

図 7: 睡眠薬(左)および抗不安薬(右)の 3 種類以上の多剤併用率の推移(2005～2015 年の各年 4 月、0～74 歳)

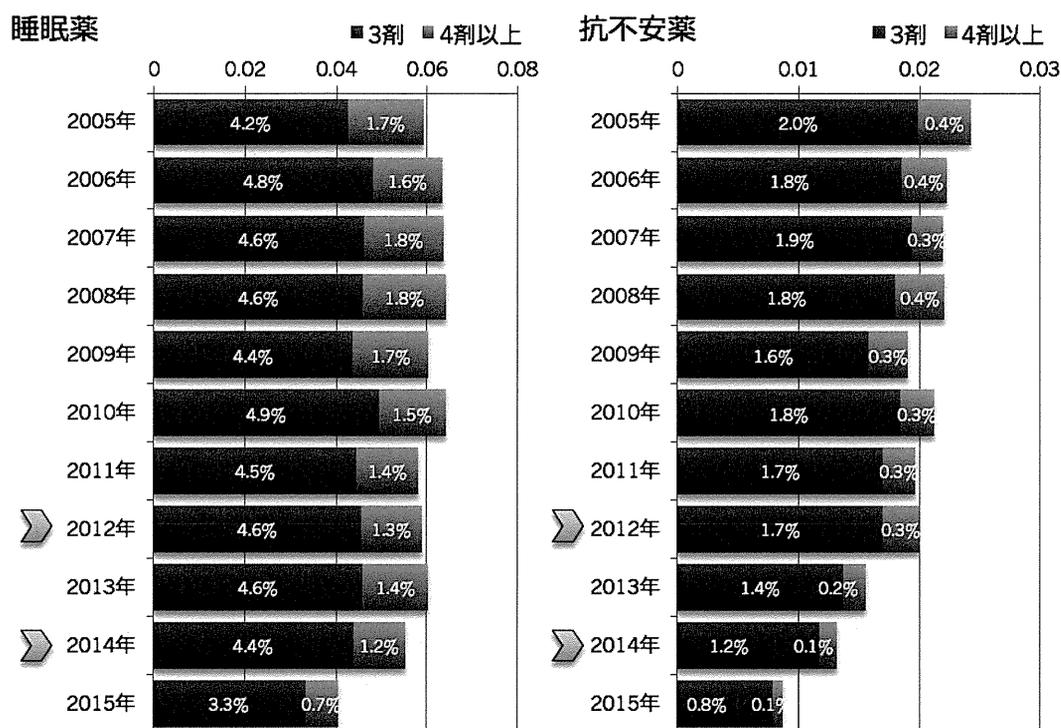


図 8: 抗うつ薬(左)および抗精神病薬の 3 種類以上の多剤併用率の推移(2005～2015 年の各年 4 月、0～74 歳)

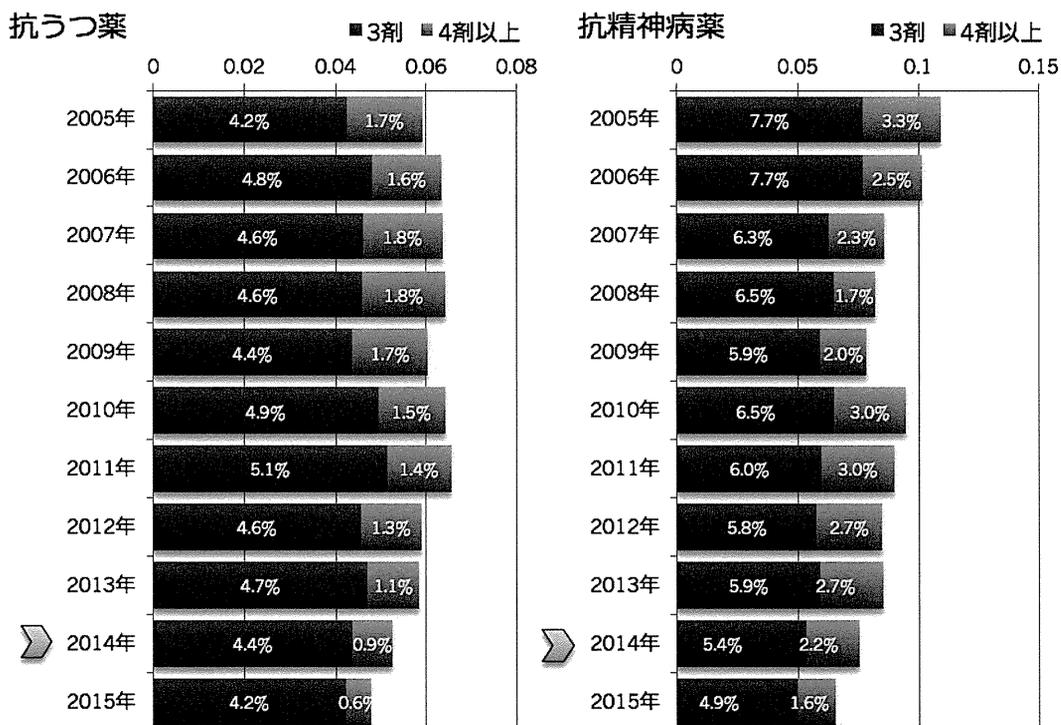


図9:平成24年度(2012年)および平成26年度(2014年)診療報酬改定前後での睡眠薬の多剤併用率の経月推移(2012年1月～2015年6月、0～74歳) 矢印は改訂の実施月を示す。

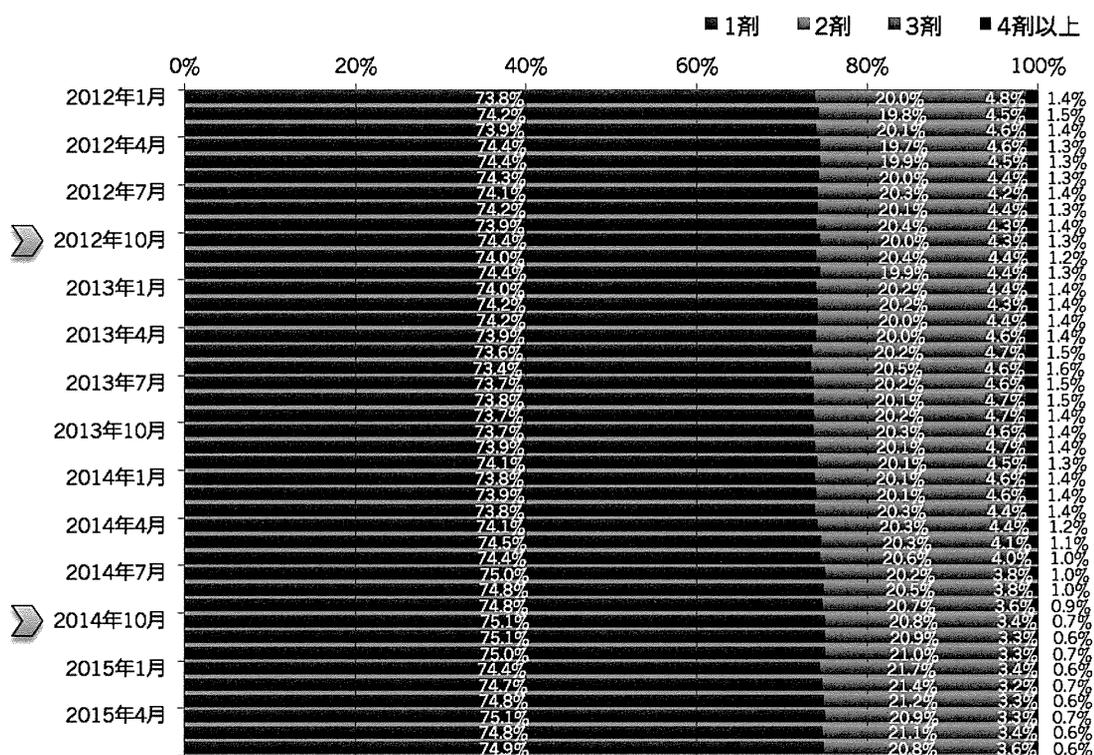


図10:同上、睡眠薬の3種類以上の多剤併用率の経月推移

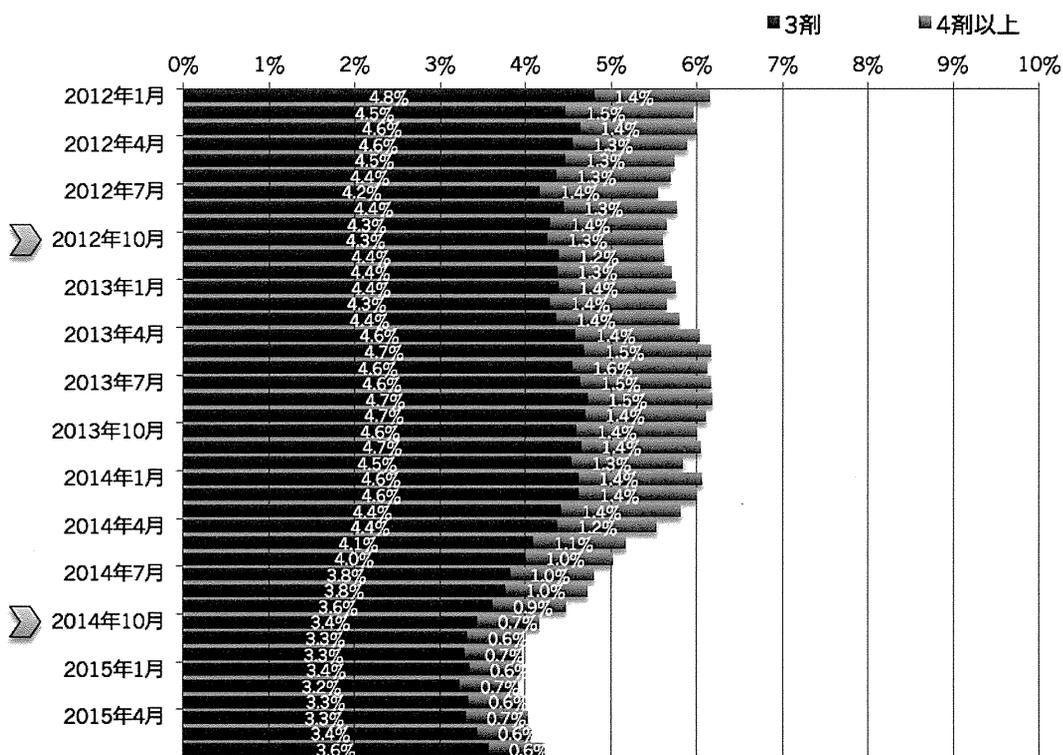


図 11:平成 24 年度(2012 年)および平成 26 年度(2014 年)診療報酬改定前後での抗不安薬の多剤併用率の経月推移(2012 年 1 月～2015 年 6 月、0～74 歳) 矢印は改訂の実施月を示す。

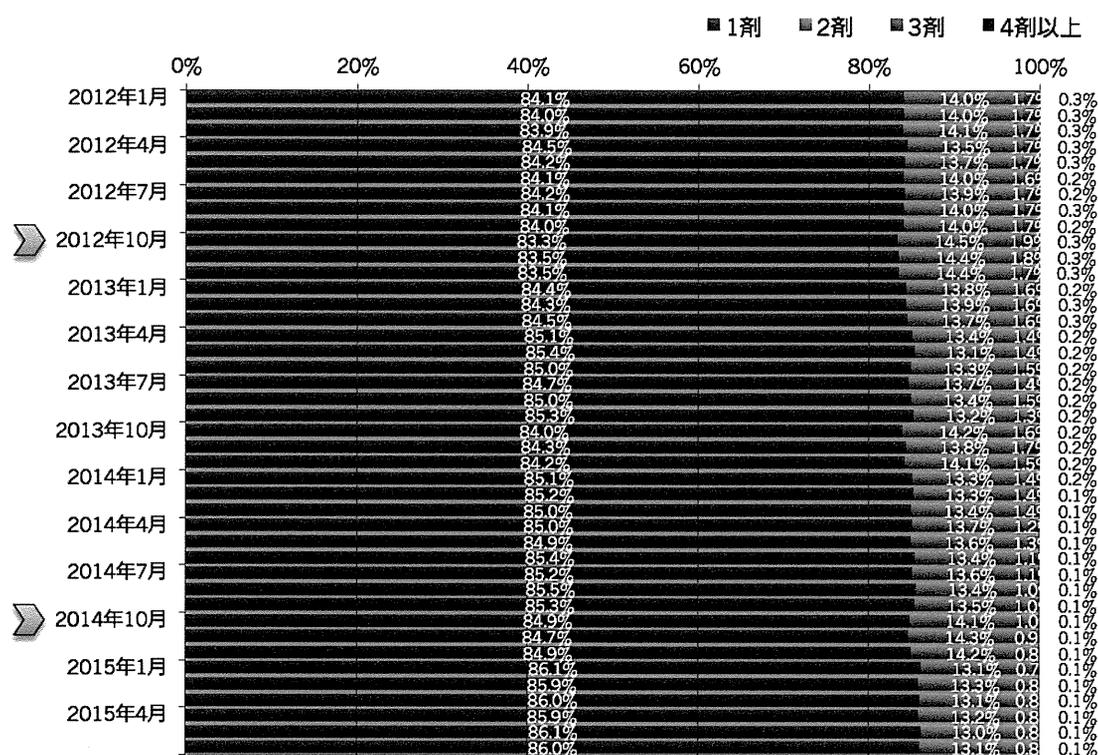


図 12:同上、抗不安薬の 3 種類以上の多剤併用率の経月推移

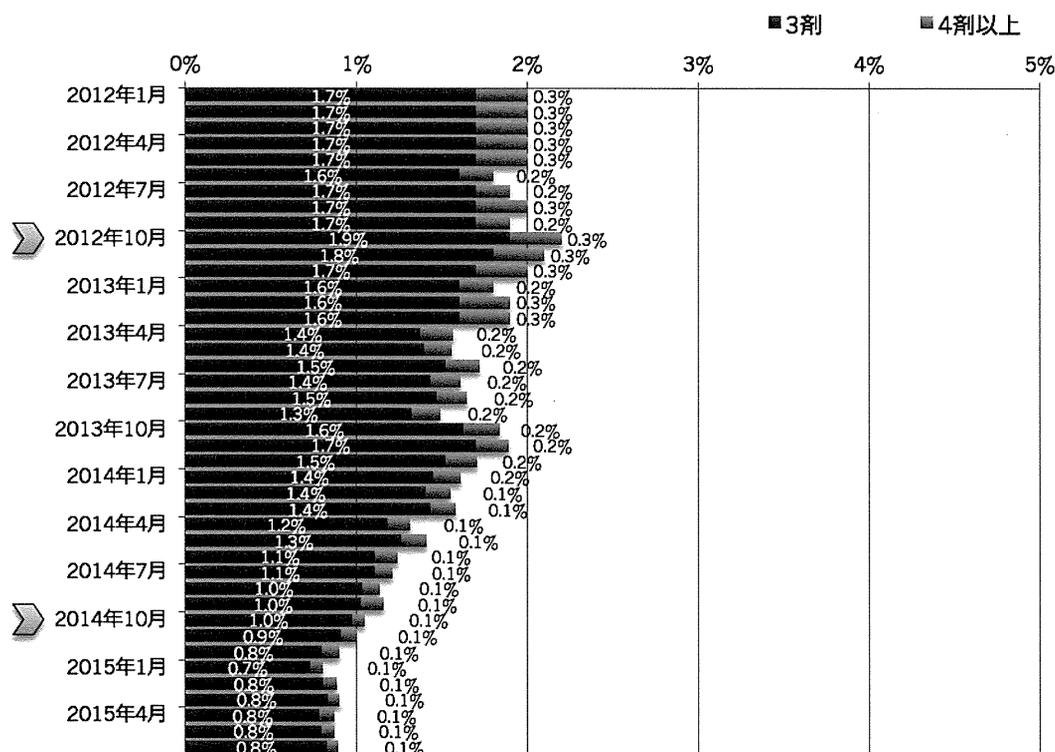


図 13:平成 24 年度(2012 年)および平成 26 年度(2014 年)診療報酬改定前後での抗うつ薬の多剤併用率の経月推移(2012 年 1 月～2015 年 6 月、0～74 歳) 矢印は改訂の実施月を示す。

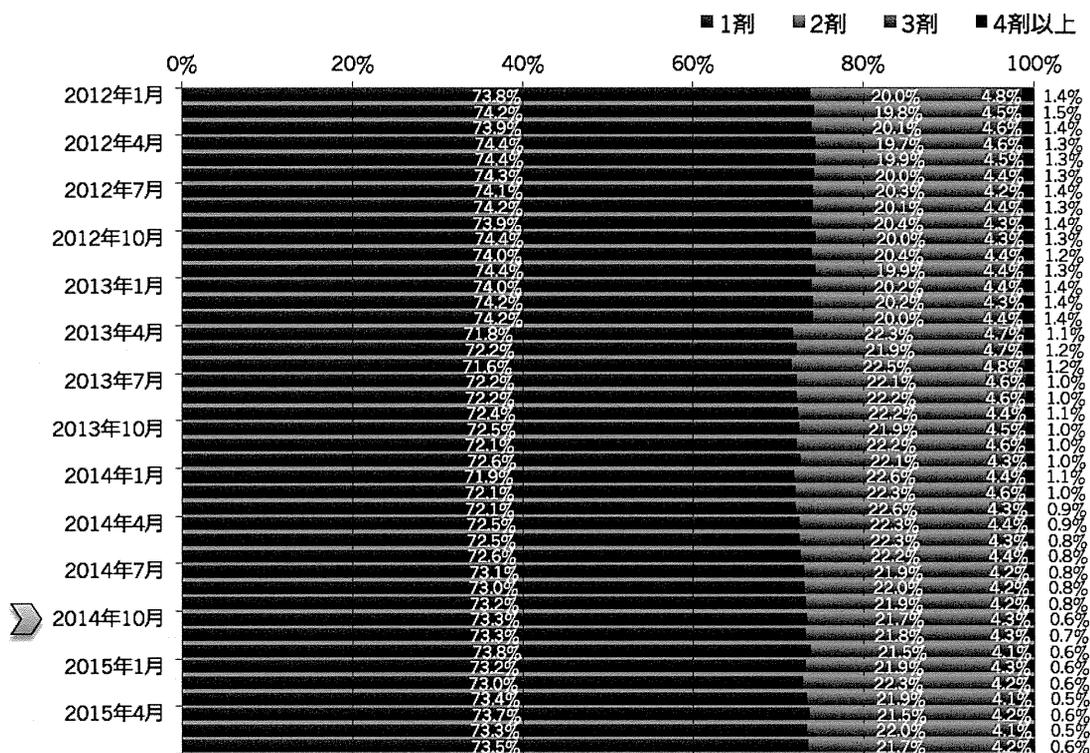


図 14:同上、抗うつ薬の 4 種類以上の多剤併用率の経月推移

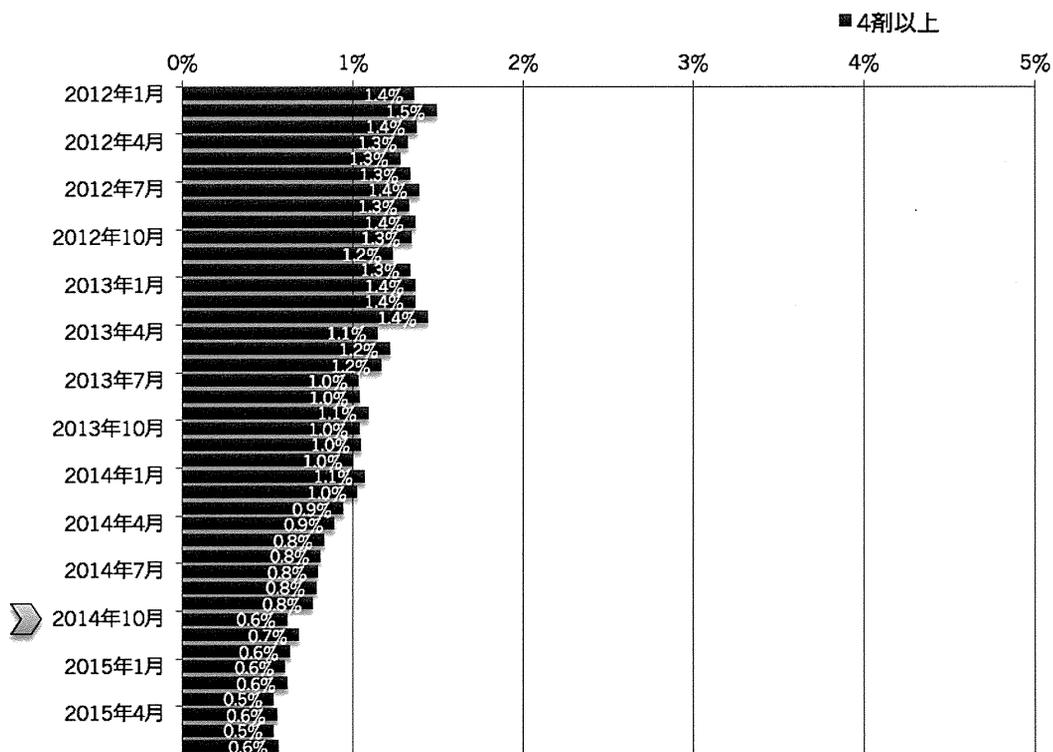


図 15:平成 24 年度(2012 年)および平成 26 年度(2014 年)診療報酬改定前後での抗精神病薬の多剤併用率の経月推移(2012 年 1 月～2015 年 6 月、0～74 歳) 矢印は改訂実施月を示す。

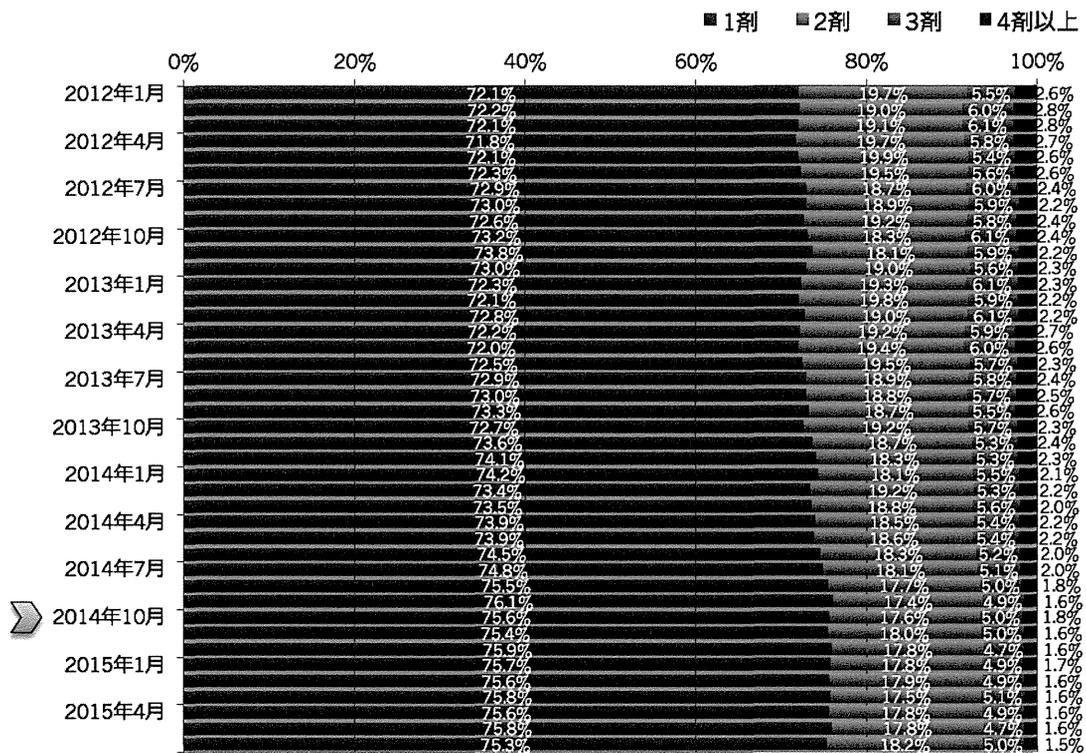


図 16:同上、抗精神病薬の 4 種類以上の多剤併用率の経月推移

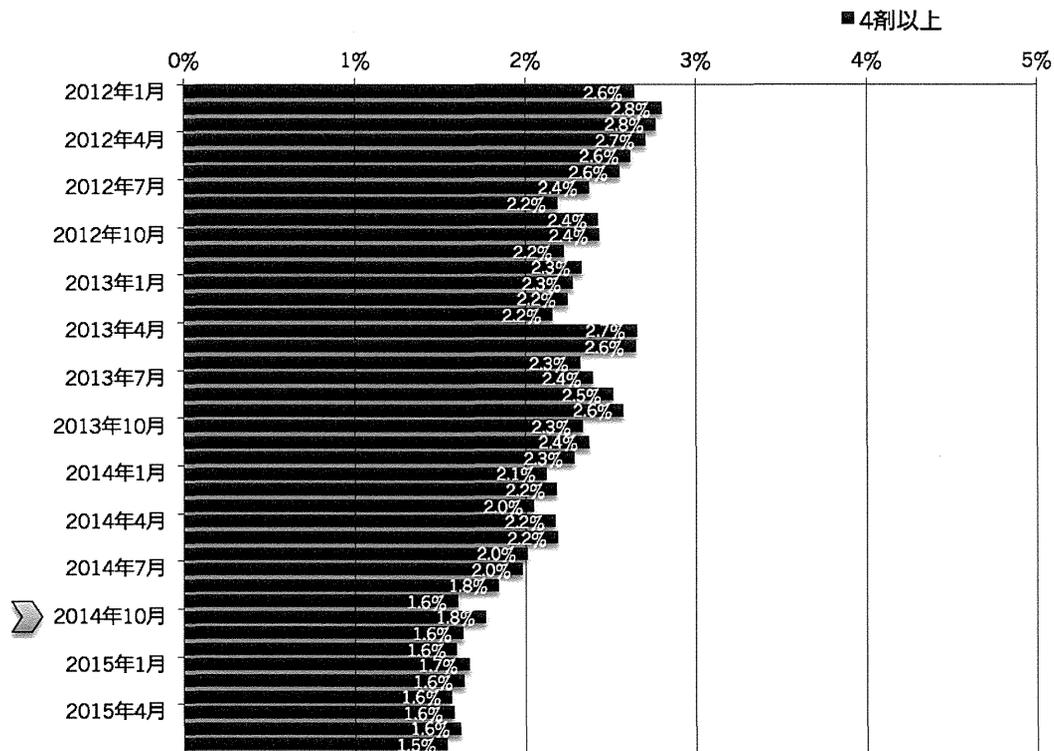


図 17:平成 24 年度(2012 年)および平成 26 年度(2014 年)診療報酬改定前後での睡眠薬および抗不安薬の 1 ヶ月処方率の推移(2012 年 1 月～2015 年 6 月、0～74 歳)

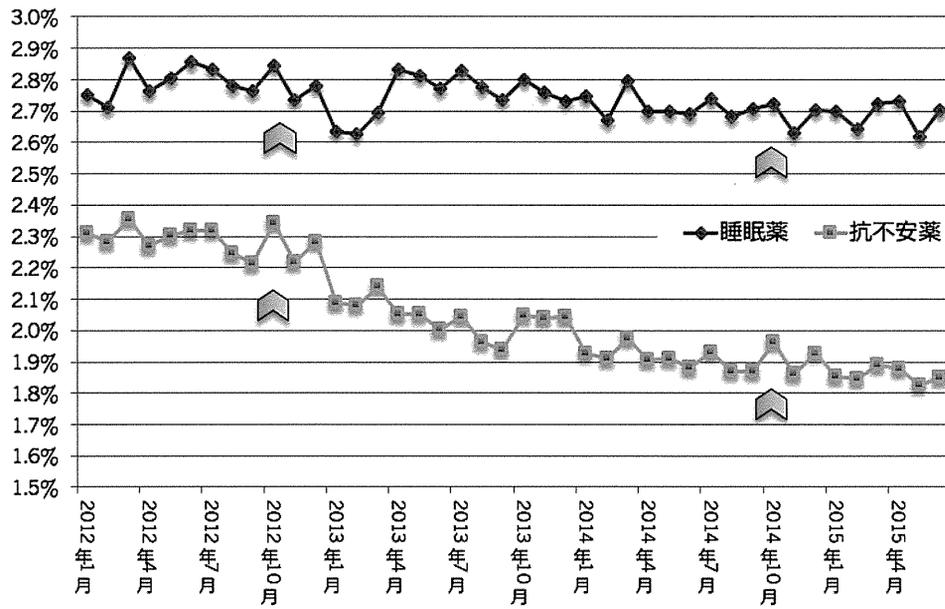
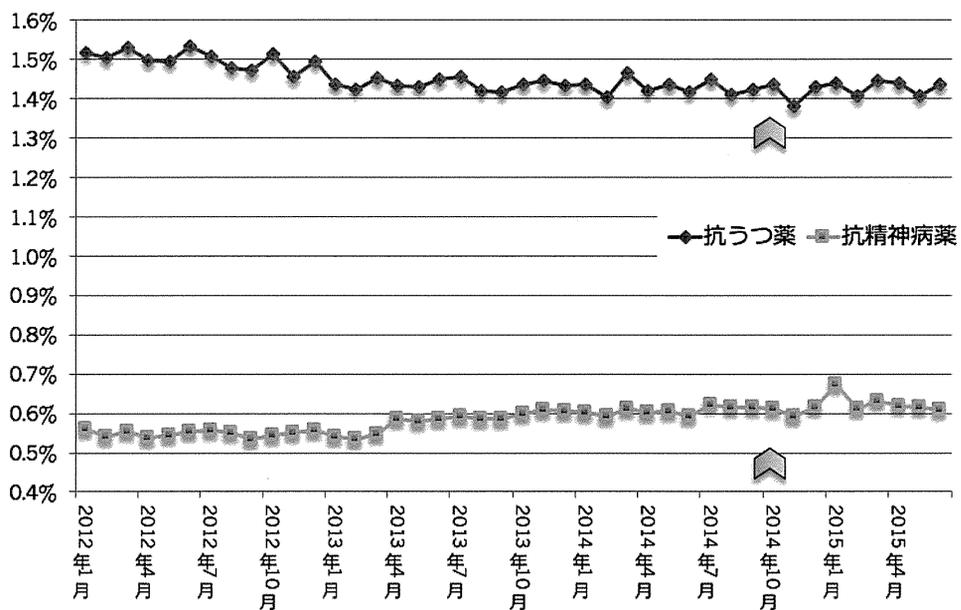


図 18:平成 24 年度(2012 年)および平成 26 年度(2014 年)診療報酬改定前後での抗うつ薬および抗精神病薬の 1 ヶ月処方率の推移(2012 年 1 月～2015 年 6 月、0～74 歳)



抗精神病薬の減量ガイドラインの精緻化に関する研究

分担研究者 山之内 芳雄

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所精神保健計画研究部 部長

研究要旨

わが国の統合失調症患者における抗精神病薬処方は、諸外国と比べて際立った多剤・大量の処方がいまだいくらか見られ、統合失調症患者の高齢化の背景もあり、その是正に関する対策が求められている。

本研究では、

1.SCAP 法の臨床研究において、罹病期間・入院期間と効果の検証をした。罹病期間・通算入院期間の長短と、精神症状・副作用の変化に関連はないであろうことが示された。  
2.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の悪化について後方視調査をした。対象基準に合致した症例 108 例で、対象の減量前の初期投与量は  $2,186.1 \pm 636.2$  CP mg/d、調査期間中の症例ごとの最高減量率は平均 18.7%、範囲 0.2-99.6 %であった。この対象のうち、減量期間中のいずれかで悪化した症例は 32 例であった。悪化症例と非悪化症例において、初期用量は両者の有意な差は認めなかったが、最高減量率において悪化例のほうが有意に ( $p=0.024$ ) 減量率が高かった。

今回の検討では、緩徐な抗精神病薬の減量において罹病期間や入院期間の長短による悪影響は認められなかった。また、1,500mg を超える患者に対しては、急激な減量と悪化の関連が示唆された。安全で効果的な緩徐な減量は、患者にとって負担の少ないものと考えられ、その長大量患者における追試が求められる。

研究協力者

吉村 直記 国立精神・神経医療研究センター  
病院 医長

の処方がいまだいくらか見られ、統合失調症患者の高齢化の背景もあり、その是正に関する対策が求められている。国立精神・神経医療研究センターでは、平成 25 年 10 月に「SCAP 法による抗精神病薬減量支援シート」を公開<sup>1</sup>した。これは、複数の抗精神病薬がクロルプロマジン (CP) 換算で 500~1,500 mg/d 投与され

A. 研究目的

わが国の統合失調症患者における抗精神病薬処方、諸外国と比べて際立った多剤・大量

ている統合失調症患者を対象に、1週間に高力価薬はCP換算で50mg(以下、50CPmg)以内、低力価薬は25CPmg以内(2週分までのまとまった減量を許している)で、一つずつゆっくり減量していく方法(SCAP法; Safety Correction of Antipsychotics Poly-pharmacy and hi-dose)の臨床での実践をサポートするものである。SCAP法の安全性と実用性は、平成22-24年度厚生労働科学研究費補助金「抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正に関する臨床研究」(研究代表者:岩田仲生 藤田保健衛生大学教授;本分担研究者が、当該研究の分担研究者として担当)で実証された<sup>2</sup>ところである。

しかし実際の臨床での活用において、長期に抗精神病薬を大量に服用する患者に安全に実施できるのかについて、以下の疑問が生じた。

1. 先の臨床研究において、罹病期間が長い患者は長期間服薬しており、そのような患者に対する減量は安全か。

2. いわゆる大量処方といわれる1,500CPmg/dを超える患者さんにも適用可能か。

これらの疑問に答えることは、実臨床においてSCAP法の適応患者や方法が広がることになる。そこで、本研究では

1. SCAP法の臨床研究において、罹病期間・入院期間と効果の検証をした。
2. 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の悪化について後方視調査をした。

それにより、国立精神・神経医療研究センター病院などにおいて1,500CPmg/dを超える患者さんにも適用可能かの臨床研究が行える根拠となるか検討した。

## B. 研究方法

1. 平成22-24年度厚生労働科学研究費補助金「抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正に関する臨床研究」における、対象が符号化され連結不可能匿名化された臨床研究データを、藤田保健衛生大学より提供を受け検討

した。

今回の検討では、減量を行った症例において罹病期間・通算入院期間と、臨床研究期間中の精神症状・副作用の変化(マンチェスタースケール・UKU-11・DIEPSSの総点の試験開始時から各症例の試験終了時までの変化)の相関を解析した。これら変数は正規分布にないため、Spearman検定をした。

\*マンチェスタースケール

：統合失調症の主要症状8項目について1-4点で評価。高得点ほど重症。

UKU-11

：自律神経系副作用11項目について0-3点で評価。高得点ほど重症。

DIEPSS

：錐体外路系副作用8項目と概括重症度を0-4点で評価。高得点ほど重症。

2. 国立精神・神経医療研究センター病院(NCNP)精神科における、平成24年9月~26年8月に診療記録のある症例のうち、抗精神病薬が1,500CPmg以上処方され、かつ1回でも抗精神病薬減量を行った症例を対象とした。対象の、抗精神病薬の増量・減量の量・時期の記録と、その記録の時期の診療録上における、精神病症状の再燃・新たな精神病症状の出現・症例の全般的重症度の悪化の記載を記録した。NCNP倫理審査委員会の承認を受け、連結可能匿名化されたデータを記録した。

収集された記録より、悪化した症例とそうでない症例における、当初の抗精神病薬投与量、観察期間中の抗精神病薬の減量率の差をMann-Whitney検定した。また、高用量症例でより高率の減量が行われているかどうか、両者の相関をSpearman検定した。

統計解析はSPSS 23.0Jを用いた。

## C. 研究結果

1. SCAP研究における罹病期間と精神症状・副作用変化の相関

対象症例は101例であった。罹病期間が不明

のものが11例、通算入院期間が不明なものが3例あり、解析から除外した。罹病期間(年)・通算入院期間(月)と、マンチェスタースケール変化(dmam)・UKU-11変化(duku)・DIEPSS変化(ddieps)の散布図と相関係数を図1,2に示した。すべて有意な相関を持つものはなく、罹病期間・通算入院期間の長短と、精神症状・副作用の変化に関連はないであろうことが示された。

## 2.NCNPにおける高用例症例の転帰集計

対象基準に合致した症例は108例であった。対象の減量前の初期投与量は平均2,186.1±636.2 CP mg/d、範囲1,500-4782.5 CP mg/dであり、調査期間中の症例ごとの最高減量率は平均18.7%、範囲0.2-99.6%であった。この対象のうち、減量期間中のいずれかで悪化した症例は32例であった。

悪化症例と非悪化症例の、初期投与量・最高減量率の分布と両群の差の検定結果を図3,4に示した。初期用量に両者の有意な差は認めなかったが、最高減量率において悪化例のほうが有意に( $p=0.024$ )減量率が高かった。また、初期投与量と最高減量率の関係を図5に示したが、両者に有意な相関は認めなかった。

## D. 考察

本研究では、

1.SCAP法の臨床研究において、罹病期間・入院期間と効果の検証をした。

2.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の悪化について後方視調査をした。

1.において、罹病期間や入院期間の長短による、減量試験における精神症状・副作用の悪化は認めなかった。長期間同じ処方をしている患者に対して、減量することには躊躇もあり、その症状や副作用の悪化が懸念されるところだが、SCAP法による緩徐な減量の元では悪化は見られなかったといえよう。

2.においては、悪化例がおよそ30%において

みられたが、その要因の一つに急激な減量が示唆された。他の因子の影響等を見ていないこと、また診療録の後方視によって悪化の判断をしたため、その悪化の度合い等が詳細ではない。また、悪化した時点が最高減量率の時点が異なっている症例も4例見られた。これは、悪化と急激な減量の相関を示した図4の結果を弱める方向に影響すると思われる。

抗精神病薬の多剤大量処方に対する安全で効果的な減量法に関して、SCAP法による減量支援シートが公開された。しかし、CP換算1,500mg/dを超えるような患者への適応に関しては、より慎重に検討せねばならない。また、長期間薬物投与を受けた患者に対する減量も慎重に行うべきである。そのなかで、今回の検討により、罹病期間や入院期間の長短によるSCAP法に従った減量の悪影響は認められなかった。また、1,500mgを超える患者に対しては、過去の検討から急激な減量と悪化の関連が示唆され、緩徐な減量法であるSCAP法による追試が求められよう。

## E. 結論

わが国の統合失調症患者における抗精神病薬処方、諸外国と比べて際立った多剤・大量の処方がいまだいづらか見られ、統合失調症患者の高齢化の背景もあり、その是正に関する対策が求められている。今回の検討では、緩徐な抗精神病薬の減量において罹病期間や入院期間の長短による悪影響は認められなかった。また、1,500mgを超える患者に対しては、急激な減量と悪化の関連が示唆された。安全で効果的な緩徐な減量は、患者にとって負担の少ないものと考えられ、その長大量患者における追試が求められる。

## F. 研究発表

山之内芳雄, 助川鶴平, 稲垣中, 吉尾隆, 稲田俊也, 吉村玲児, 岩田仲生, 抗精神病薬多剤大量処方からの安全で現実的な減量法—SCAP法—: 精神神経学雑誌 117 (4) 305-311,

201504

G. 知的財産権の出願・登録  
なし

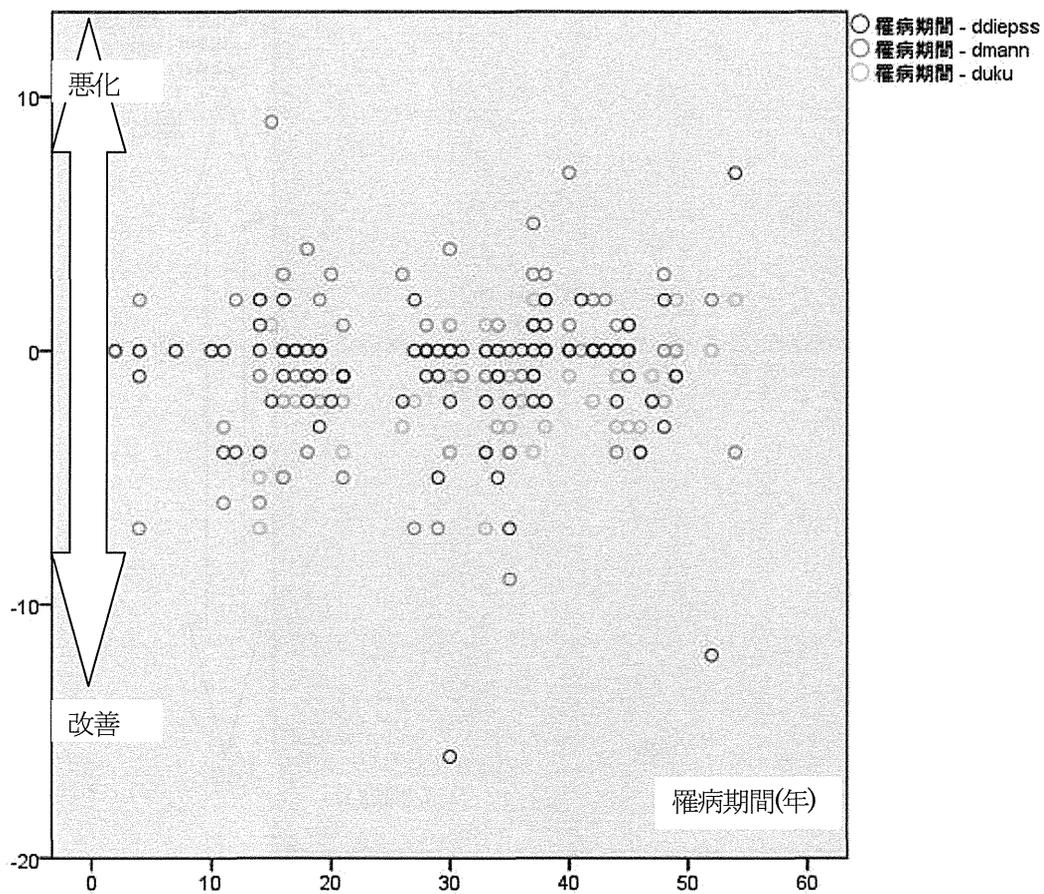
参考文献

1. 国立精神・神経医療研究センター SCAP 法  
による抗精神病薬減量支援シート

[http://www.ncnp.go.jp/nimh/keikaku/scapmet  
hod/](http://www.ncnp.go.jp/nimh/keikaku/scapmethod/)

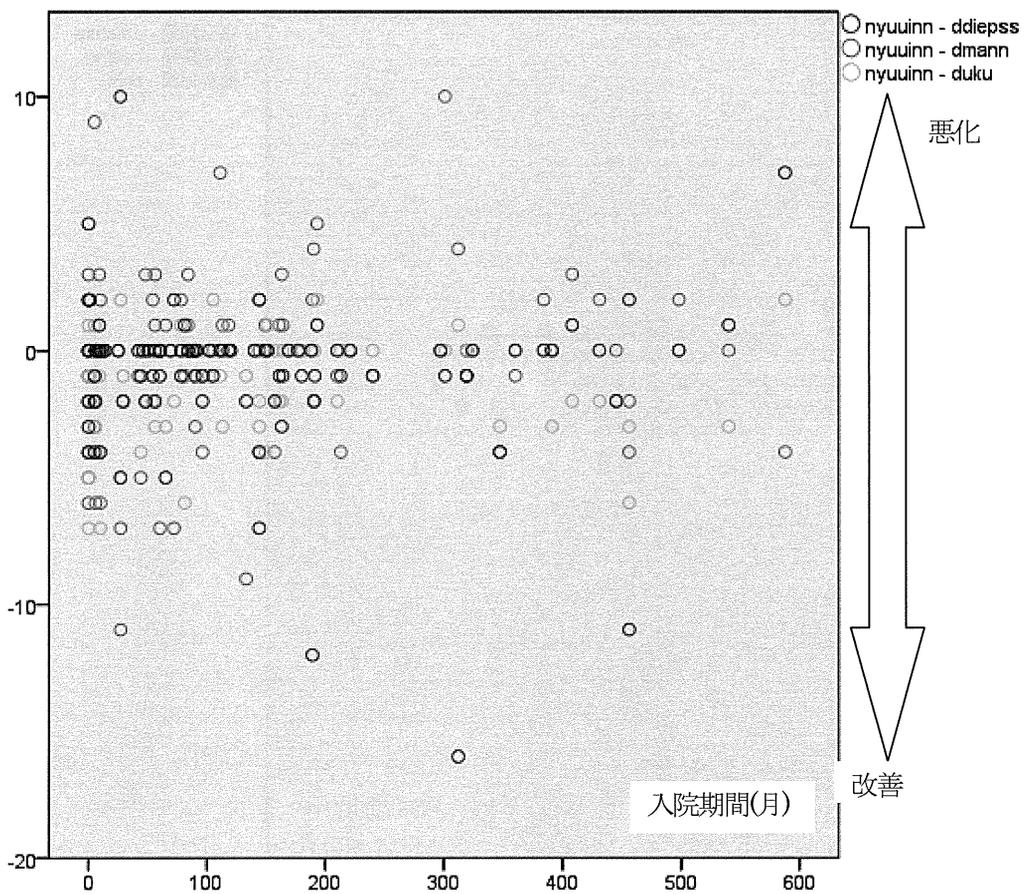
2. Yamanouchi Y, Sukegawa T, Inagaki A,  
Inada T, Yoshio T, Yoshimura R, Iwata N.  
Evaluation of the individual safe correction of  
antipsychotic agent polypharmacy in  
Japanese patients with chronic  
schizophrenia: validation of safe corrections  
for antipsychotic polypharmacy and the  
high-dose method

International Journal of  
Neuropsychopharmacology. 2014 Dec 11. pii:  
pyu016. doi: 10.1093/ijnp/pyu016. [Epub  
ahead of print]



	相関係数	p
マンチェスタースケールの変化	0.123	0.25
UKU-11 の変化	0.078	0.462
DIEPSS の変化	0.046	0.663

図 1. 罹病期間と抗精神病薬減量に伴う精神症状・副作用の変化の関連 (n=90)



	相関係数	p
マンチェスタースケールの変化	0.19	0.061
UKU-11 の変化	0.064	0.533
DIEPSS の変化	-0.026	0.802

図 2. 通算入院期間と抗精神病薬減量に伴う精神症状・副作用の変化の関連 (n=98)

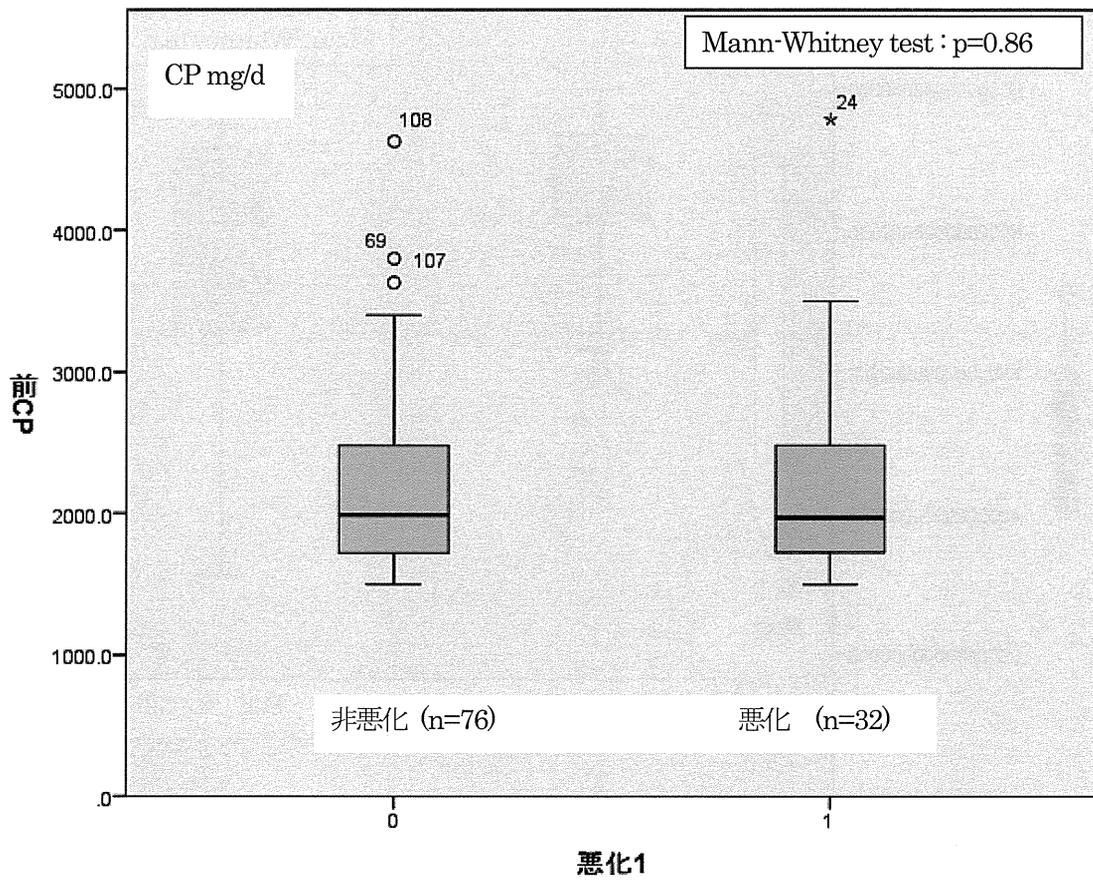


図 3. NCNP 病院における CP1,500mg/d 以上で減量した症例の転帰と初期用量の関係

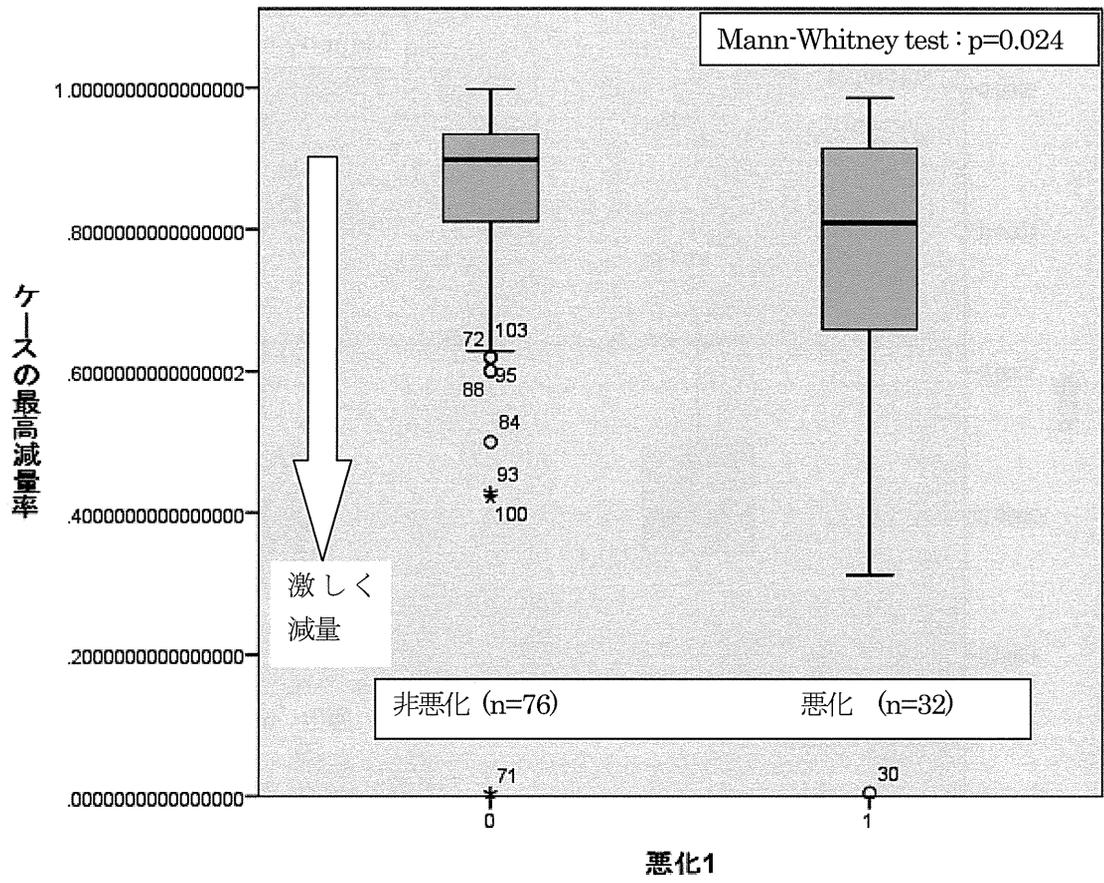


図4. NCNP 病院における CP1,500mg/d 以上で減量した症例の転帰と最高減量率の関係

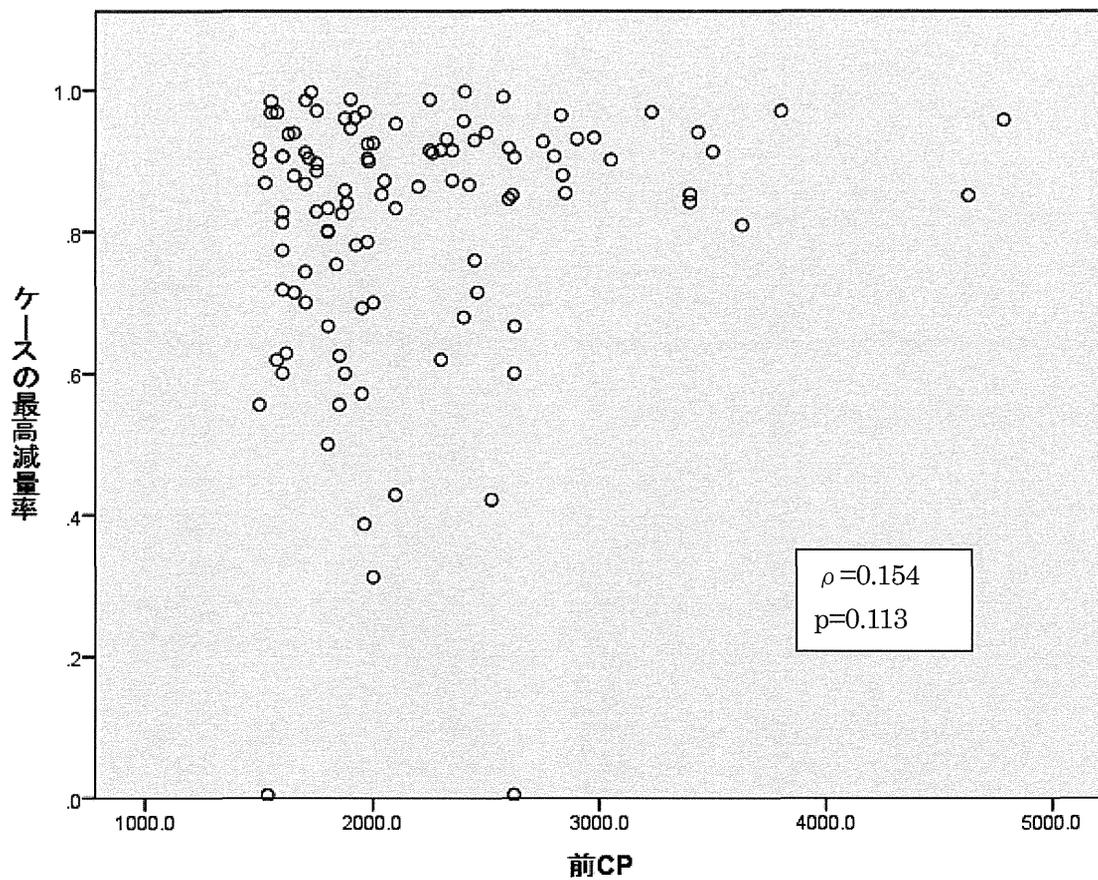


図 5. NCNP 病院における CP1,500mg/d 以上で減量した症例の初期投与量と最高減量率の関係

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

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
Mishima K, DiBonaventura M, Gross H	The burden of insomnia in Japan.	Nat Sci Sleep	7	1-11	2015
山之内芳雄, 助川鶴 平, 稲垣 中, 吉尾 隆, 稲田俊也, 吉村 玲児, 岩田仲生	抗精神病薬多剤大量処 方からの安全で現実的 な減量法—SCAP法—	精神神経学雑誌	117(4)	305-311	2015
三島和夫	わが国におけるBzRAs処 方の実態と臨床的課題	別冊薬局	66(12)	21-25	2015
三島和夫	不眠症の薬物療法の現 状と課題	臨床精神薬理	18(11)	1437-14 44	2015

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# The burden of insomnia in Japan

Kazuo Mishima<sup>1</sup>  
 Marco daCosta  
 DiBonaventura<sup>2</sup>  
 Hillary Gross<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychophysiology,  
 National Institute of Mental Health,  
 National Center of Neurology and  
 Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan;

<sup>2</sup>Kantar Health, New York, NY, USA

**Objectives:** Several studies have suggested that patients who experience insomnia report a number of significant impairments. However, despite this literature, fewer studies have focused on the burden of insomnia among patients in Japan. The objective of the current study is to extend this work in Japan to further understand the effect of insomnia on health-related quality of life (hrQOL). Further, another objective is to understand general predictors of hrQOL among patients with insomnia.

**Methods:** Data from the 2012 Japan National Health and Wellness Survey, an annual, cross-sectional study of adults aged 18 years or older, were used (N=30,000). All National Health and Wellness Survey respondents were categorized based on the incidence of self-reported insomnia diagnosis and prescription medication usage (clinical insomniacs under treatment versus [vs] good sleepers without insomnia or insomnia symptoms). Comparisons among different groups were made using multiple regression models controlling for demographics and health history.

**Results:** Clinical insomniacs (n=1,018; 3.4%) reported significantly worse hrQOL compared with good sleepers (n=20,542) (mental component summary: 34.2 vs 48.0; physical component summary: 48.0 vs 52.8; health utilities: 0.61 vs 0.76; all  $P < 0.05$ ). Health behaviors (smoking, exercise, alcohol use) and comorbidities were the strongest predictors of health utilities for clinical insomniacs. For all three clinical insomniac subgroups of interest, those with a physical comorbidity but not a psychiatric one, those with a psychiatric comorbidity but not a physical one, and those without either a physical or psychiatric comorbidity, large decrements in health utilities were observed for respondents who did not engage in any positive health behaviors (0.61, 0.57, 0.64, respectively) relative to good sleepers (0.78). However, the gap in health utility scores between these subgroups and good sleepers diminishes with an increasing number of positive health behaviors (eg, clinical insomniacs with a physical comorbidity but not a psychiatric comorbidity performing all three positive health behaviors = 0.67 vs good sleepers = 0.78).

**Discussion:** A significant burden remains for those with insomnia who are treated. Given the particularly low levels of hrQOL among treated insomnia patients who have poor health behavior profiles and have psychiatric comorbidities, physicians should place particular emphasis on these patients who are most in need of intervention. Improved treatments may help to address the unmet needs of these patient populations.

**Keywords:** insomnia, quality of life, health behaviors

Correspondence: Marco daCosta  
 DiBonaventura  
 Kantar Health, 11 Madison Avenue,  
 12th Floor, New York, NY 10010, USA  
 Tel +1 212 706 3988  
 Fax +1 212 647 7659  
 Email marco.dibonaventura@  
 kantarhealth.com

## Introduction

Although its prevalence varies considerably by the definition used,<sup>1-8</sup> insomnia is a serious condition with wide-ranging effects. Primary insomnia, as defined by the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth edition, Text Revision and the *International Classification of Sleep Disorders*, second edition by the American

Academy of Sleep Medicine, is observed in approximately 6% of adults.<sup>2,3</sup> However, symptoms of insomnia are quite common across the life cycle.<sup>8–10</sup> For example, difficulty initiating sleep, difficulty maintaining sleep, and early morning awakening have been experienced in the past month by approximately 30% of the adult population.<sup>1,4,9,11</sup>

The presence of insomnia has been associated with increased anxiety and depression,<sup>12</sup> impaired quality of life,<sup>12</sup> and greater indirect and direct societal costs.<sup>13–17</sup> Bolge et al used data from the 2005 United States National Health and Wellness Survey (NHWS) and found that respondents who had been diagnosed with insomnia and experienced their symptoms at least a few times per month reported significantly worse health-related quality of life (hrQOL), more missed work (absenteeism), more impairment while at work (presenteeism), and greater impairment in leisure activities.<sup>18</sup> Indeed, a recent systematic review of 58 studies found a consistent effect of insomnia symptoms on social and work-related functioning, cognition and mood, and overall health care burden.<sup>19</sup>

However, despite this literature, fewer studies have focused on the burden of insomnia among patients in Japan. One exception is a recent study conducted by Sasai et al which categorized patients into “good sleepers” using and not using sleep medication and patients with insomnia using and not using sleep medication based on Pittsburgh Sleep Quality Index scores.<sup>20</sup> The results suggested a significant physical and mental burden of insomnia for patients with insomnia in Japan and also suggested a further physical burden (but not a mental one) for those using medication, possibly due to the side effect profile of the medications.

The objective of the current study is to extend this work in Japan to further understand the effect of insomnia on hrQOL. More specifically, the analyses presented will examine the differences in health outcomes among those with insomnia and who are treated compared with those without insomnia or symptoms of insomnia. Further, another objective is to determine predictors of hrQOL among those who are using a medication for their insomnia to aid clinicians in the identification of potentially modifiable factors which can benefit the daily functioning of patients.

## Methods

### Data source

The current study used data from the 2012 Japan NHWS (Kantar Health, New York, NY, USA), an annual, cross-sectional study of adults aged 18 years or older (N=30,000). The NHWS is a general health survey which includes questions on medical

conditions, symptoms, treatment information, and health outcomes among other variables. The survey is completed online and potential respondents to the NHWS are recruited through an existing Internet panel. The members of this panel are recruited through a variety of methods (eg, newsletters, online banner advertisements, etc). However, to minimize sampling bias, the NHWS recruited members of this panel using a stratified random sample framework (with quotas based on sex and age) to match the characteristics of the adult population in Japan. Comparisons between the Japan NHWS and governmental sources are reported elsewhere.

All respondents provided informed consent and the study protocol was reviewed and approved by an Institutional Review Board.

### Sample

All respondents from the Japan NHWS were included in the analyses (N=30,000).

## Measures

### Insomnia symptoms

All respondents of the NHWS were asked whether they had insomnia or sleep difficulties (and, if so, whether those conditions had been diagnosed). All respondents were also presented with a list of sleep-related symptoms and asked to select which ones they regularly experience. These symptoms included “difficulty falling asleep”, “waking during the night and not being able to get back to sleep”, “poor quality of sleep”, “waking up several times during the night”, and “waking up too early”.

Also, all respondents who reported they are experiencing insomnia or reported experiencing insomnia symptoms also indicated whether or not they are taking a medication for their condition. The specific medication was also reported by the respondent.

From these data, two groups were created to quantify the burden of insomnia: those who reported having been diagnosed with insomnia and using a prescription medication (clinical insomniacs) and those who did not report having insomnia or having symptoms associated with insomnia (good sleepers). We focused on clinical insomniacs to avoid including patients with a sub-clinical level of insomnia or those who were improperly managed (ie, above a clinical threshold for insomnia but not receiving adequate treatment).

### Demographics

Demographic variables included sex, age, education (less than university graduate versus [vs] university graduate),