002 年は 0.5%であったが、2010 年には 2.3%に増えていた。年齢区分別に donepezil 処方増分を確認すると、65–74 歳が 1.9 倍増、75–84 歳が 4.0 倍増、85 歳以上が 6.2 倍増であった。

本研究の適格基準に合致した、65 歳以上の donepezil 処方のあるレセプトは 15,591 件であった (表 1)。抗認知症薬処方の、年齢区分の構成比と病院–診療所区分の構成比に経年変化が認められることが確認された。85 歳以上の構成比は、19.0%から 34.3%に分布していた。加えて、診療所の構成比は 37.5%から 60.2%に分布していた。

表 2 に認知症患者への向精神薬クラス別処方割合の経年変化を示す。また、表 3 に、主要 5 剤の向精神薬別の処方割合の経年変化を示す。

2008–2010 年において、向精神薬クラス別の処方割合は、抗不安・睡眠薬 (27.3%)、抗精神病薬 (21.3%)、抗うつ薬 (11.4%)、気分安定薬 (2.8%) の順に高かった。2002–2004 年と 2008–2010 年の間に、気分安定薬 (OR 2.30, 95% CI 1.65–3.28)、抗うつ薬 (OR 1.30, 95% CI 1.12–1.51)、抗精神病薬 (OR 1.14, 95% CI 1.02–1.27)、抗不安・睡眠薬 (OR 1.11, 95% CI 1.01–1.24) の処方割合の増加傾向が認められた。

図 1 は、2002 年から 2010 年の認知症患者への抗精神病薬の処方割合の経年変化を示す。2002–2004 年と 2008–2010 年の間に、非定型抗精神病薬の処方割合が 4.9%から 11.2%に増加している一方で、定型抗精神病薬の処方割合が

17.4%から 12.1%に減少していた。個別の抗精神病薬のうち処方割合の高い 5 剤は、haloperidol, quetiapine, risperidone, sulpiride, と tiapride であった。Quetiapine の処方割合は、2002–2004 年が 1.3%, 2005–2007 年が 3.8%, 2008–2010 年が 5.6%と顕著な増加傾向が認められた。加えて、risperidone の処方割合は、2002–2004 年が 3.1%, 2008–2010 年が 4.5%と増加傾向が認められた。一方、haloperidol の処方割合は、2002–2004 年が 2.9%, 2008–2010 年が 1.1%と減少傾向が認められた。

2002–2004 年と 2008–2010 年の間に、抗うつ薬の中では、新規抗うつ薬の処方割合が 6.0%から 7.1%, その他の抗うつ薬が 3.6%から 3.8%に増加していた。個別の抗うつ薬のうち処方割合の高い 5 剤は、fluvoxamine, mianserin, milnacipran, paroxetine, と trazodone であった。Trazodone の処方割合は、2002–2004 年が 0.8%, 2008–2010 年が 1.7%と顕著な増加傾向が認められた。Paroxetine の処方割合は、2002–2004 年が 2.5%, 2008–2010 年が 2.9%と、増加傾向が認められた。

気分安定薬の中では、lithium の処方割合は、2002–2004 年が 0.1%, 2008–2010 年が 0.5%と顕著な増加傾向が認められた。Valproate の処方割合は、2002–2004 年が 1.1%, 2008–2010 年が 1.9%と増加傾向が認められた。

抗不安・睡眠薬の処方割合は、ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (17.2%)、ベンゾジアゼピン系抗不安薬 (11.9%)、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (7.4%)、その他の抗不安・睡眠薬 (1.3%) の順に高かった。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の処方割合は、2002–2004 年が 4.7%, 2008–2010 年が 7.4%と増加傾向が認められた。一方で、ベンゾジアゼピン系薬剤、ベンゾジアゼピン系抗

不安薬、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、その他の抗不安・睡眠薬の処方割合に増減は認められなかった。2002–2004年と2008–2010年の間に、zolpidemの処方割合が2.0%から4.5%、zopicloneの処方割合が2.8%から3.1%に増加していた。

D. 考察

本研究の結果、6つの主要な結果が得られた。第1に、21%の認知症患者へ抗精神病薬が処方されており、その割合は経年的に1.1倍の増加傾向にあることが示された。この結果は、諸外国において認知症への抗精神病薬の処方割合が、年々減っている事実と相反する。研究法等の相違により単純な比較は困難であるものの、抗精神病薬の処方割合の経年変化は、イギリスでは69%減(1995–2011年)²⁾、アメリカでは41%減(1999–2007年)²²⁾、フランスでは40%減(2003–2011年)²³⁾、イタリアでは34%減(2002–2008年)²⁴⁾、ドイツでは9%減(2004–2009年)²⁵⁾であることが報告されている。この相違がみられる一因として、我が国の規制当局が、BPSDへの抗精神病薬使用について、強い警告や規制を与えていないことが起因していると考えられる。本研究結果は、我が国の規制当局が、警告を発令することを促すかもしれないが、警告を発令する際は、BPSDへの治療ガイドラインと非薬物療法の整備をして、初めて適切なものとなる²³⁾。しかしながら、現状では、介護施設の職員は、BPSDへの対応能力に困難感を覚えていることが報告されている²⁶⁾。抗精神病薬の処方割合を全体的に下げするためには、医師や介護者が、抗精神病薬の中止方略²⁷⁾や心理社会的介入²⁸⁾などのエビデンスに基づいた介入を、通常診療の一環として取り入れられるための支援が必要となるであろう。

第2に、定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬への切り替えがみられることが示された。抗精神病薬の中では、quetiapineとrisperidoneが増加しており、haloperidolが減少していた。この切り替えは、定型抗精神病薬の死亡リスクは非定型抗精神病薬よりも高いことが示されているため⁴⁾、望ましい変化であると思われる。しかし、現状のエビデンスでは、非定型抗精神病薬の中でも、推奨度は異なる。近年の系統的レビューと治療ガイドラインによると、quetiapineを支持あるいは反対するエビデンスは不十分である一方で¹⁰⁾、aripiprazole、olanzapineとrisperidoneを推奨する十分なエビデンスがあると報告されている^{9, 10)}。2015年現在、これらの非定型抗精神病薬の我が国における適応症は、統合失調症、双極性障害及び難治性のうつ病に限られている。さらに、我が国では、BPSDへの抗精神病薬の有効性を検討した、プラセボ対照試験が存在しない。これらの事実は、抗精神病薬治療を重度なBPSDへの保険適応のある治療法とするために、治験を推進することが喫緊の課題であることを示唆する。

第3に、無視できない割合の患者(12%)に、抗不安薬が使用され続けていることが示された。系統的レビューでは、BPSDへのベンゾジアゼピン系抗不安薬の日常的な使用を推奨する根拠はないことが示されている¹¹⁾。治療ガイドラインでは、ベンゾジアゼピン系抗不安薬のリスク・ベネフィット比は、抗精神病薬よりも悪いと指摘されている⁷⁾。一般的な有害事象として、過鎮静、運動失調、健忘症、意識障害、不安などがあり、それらは認知機能等の悪化や転倒の増加に結びつくと考えられている⁷⁾。一方で、治療ガイドラインでは、ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、まれにしか生じない焦燥感を訴える患

者への頓服使用，あるいは，抜歯などの特定の
手技のときには利便性を有することは言及され
ている⁷⁾。こうした事実は，臨床家は BPSD へ
の抗不安薬の処方について，慎重であるべきこ
とを示唆する。有効性が期待されているベンゾ
ジアゼピン系薬剤の中止方略は，薬剤のリスク
を直接的に伝達することや，漸減法による中止
方略を実施することであると考えられている²⁹⁾。

第 4 に，lithium と valproate の処方割合が増
加していた。処方割合は，lithium は比較的少な
いが (0.5%)，valproate は無視できない多さで
あった (1.9%)。特に，valproate については，
現在のエビデンスによる推奨と一致していない
と考えられる。すなわち，BPSD への valproate
は，有効性がなく死亡リスクが上昇するため，
強い推奨度で使用すべきでない¹⁰⁾とされてい
る¹²⁾。したがって，本研究の結果は，BPSD の治
療として valproate を頻繁に処方する医師に対
して，注意喚起を促すものとなるであろう。

第 5 に，認知症への抗うつ薬の処方割合が経
年的に増加傾向にあり，特に，trazodone と
paroxetine の増分が大きいことが示された。こ
れらの処方パターンが，臨床的妥当性に疑問を
呈するものか否かは，エビデンスが不足してい
るため判断が難しい。すなわち，大うつ病性障
害に対する抗うつ薬の使用を支持する推奨度は
強いが，焦燥感を呈する患者に対する trazodone
や選択的セロトニン再取り込み阻害薬の使用を
支持あるいは反対する十分なエビデンスはない¹⁰⁾。
7つの無作為化比較試験のメタ・アナリシスに
よると，焦燥感や精神病症状を呈する認知症患
者への抗うつ薬の有効性は期待されているもの
の，現状では研究の質に課題が残されているこ
とが指摘されている³⁰⁾。したがって，BPSD へ
の治療として，抗うつ薬の有効性と認容性を検

討するための，質の高い大規模無作為化比較試
験が必要と考えられる。

第 6 に，認知症患者への非ベンゾジアゼピン
系睡眠薬の処方割合が経年的に増加傾向にある
一方で，ベンゾジアゼピン系睡眠薬の処方割合
は安定的であることが示された。非ベンゾジア
ゼピン系睡眠薬の増加理由として，ベンゾジア
ゼピン系睡眠薬よりも安全性が高いと信じられ
ていることが挙げられる³¹⁾。しかし，この仮説
を支持するエビデンスはない³²⁾。加えて，認知
症患者の睡眠障害への適切な薬剤選択に関する
エビデンスは不足していることが系統的レビュー
により指摘されている³³⁾。これらの結果は，
認知症患者の睡眠障害へ頻繁に使用される薬剤
の有効性と安全性を検討することが喫緊の課題
であることを示唆する。

本研究の限界

本研究には，4つの重大な限界がある。第 1
に，本研究のデータには，診断，治療期間，用
量，アドヒアランスなどの情報が含まれていな
い。その結果，医師が向精神薬を使用した理由
を把握できていない。具体的には，統合失調症
や双極性障害などの精神疾患を有する患者を除
外できておらず，BPSD 以外のために向精神薬
を使用している可能性を排除できない。第 2 に，
適格基準を抗認知症薬の使用者としたため，本
研究の母集団は，認知症の全体を代表していな
い。第 3 に，年齢構成等の調整をしたものの，
経年的に母集団が変容している可能性を排除で
きない。例えば，本研究では，donepezil の使用
者数が増加していることを確認した。増加理由
の 1つとして，1998 年にアルツハイマー型認知
症の治療薬として承認された donepezil の使用
に，医師が精通してきていることが考えられる。

他の理由として、脳血管性認知症やレビー小体型認知症への適応外使用が増えてきていることも考えられる。第4に、向精神薬の処方割合は、データの特性上、過少評価されている。すなわち、抗認知症薬と向精神薬が、異なる調剤薬局や同一病院の異なる診療科で、処方されている患者を、同定できていない。

E. 結論

結論として、本研究では、相当数の認知症患者へ抗精神病薬が適応外に使用されており、その処方割合は微増傾向にあることが示された。本研究結果は、重度なBPSDへの承認された治療とすべく、抗精神病薬の有効性を評価することが喫緊の課題であることを示唆する。さらに、抗精神病薬の処方割合を全体的に下げするために、抗精神病薬の中止法略と心理社会的介入に対して、資源投資するよう方向づけることが必要であると示唆する。

謝辞

本研究の草稿に対して、有益な助言を下された、中西三春博士（東京都医学総合研究所）に感謝します。また、未公表データを提供下さった、Helen Kales 博士（University of Michigan Health System）に深謝致します。なお、本報告書は、「International Psychogeriatrics」誌に掲載された論文を、邦訳したものです。

引用文献

- 1) Lyketsos, CG, Lopez, O, Jones, B et al: Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *Journal of the American Medical Association* 2002; 288: 1475-83.
- 2) Martinez, C, Jones, RW, Rietbrock, S: Trends in the prevalence of antipsychotic drug use among patients with Alzheimer's disease and other dementias including those treated with antidementia drugs in the community in the UK: a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3.
- 3) Schneider, LS, Dagerman, KS, Insel, P: Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of the American Medical Association* 2005; 294: 1934-43.
- 4) Gill, SS, Bronskill, SE, Normand, SL et al: Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146: 775-86.
- 5) Banerjee, S: The Use of Antipsychotic Medication for People with Dementia: Time for Action. Institute of Psychiatry, King's College London, London, 2009.
- 6) National Institute for Health and Clinical Excellence: Dementia: Supporting People with Dementia and their Carers in Health and Social Care. National Institute for Health and Clinical Excellence, Manchester, 2006.
- 7) Rabins, PV, Blacker, D, Rovner, BW et al: American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. *American Journal of Psychiatry* 2007; 164: 5-56.
- 8) Gareri, P, De Fazio, P, Manfredi, VG et al: Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2014; 34: 109-23.
- 9) Maglione, M, Maher, AR, Hu, J et al: Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: an Update. 2011/12/02 ed AHRQ Publication, Rockville, 2011.
- 10) Herrmann, N, Lanctot, KL, Hogan, DB:

- Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimer's Research and Therapy* 2013; 5: S5.
- 11) Tampi, RR, Tampi, DJ: Efficacy and tolerability of benzodiazepines for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review of randomized controlled trials. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 2014.
 - 12) Yeh, YC, Ouyang, WC: Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: an update review. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2012; 28: 185-93.
 - 13) U.S. Food and Drug Administration. Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances [<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm> (accessed 5 May 2014)].
 - 14) U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Conventional Antipsychotics [<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124830.htm> (accessed 5 May 2014)].
 - 15) Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: Antipsychotics: use in elderly people with dementia. *Drug Safety Update* 2009; 1: 5.
 - 16) Agenzia Italiana del Farmaco. Il Trattamento Farmacologico dei Disturbi Psicotici in Pazienti Affetti da Demenza [<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/il-trattamento-farmacologico-dei-disturbi-psicotici-pazienti-affetti-da-demenza> (accessed 12 May 2014)].
 - 17) 厚生労働省: 社会医療診療行為別調査 [<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/26-19.html> (accessed 2014年2月15日)].
 - 18) 浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一. 今日の治療薬 (2010年版)—解説と便覧—. 南江堂, 2010.
 - 19) Carrasco-Garrido, P, Lopez de Andres, A, Hernandez Barrera, V et al: National trends (2003-2009) and factors related to psychotropic medication use in community-dwelling elderly population. *International Psychogeriatrics* 2013; 25: 328-38.
 - 20) Ruths, S, Sorensen, PH, Kirkevold, O et al: Trends in psychotropic drug prescribing in Norwegian nursing homes from 1997 to 2009: a comparison of six cohorts. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2013; 28: 868-76.
 - 21) 総務省政策統括官: 統計法第33条の運用に関するガイドライン [<http://www.stat.go.jp/index/seido/pdf/33glv3.pdf> (accessed 2013年9月9日)].
 - 22) Kales, HC, Zivin, K, Kim, HM et al: Trends in antipsychotic use in dementia 1999-2007. *Archives of General Psychiatry* 2011; 68: 190-7.
 - 23) Gallini, A, Andrieu, S, Donohue, JM et al: Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: impact of national safety warnings. *European Neuropsychopharmacology* 2014; 24: 95-104.
 - 24) Franchi, C, Tettamanti, M, Marengoni, A et al: Changes in trend of antipsychotics prescription in patients treated with cholinesterase inhibitors after warnings from Italian Medicines Agency: results from the EPIFARM-Elderly Project.

- European Neuropsychopharmacology* 2012; 22: 569-77.
- 25) Schulze, J, van den Bussche, H, Glaeske, G et al: Impact of safety warnings on antipsychotic prescriptions in dementia: nothing has changed but the years and the substances. *European Neuropsychopharmacology* 2013; 23: 1034-42.
- 26) Nakanishi, M, Hattori, K, Nakashima, T et al: Priority for elderly persons with behavioral and psychological symptoms of dementia on waiting lists for placement in nursing homes in Japan: do nursing homes change priorities based on their own guidelines? *Journal of the American Medical Directors Association* 2012; 13: 794-9.
- 27) Declercq, T, Petrovic, M, Azermai, M et al: Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 3: CD007726.
- 28) Richter, T, Meyer, G, Mohler, R et al: Psychosocial interventions for reducing antipsychotic medication in care home residents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 12: CD008634.
- 29) Tannenbaum, C, Martin, P, Tamblyn, R et al: Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 890-8.
- 30) Seitz, DP, Adunuri, N, Gill, SS et al: Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011: CD008191.
- 31) Hoffmann, F: Perceptions of German GPs on benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs. *Swiss Medical Weekly* 2013; 143: w13745.
- 32) Levy, HB: Non-benzodiazepine hypnotics and older adults: what are we learning about zolpidem? *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2014; 7: 5-8.
- 33) McCleery, J, Cohen, DA, Sharpley, AL: Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 3: CD009178.

F. 研究発表

1. 論文発表

Okumura Y, Togo T, Fujita J: Trends in use of psychotropic medications among patients treated with cholinesterase inhibitors in Japan from 2002 to 2010. *International Psychogeriatrics* 27 (3): 407-415, 2015.

Okumura Y, Togo T, Fujita J: Trends in use of psychotropic medications among patients treated with cholinesterase inhibitors in Japan from 2002 to 2010—Corrigendum. *International Psychogeriatrics* 27 (3): 417-418, 2015.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

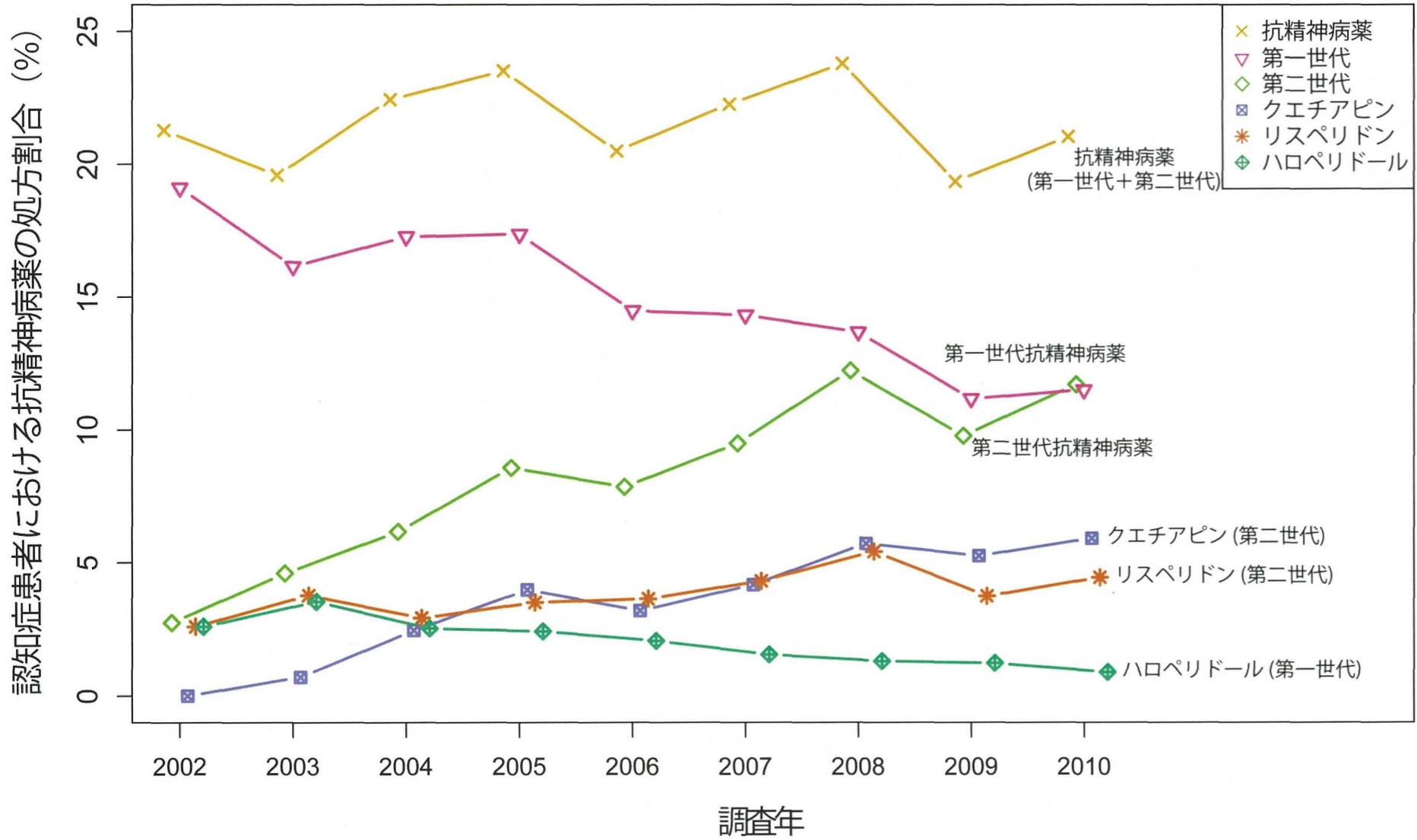


図 1. 2002 年から 2010 年の認知症患者への抗精神病薬の処方割合の経年変化

表 1. 調査対象の特性

特性	全期間	調査年								
		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
全体, n	15,591	691	848	1,297	1,480	1,781	2,178	2,286	2,583	2,447
年齢区分, %										
65-74	10.6	25.3	17.2	17.3	13.8	10.6	7.6	8.2	7.4	7.1
75-84	59.5	55.7	60.3	59.3	60.2	60.4	60.2	60.1	59.5	58.6
≥ 85	29.8	19.0	22.5	23.4	26.0	29.0	32.2	31.7	33.2	34.3
性別, %										
男性	27.8	15.8	26.4	28.1	28.9	27.5	27.1	29.5	29.2	28.5
女性	70.9	55.0	73.6	71.9	71.1	72.5	72.9	70.5	70.8	71.5
不明	1.3	29.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
病診区分, %										
診療所	48.7	37.6	37.5	40.9	45.8	47.5	45.7	46.6	55.0	60.2
病院	51.3	62.4	62.5	59.1	54.2	52.5	54.3	53.4	45.0	39.8
調剤区分, %										
院外処方	35.9	29.2	31.4	36.7	34.9	34.5	35.4	35.3	38.6	38.6
院内処方	64.1	70.8	68.6	63.3	65.1	65.5	64.6	64.7	61.4	61.4

表 2. 認知症患者への向精神薬クラス別処方割合の経年変化

向精神薬	向精神薬処方件数, %			オッズ比 (95% CI)		
	2002-2004	2005-2007	2008-2010	2002-2004 vs. 2005-2007	2005-2007 vs. 2008-2010	2002-2004 vs. 2008-2010
抗精神病薬	21.3	22.0	21.3	1.11 (0.99, 1.24)	1.03 (0.94, 1.12)	1.14 (1.02, 1.27)*
非定型抗精神病薬	4.9	8.7	11.2	2.02 (1.66, 2.47)*	1.46 (1.30, 1.65)*	2.95 (2.44, 3.59)*
定型抗精神病薬	17.4	15.2	12.1	0.88 (0.78, 1.00)	0.80 (0.72, 0.89)*	0.71 (0.62, 0.80)*
抗うつ薬	10.4	11.3	11.4	1.21 (1.04, 1.41)*	1.08 (0.96, 1.21)	1.30 (1.12, 1.51)*
新規抗うつ薬	6.0	7.5	7.1	1.37 (1.13, 1.66)*	1.00 (0.87, 1.14)	1.36 (1.13, 1.65)*
三環系抗うつ薬	1.7	1.7	1.7	1.14 (0.80, 1.64)	1.00 (0.76, 1.32)	1.14 (0.81, 1.63)
その他	3.6	3.0	3.8	0.96 (0.74, 1.25)	1.42 (1.17, 1.74)*	1.37 (1.08, 1.75)*
気分安定薬	1.6	1.9	2.8	1.46 (1.02, 2.12)*	1.58 (1.24, 2.01)*	2.30 (1.65, 3.28)*
抗不安・睡眠薬	25.7	27.1	27.3	1.08 (0.97, 1.20)	1.04 (0.96, 1.12)	1.11 (1.01, 1.24)*
BZD 系薬剤	21.7	22.1	21.8	1.02 (0.91, 1.14)	1.00 (0.92, 1.09)	1.02 (0.92, 1.14)
BZD 系抗不安薬	12.1	13.2	11.9	1.11 (0.96, 1.28)	0.90 (0.81, 1.00)*	1.00 (0.87, 1.14)
BZD 系睡眠薬	16.7	17.0	17.2	1.02 (0.90, 1.15)	1.04 (0.95, 1.14)	1.06 (0.94, 1.19)
非 BZD 系睡眠薬	4.7	6.6	7.4	1.43 (1.17, 1.77)*	1.17 (1.01, 1.34)*	1.67 (1.37, 2.04)*
その他	1.7	1.9	1.3	1.26 (0.89, 1.82)	0.68 (0.52, 0.91)*	0.86 (0.60, 1.25)

Note. BZD = benzodiazepine; CI = confidence interval

* $p < .05$

表 3. 認知症患者への向精神薬別処方割合の経年変化

向精神薬	向精神薬処方件数, %			オッズ比 (95% CI)		
	2002-2004	2005-2007	2008-2010	2002-2004 vs. 2005-2008	2005-2008 vs. 2008-2010	2002-2004 vs. 2008-2010
抗精神病薬						
haloperidol	2.9	2.0	1.1	0.72 (0.54, 0.97)*	0.61 (0.46, 0.81)*	0.44 (0.32, 0.60)*
quetiapine	1.3	3.8	5.6	2.95 (2.10, 4.25)*	1.62 (1.37, 1.93)*	4.78 (3.45, 6.82)*
risperidone	3.1	3.9	4.5	1.39 (1.07, 1.80)*	1.30 (1.09, 1.56)*	1.80 (1.41, 2.32)*
sulpiride	3.8	3.3	2.6	0.88 (0.69, 1.12)	0.80 (0.65, 0.98)*	0.70 (0.55, 0.90)*
tiapride	9.9	9.3	7.4	0.95 (0.81, 1.11)	0.81 (0.71, 0.92)*	0.77 (0.65, 0.90)*
抗うつ薬						
fluvoxamine	2.5	2.3	1.7	1.05 (0.77, 1.44)	0.75 (0.59, 0.97)*	0.79 (0.58, 1.09)
mianserin	1.7	1.1	1.3	0.79 (0.54, 1.18)	1.35 (0.98, 1.88)	1.07 (0.75, 1.56)
milnacipran	1.2	1.7	1.2	1.42 (0.96, 2.14)	0.75 (0.56, 1.00)	1.06 (0.71, 1.60)
paroxetine	2.5	3.5	2.9	1.51 (1.15, 2.02)*	0.88 (0.72, 1.07)	1.33 (1.01, 1.77)*
trazodone	0.8	1.3	1.7	1.99 (1.24, 3.33)*	1.40 (1.05, 1.89)*	2.78 (1.77, 4.58)*
気分安定薬 †						
carbamazepine	0.4	0.5	0.5	1.40 (0.71, 2.96)	1.03 (0.63, 1.70)	1.44 (0.75, 3.00)
lithium	0.1	0.3	0.5	2.34 (0.83, 8.30)	2.17 (1.19, 4.18)*	5.07 (1.99, 17.16)*
sodium valproate	1.1	1.3	1.9	1.33 (0.87, 2.11)	1.70 (1.27, 2.29)*	2.27 (1.53, 3.48)*
抗不安・睡眠薬						
brotizolam	4.7	4.4	5.6	0.91 (0.73, 1.14)	1.34 (1.14, 1.58)*	1.22 (0.99, 1.50)
etizolam	4.9	6.0	5.4	1.23 (1.00, 1.53)*	0.91 (0.79, 1.06)	1.13 (0.92, 1.39)
triazolam	2.3	2.9	2.8	1.19 (0.89, 1.61)	0.94 (0.76, 1.16)	1.12 (0.85, 1.51)
zolpidem	2.0	3.3	4.5	1.54 (1.15, 2.11)*	1.36 (1.13, 1.64)*	2.10 (1.59, 2.83)*
zopiclone	2.8	3.5	3.1	1.36 (1.04, 1.80)*	0.97 (0.80, 1.19)	1.33 (1.02, 1.75)*

Note. CI = confidence interval

* $p < .05$

† Gabapentin と topiramate の処方件数は 1 件であり, lamotrigine は 0 件であった。

付表. 向精神薬一覧

一般名	調査年
非定型抗精神病薬	
aripiprazole	2007-2010
blonanserin	2008-2010
clozapine	2010-2010
olanzapine	2002-2010
perospirone	2002-2010
quetiapine	2002-2010
risperidone	2002-2010
定型抗精神病薬	
bromperidol	2002-2010
carpipramine	2002-2010
chlorpromazine	2002-2010
chlorpromazine-promethazine-combined	2002-2010
clocapramine	2002-2010
fluphenazine	2002-2010
haloperidol	2002-2010
haloperidol decanoate	2002-2010
levomepromazine	2002-2010
moperone	2002-2009
mosapramine	2002-2010
nemonapride	2002-2010
oxypertine	2002-2010
perphenazine	2002-2010
pimozide	2002-2010
pipamperone	2002-2010
prochlorperazine	2002-2010
propericiazine	2002-2010
spiperone	2002-2010
sulpiride	2002-2010
sultopride	2002-2010
thioridazine	2002-2006
tiapride	2002-2010
timiperone	2002-2010
trifluoperazine	2002-2010
zotepine	2002-2010
新規抗うつ薬	
duloxetine	2010-2010
milnacipran	2002-2010
mirtazapine	2010-2010
paroxetine	2002-2010
sertraline	2007-2010
fluvoxamine	2002-2010
三環系抗うつ薬	
amitriptyline	2002-2010
amoxapine	2002-2010
clomipramine	2002-2010
dosulepin	2002-2010
imipramine	2002-2010
lofepramine	2002-2010
nortriptyline	2002-2010
trimipramine	2002-2010
その他の抗うつ薬	
maprotiline	2002-2010
mianserin	2002-2010
setiptiline	2002-2010
trazodone	2002-2010
気分安定薬	
carbamazepine	2002-2010
gabapentin	2007-2010
lamotrigine	2009-2010
lithium	2002-2010

付表. 向精神薬一覧

一般名	調査年
topiramate	2008-2010
valproate	2002-2010
ベンゾジアゼピン系抗不安薬	
alprazolam	2002-2010
bromazepam	2002-2010
chlordiazepoxide	2002-2010
clorazepate dipotassium	2002-2010
clotiazepam	2002-2010
cloxazolam	2002-2010
diazepam	2002-2010
ethyl loflazepate	2002-2010
etizolam*	2002-2010
fludiazepam	2002-2010
flutazolam	2002-2010
flutoprazepam	2002-2010
lorazepam	2002-2010
medazepam	2002-2010
mexazolam	2002-2010
oxazolam	2002-2010
prazepam	2002-2010
tofisopam	2002-2010
ベンゾジアゼピン系睡眠薬	
brotizolam	2002-2010
estazolam	2002-2010
etizolam*	2002-2010
flunitrazepam	2002-2010
flurazepam	2002-2010
haloxazolam	2002-2010
lormetazepam	2002-2010
nimetazepam	2002-2010
nitrazepam	2002-2010
quazepam	2002-2010
rilmazafone	2002-2010
triazolam	2002-2010
非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	
zolpidem	2002-2010
zopiclone	2002-2010
その他の抗不安・睡眠薬	
amobarbital	2002-2010
barbital	2002-2010
bromovalerylurea	2002-2010
calcium bromide	2002-2010
chloral	2002-2010
hydroxyzine	2002-2010
passiflamin	2002-2008
pentobarbital calcium	2002-2010
phenobarbital	2002-2010
phenobarbital sodium	2002-2010
secobarbital sodium	2002-2010
tandospirone citrate	2002-2010
triclofos	2002-2010

* Etizolam は、抗不安薬と睡眠薬の両者に計上した。

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

研究分担者 奥村泰之 一般財団法人 医療経済研究・社会保険福祉協会

医療経済研究機構 研究部 研究員

研究要旨

【目的】診療報酬改定前後（2011年～2014年）の精神科外来において、抗不安・睡眠薬の多量・多剤処方の割合が変化したかを検討することを目的とした。

【方法】日本医薬総合研究所が保有する処方箋データベースをデータ源とした。適格基準は、①研究期間（調剤年月）は2011年4月から2014年11月、②すべての研究期間にわたり1枚以上の処方箋を応需している薬局、③精神科（心療内科含む）において交付された調剤後の処方とした。主要評価項目は、ベンゾジアゼピン受容体に作用する抗不安・睡眠薬（BZD系薬剤）の多量処方とした。副次評価項目は、診療報酬改定で定義された抗不安薬と睡眠薬の多剤処方とした。

【結果】保険薬局317店で応需された、1,102,575枚の処方箋を分析対象とした。2011年4月から2014年10月の間に、BZD系薬剤が最高臨床推奨用量の3倍超となる多量処方割合は2.8%から2.3%に減少した。この減少傾向は、改定前から0.29%/年減少する傾向があり、診療報酬改定による変化は認められなかった。同時期に、抗不安薬が3剤以上となる多剤処方割合は1.6%から0.9%、睡眠薬が3剤以上となる多剤処方割合は4.5%から2.6%に減少した。診療報酬改定による抗不安薬と睡眠薬の多剤処方の減少効果が認められた。

【結論】相当数の精神科外来患者へBZD系薬剤が多量に使用されており、診療報酬改定による多量処方の減少効果は認められないことが明らかになった。本研究結果は、薬理学的作用機序に基づく規制薬物の分類を検討すると共に、無理なく多量処方を減らすべく、外来診療において非薬物療法を十分に行えるよう資源投資が必要であることを示唆する。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

稲田 健 東京女子医科大学 医学部 精神医学教室 講師

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 薬物依存研究部/自殺予防総合対策センター 診断治療開発研究室長/副センター長

清水沙友里 一般財団法人 医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構 研究部 主任研究員

A. 研究目的

ベンゾジアゼピン系及び類似化合物などの抗不安・睡眠薬は、抗不安・鎮静・睡眠導入・筋弛緩・抗痙攣作用などを有し¹⁾、広く臨床現場で活用されている²⁻⁴⁾。抗不安・睡眠薬は、精神科外来患者の75%²⁾に使用され、その活用範囲は精神科にとどまらず、一般急性期病院入院患者の33%⁴⁾、非精神科外来患者の14%²⁾、高齢者の11%³⁾にも処方されている。

一方で、日本の精神科外来において抗不安・睡眠薬の多剤・多量処方が高頻度に認められることも明らかにされている^{2, 5-8)}。抗不安・睡眠薬の多剤処方割合（2剤以上）は、米国における精神科外来患者では4%⁵⁾、ニューヨーク州における低所得の精神科患者では3%⁶⁾、日本における非精神科外来患者では3%²⁾であるのに対し、日本における精神科外来患者では41%²⁾に上ると示されている。

当然ながら、抗不安・睡眠薬の多剤処方は、投与量増加につながる⁹⁾。そして、投与量増加は、有害事象増加のリスク因子となる¹⁰⁻¹²⁾。抗不安・睡眠薬の剤数をdiazepamの平均投与量に換算すると、2剤併用は17mg/日、3剤併用は26mg/日に相当する⁹⁾。そして、それらの値はdiazepamの添付文書における最高臨床推奨用量である15mg/日を超える¹³⁾。加えて、抗不安・睡眠薬の有害事象として、ベンゾジアゼピン依存¹⁰⁾、骨折¹¹⁾と死亡¹²⁾の発生リスクは、用量依存的に上昇すると報告されている。

厚生労働省は平成24年度診療報酬改定において、抗不安・睡眠薬の多量・多剤処方の適正化に向け、抗不安薬または睡眠薬の剤数が2剤以下の場合と、3剤以上の場合に分けて評価を行うよう減算規定を新設した¹⁴⁾。これは、多剤処方されている場合に、精神科継続外来支援・

指導料（55点）を20%減算するというものである¹⁴⁾。さらに、平成26年度診療報酬改定より、多剤処方による減算規定の対象薬剤と減算項目が拡大された¹⁵⁾。対象薬剤は、抗不安薬と睡眠薬に、抗精神病薬と抗うつ薬が追加された。また、多剤処方に該当する場合、精神科継続外来支援・指導料（55点）を算定しないことになった。加えて、院内処方における多剤の場合は、処方料（42点）が20点に減算、薬剤料が20%減算されることになった。院外処方における多剤の場合は、処方せん料（68点）が30点に減算されることになった。平成26年度の減算規定は、2013年11月29日に中央社会保険医療協議会の組上に載り¹⁶⁾、2014年2月12日に中央社会保険医療協議会が厚生労働大臣に対して答申¹⁷⁾、同年3月5日に官報告示され^{18, 19)}、減薬に必要な期間を設けるため同年10月1日より適用されることとなった²⁰⁾。

このような対策がなされているものの、これまでの研究では、抗不安・睡眠薬の多量・多剤処方の適正化に向けた診療報酬改定による効果を検討したものはなかった。そこで、本研究では、診療報酬改定前後（2011年～2014年）の精神科外来において、抗不安・睡眠薬の多量・多剤処方の割合が変化したかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 研究法

本研究では、株式会社日本医薬総合研究所が保有する処方箋データベースを用いて、横断研究を実施した。日本医薬総合研究所は、保険薬局である日本調剤株式会社の全店舗（2014年11月時点で全国47都道府県に498店）で応需した、すべての処方箋の情報（調剤前と調剤後）

をデータベース化している²¹⁾。なお、平成 25 年度のすべての保険薬局における処方箋枚数に占める、本処方箋データベースのカバー率は 1.4% である²²⁾。処方箋データベースには、調剤薬局 ID、患者 ID、性別、年齢、病院-診療所区分、診療科名、調剤年月日、医薬品名、用量、用法などの情報が格納されている²³⁾。

本研究では、日本医薬総合研究所より、個人情報匿名化された処方箋情報の提供を受けた。本研究における適格基準は、①研究期間（調剤年月）は 2011 年 4 月から 2014 年 11 月、②すべての研究期間にわたり 1 枚以上の処方箋を応需している薬局、③精神科（心療内科含む）において交付された調剤後の処方とした。

2. 評価項目

主要評価項目は、同種同効薬という観点からベンゾジアゼピン受容体に作用する抗不安・睡眠薬（以後、BZD 系薬剤と略記する）の多量処方とした。分析対象の薬剤として、ベンゾジアゼピン系薬剤 30 剤と非ベンゾジアゼピン系薬剤 3 剤の両者を含めた（付表）。多量処方の定義は、一回の処方において diazepam 換算値²⁴⁾で、最高臨床推奨用量の 3 倍超（45 mg/日超）、2~3 倍（30 mg/日超から 45 mg/日以下）及び 2 倍以内（15mg/日超から 30mg/日以下）並びに、それらに対応する BZD 系薬剤の総数とした。

副次評価項目は、診療報酬改定で定義された抗不安薬と睡眠薬の多剤処方とした。分析対象の薬剤として、抗不安薬 20 剤と睡眠薬 23 剤を含めた（付表）¹⁸⁾。多剤処方の定義は、一回の処方において抗不安薬あるいは睡眠薬の一般名が、3 剤以上であることとした。

3. 統計解析

第 1 に、2011 年 4 月から 2014 年 11 月の 1

か月ごと（44 時点）に、分母を処方箋の枚数、分子を多量・多剤処方となる処方箋の枚数とした集計を行った。第 2 に、診療報酬改定による多量・多剤処方への効果を推定するため、区分回帰分析（segmented regression analysis）を用いた²⁵⁾。区分回帰分析は、診療報酬改定などの開始時期が明確な介入による特定の評価項目への、介入直後の効果（水準の変化）と介入後の変化（傾きの変化）を統計学的に推定できる²⁶⁻²⁸⁾。本研究では、診療報酬改定の時期に合わせて調剤年月を以下の 3 つに区分した：改定前（2011 年 4 月~2012 年 3 月）、平成 24 年度改定（2012 年 4 月~2014 年 3 月）、平成 26 年度改定（2014 年 4 月~2014 年 11 月）。従属変数を月ごとの処方箋枚数あたりの多量・多剤処方となる処方箋枚数とした一次の自己回帰モデルにより、診療報酬改定後の水準の変化と傾きの変化を推定した。なお、1 か月ごとの評価項目の増減として推定される傾き（回帰係数）を 12 で乗じて、1 年ごとの評価項目の変化として解釈できるよう変換した。すべての統計解析には、データ解析環境 R version 3.0.3 を用いた。統計的推定における信頼水準は 95% とした。

4. 倫理的配慮

本研究は、連結不可能匿名化された二次利用情報であるため、「疫学研究に関する倫理指針」の対象外である。医療経済研究機構は、本研究における情報の利用にあたり、日本医薬総合研究所と秘密保持契約を締結している。また、情報の適正管理のため、端末をインターネット等の外部ネットワークに接続しないことなど、「統計法 33 条の運用に関するガイドライン」²⁹⁾に遵守した。

C. 研究結果

1. 調査対象の特性

2011年4月から2014年11月の44か月の間に、適格基準に該当した保険薬局317店で応需された、1,102,575枚の処方箋を分析対象とした(表1)。調査対象の特性の分布は、経年的に安定していた(表1)。

2. BZD系薬剤の総数と用量の関係

BZD系薬剤が2剤以上の多剤処方割合は34.6%であった(表2)。BZD系薬剤の総数とdiazepam換算用量には明瞭な関係が認められ、2剤は12.5mg/日、3剤は20mg/日、4剤は30mg/日、5剤以上は45mg/日に相当することが示された(表2)。

3. BZD系薬剤の多量・多剤処方の経年変化

2011年4月から2014年10月の間に、BZD系薬剤が最高臨床推奨用量の3倍超となる多量処方割合は2.8%から2.3%に減少した(図1)。この多量処方割合は、改定前から1年ごとに0.29%減少する傾向が認められた(表3)。平成24年度改定と平成26年度改定の後、この傾きの変化は認められなかった。同時期に、最高臨床推奨用量の2~3倍となる多量処方割合は4.6%から3.7%、2倍以内となる多量処方割合は15.3%から13.5%に減少していた(図1)。しかし、これらの多量処方割合は、改定前の減少傾向に統計的有意性は認められず、診療報酬改定後の傾きの変化も認められなかった(表3)。

2011年4月から2014年10月の間に、BZD系薬剤が5剤以上となる多剤処方割合は1.8%から0.9%に減少した(図2)。この多剤処方割合は、改定前の減少傾向に統計的有意性は認められず、平成24年度改定後より減少傾向が現れ(0.31%

減/年 = 0.07%増/年-0.38%)、平成26年度改定後より顕著な減少傾向が確認された(1.03%減/年 = 0.31%減/年-0.72%)。同時期に、4剤となる多剤処方割合は3.8%から2.6%、3剤となる多剤処方割合は9.6%から8.6%、2剤となる多剤処方割合は21.6%から20.4%に減少していた(図2)。しかし、これらの多剤処方割合は、改定前の減少傾向に統計的有意性は認められず、診療報酬改定後の傾きの変化も認められなかった(表3)。

4. 抗不安薬と睡眠薬の多剤処方割合の経年変化

2011年4月から2014年10月の間に、抗不安薬が3剤以上となる多剤処方割合は1.6%から0.9%に減少した(図3)。この多剤処方割合は、改定前の減少傾向に統計的有意性は認められず、平成24年度改定後より減少傾向が現れ(0.33%減/年 = 0.18%増/年-0.51%)、平成26年度改定後の傾きの変化は認められなかった(表3)。同時期に、睡眠薬が3剤以上となる多剤処方割合は4.5%から2.6%に減少した(図3)。この多剤処方割合は、改定前の減少傾向に統計的有意性は認められず、平成24年度改定後の傾きの変化も認められなかったが、平成26年度改定後より劇的な減少傾向が現れた(3.30%減年 = 0.08%減/年-0.11%-3.11%; 表3)。

D. 考察

本研究の結果、精神科外来において、診療報酬改定による抗不安薬と睡眠薬の多剤処方の減少効果が認められたものの、依然として2.3%の患者へ最高臨床推奨用量の3倍を超えるBZD系薬剤が処方されており、診療報酬改定による多量処方の減少効果は認められないことが明らかになった。