

annual household income (<¥3 million [MM], ¥3 MM to <¥5 MM, ¥5 MM to <¥8 MM, ¥8 MM or more, or decline to provide income), and employment status (currently employed, unemployed but looking for work [including those who are on disability], or unemployed but not looking for work [including those who are retired or homemakers]).

Health history

Smoking status (“do you currently smoke cigarettes?”; coded as current smoker [“yes”/“yes, but I’m trying to quit”] vs current non-smoker [“never smoked”/“no, I quit”/“no, I’m in the process of quitting”]), exercise behavior (“how many days in the past month did you exercise vigorously for at least 20 minutes?”; coded as exercised in the past month [1 day or more] vs did not exercise in the past month [0 days]), alcohol use (“how often do you drink alcohol?”; coded as currently drink alcohol [“daily”/“4–6 times per week”/“2–3 times per week”/“once a week”/“2–3 times per month”/“once a month or less”] vs do not currently drink alcohol [“I do not drink alcohol”]), and body mass index. Physical comorbidities were assessed using the Charlson comorbidity index (CCI) which represents an index score summarizing the overall comorbidity burden of each respondent. The CCI is calculated by weighting the presence of severe comorbidities and summing the result.²¹ Patients who reported experiencing either anxiety or depression were considered to have a psychiatric comorbidity.

hrQOL

hrQOL was assessed using the physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS) scores from the Short Form-36 version 2 (SF-36v2).^{22,23} The items from the SF-36v2 can also be used to calculate a health utility score; a score which quantitatively describes the overall health state of an individual.²⁴ The health utility score varies from 0 (a health state equivalent to death) to 1 (a health state equivalent to perfect health). For example, based on the response pattern of the SF-36v2 questions (eg, a respondent reported their health as “excellent”, they experienced no bodily pain, etc; all items from the SF-36v2), they are assigned a health utility score. The higher the health utility score, the better the overall health state of the respondent.

Statistical analysis

The results are presented in two sections. In the first section, demographic and health history differences among clinical insomniacs and good sleepers were examined using chi-square tests and one-way analysis of variance tests (ANOVAs). Effect sizes (Cohen’s *d* for continuous variables

and ϕ coefficients for categorical variables) were also reported. Differences between these two groups with respect to hrQOL were then examined using multiple linear regressions controlling for age, sex, education, income, smoking, alcohol use, exercise, body mass index, and the CCI. Adjusted means from these regression models were reported.

The second section examined predictors of health utilities among clinical insomniacs using a multiple regression model. Predictors included demographics and health history variables. Unstandardized regression coefficients (*b*) and the 95% confidence intervals around those coefficients are provided. Adjusted means of different subgroups (eg, patients who exercise) were reported from the results of this model. Post hoc analyses then used the results of this regression model to understand how malleable behavioral factors (smoking, alcohol use, exercise) could potentially influence the health utility values among clinical insomniacs who either had a physical (based on the CCI) or psychiatric comorbidity burden. Among 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, the predicted health utility score was generated using the regression equation, assuming 0, 1, 2, or 3 positive health behaviors (ie, no smoking, no alcohol use, regular exercise). These predicted health utility scores were then qualitatively compared to those without insomnia.

Results

The burden of insomnia

A total of 4.9% (*n*=1,455) of respondents reported a diagnosis of insomnia, with most (70.0% using a prescription medication). These *n*=1,018 (3.4% of the total adult population) participants who reported having insomnia and using a prescription treatment for their insomnia were defined as clinical insomniacs; *n*=20,542 were defined as good sleepers. The most common sleep symptoms experienced by clinical insomniacs included waking up several times at night (60.9%), waking up too early (55.7%), waking up and not getting back to sleep (52.9%), and difficulty falling asleep (21.9%). The demographic differences between these groups are shown in Table 1. Several differences were observed between clinical insomniacs and good sleepers. Specifically, clinical insomniacs were more likely to be female ($P<0.01$), have a lower annual household income ($P<0.001$), be unemployed but looking for work ($P<0.001$), and less likely to be employed ($P<0.001$). Clinical insomniacs were also more likely to smoke ($P<0.001$), exercise regularly

Table 1 Demographic and health history differences among clinical insomniacs and good sleepers

	Clinical insomniacs (n=1,018)		Good sleepers (n=20,542)		P-value	Cohen's d
	Mean	SD	Mean	SD		
Age	47.9	14.7	47.0	15.8	0.080	0.28
CCI	0.41	0.88	0.12	0.41	0.000	0.02
	%	N	%	N	P-value	ϕ
Male	46.7%	475	50.9%	10,448	0.009	-0.02
University graduate	44.5%	453	47.0%	9,650	0.081	0.02
Annual income: <¥3 MM	24.2%	246	17.8%	3,666	0.000	0.04
Annual income: ¥3 to <¥5 MM	26.0%	265	26.2%	5,374		
Annual income: ¥5 to <¥8 MM	23.1%	235	25.7%	5,288		
Annual income: ¥8 MM or more	19.7%	201	20.0%	4,113		
Annual income: decline	7.0%	71	10.2%	2,101		
Employed	52.0%	529	59.0%	12,122	0.000	0.06
Not employed and looking for work	7.1%	72	2.7%	552		
Not employed and not looking for work	41.0%	417	38.3%	7,868		
Smoke	34.9%	355	20.2%	4,145	0.000	0.08
Drink alcohol	30.6%	312	30.5%	6,256	0.896	0.00
Regular exercise	44.9%	457	41.6%	8,550	0.039	0.01
BMI: underweight	15.9%	162	10.7%	2,199	0.000	0.06
BMI: normal weight	59.3%	604	68.7%	14,119		
BMI: obese	22.3%	227	16.3%	3,344		
BMI: unknown	2.5%	25	4.3%	880		
Psychiatric comorbidity	51.5%	524	2.2%	459	0.000	-0.51
Physical comorbidity	26.9%	274	9.2%	1,891	0.000	-0.13

Abbreviations: CCI, Charlson comorbidity index; SD, standard deviation; BMI, body mass index; MM, million.

($P<0.05$), be obese ($P<0.001$), and have a higher CCI score ($P<0.001$).

The most common prescription medications used were zolpidem tartrate (26.7%), brotizolam (22.5%), flunitrazepam (21.2%), and etizolam (19.1%) (Table 2). A mean of 1.7 medications were used by those with insomnia (standard deviation =1.3).

Adjusting for demographic and health history differences, clinical insomniacs reported significantly worse MCS and PCS scores relative to good sleepers (MCS: 34.2 vs 48.0, Cohen's $d=1.48$, respectively; PCS: 48.0 vs 52.8, Cohen's $d=0.79$, respectively, both $P<0.001$) (Figure 1). Similarly, clinical insomniacs reported significantly worse health utility scores (0.61 vs 0.76, Cohen's $d=1.21$, $P<0.001$; Figure 1).

Predicting health status among those treated

Among clinical insomniacs, an analysis of their health utility scores was examined (see Figure 2 for analyzed indices and Supplementary materials for complete regression tables). Employment status was the only demographic variable significantly associated with health utilities; those not employed and looking for work reported significantly lower

health utilities ($b=-0.035$, $P<0.05$) than those employed (the reference group). Smoking ($b=-0.016$, $P<0.05$) and alcohol use ($b=-0.018$, $P<0.05$) were associated with lower health utilities while exercise behavior was associated with higher health utility values ($b=0.023$) ($P<0.001$). Although the CCI was significantly associated with lower health utility

Table 2 Prescription medication use among those with insomnia

	%	N
Zolpidem tartrate	26.7	272
Brotizolam	22.5	229
Flunitrazepam	21.2	216
Etizolam	19.1	194
Triazolam	17.4	177
Alprazolam	7.8	79
Zopiclone	7.3	74
Nitrazepam	6.3	64
Estazolam	4.9	50
Trazodone hydrochloride	4.6	47
Lormetazepam	3.9	40
Rilmazafone hydrochloride	3.3	34
Quazepam	2.8	28
Flurazepam hydrochloride	2.2	22
Mirtazapine	2.0	20
Other	12.9	131
Number of medications used (mean, SD)	1.7	1.3

Abbreviation: SD, standard deviation.

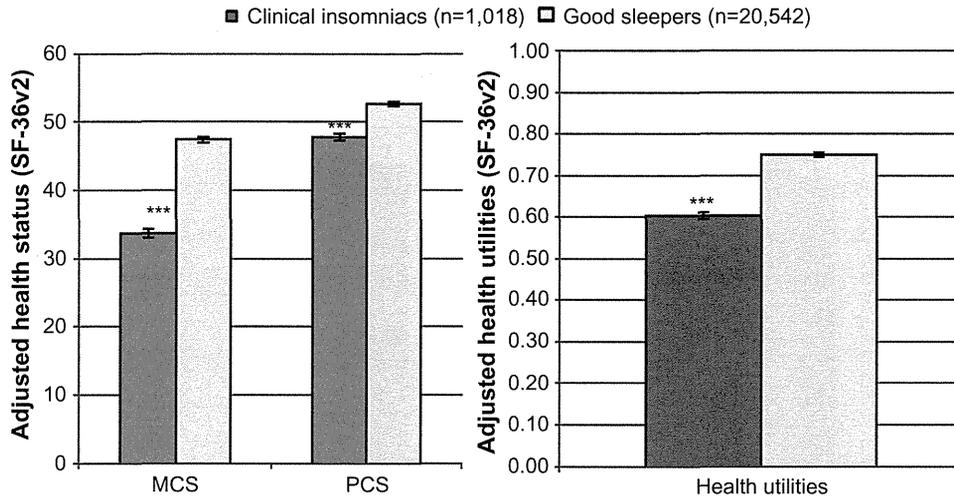


Figure 1 Adjusted means of health status measures (MCS and PCS scores from the SF-36v2) among clinical insomnia versus good sleepers. **Note:** *** $P < 0.001$. **Abbreviations:** SF, Short Form; MCS, mental component summary; PCS, physical component summary.

values ($b = -0.015$), the strongest association was psychiatric comorbidities ($b = -0.08$) (both $P < 0.001$).

Using this regression model, subsequent analyses estimated the health utility scores for certain segments of clinical insomnia. Specifically, health utility scores were estimated for respondents who had a varying number of positive health behaviors (from 0 to 3 of the following: do not smoke, do not drink alcohol, exercise regularly) among different physical and psychiatric comorbidity subgroups (Figure 3). For all three clinical insomnia 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. Indeed, for respondents with a physical comorbidity but not a psychiatric one and for respondents without either a physical or a psychiatric comorbidity who engage in all three positive health behaviors, the

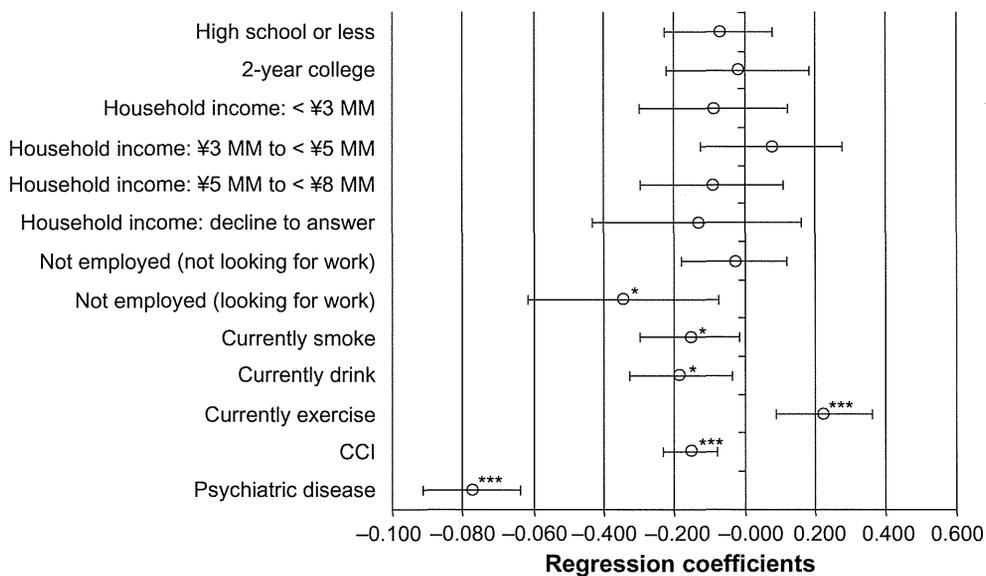


Figure 2 Unstandardized regression coefficients of predictors of health utility scores among clinical insomnia. **Notes:** All variables measured dichotomously with the exception of the CCI. * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$. Bars represent 95% confidence intervals. **Abbreviations:** CCI, Charlson comorbidity index; MM, million.

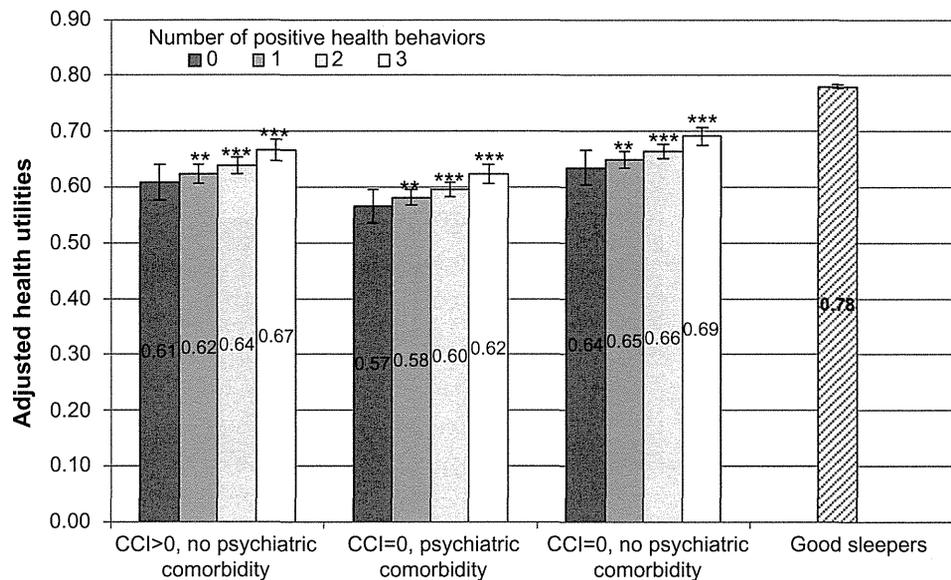


Figure 3 Predicted health utility scores for each clinical insomnia subgroup based on the number of positive health behaviors engaged in (smoking cessation, alcohol abstinence, and regular exercise) compared with good sleepers.

Notes: ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ relative to “0 positive health behavior” category within each group (ie, those with a CCI > 0 and no psychiatric comorbidity; those with CCI = 0 and a psychiatric comorbidity; those with CCI = 0 and no psychiatric comorbidity). The “good sleepers” bar was provided merely for context and was not part of the statistical model as they, by definition, did not have insomnia. Bars represent 95% confidence intervals.

Abbreviation: CCI, Charlson comorbidity index.

gap in health utilities was reduced to 0.11 and 0.09 points, respectively (0.67 vs 0.78 and 0.69 vs 0.78, respectively). However, due to the strong relationship between psychiatric comorbidities and health utilities, the gap between those with a psychiatric comorbidity still remained large despite the engagement in all three positive behaviors when compared with good sleepers (0.62 vs 0.78).

Discussion

Although this study was not intended to be an epidemiological investigation of insomnia in Japan, our prevalence rate (4.9% of the population was diagnosed; 3.4% of the adult population was diagnosed and treated) was generally consistent with the rates of primary insomnia.¹⁻³ Naturally, our study does differ from the epidemiological studies which focused on defining insomnia purely through symptoms,⁶ as respondents who met criteria for a diagnosis of insomnia based on their symptom profile but have not been diagnosed would be excluded from our study but included in others. The discrepancy in prevalence observed between those who only report symptoms and those who are receiving a diagnosis (the latter further supported by the results here) suggests that a number of patients who meet criteria may not be receiving a diagnosis of insomnia.

It also should be noted that although there are undoubtedly cultural and health care system differences, the prevalence of insomnia and insomnia medication use was generally

comparable between Japan and the West suggesting the potential generalizability of the findings.²⁵⁻²⁷

We observed a significant burden for patients with insomnia using a prescription medication (clinical insomniacs) compared with those without insomnia or insomnia symptoms (good sleepers) on hrQOL. This finding was similar to those reported in the United States^{18,19} and also extends the research by Sasai et al in Japan.²⁰ Sasai et al compared differences across those with and without insomnia and those using and not using a medication.²⁰ Although they had more analysis groups of interest, the authors found significant differences in MCS and PCS between clinical insomniacs and good sleepers, as reported here.⁶ However, our analyses controlled for a wider array of confounding variables (eg, CCI, health behaviors, etc) to provide further evidence of this effect. Despite the treatment they are receiving, clinical insomniacs still experience significant and clinically relevant decrements in hrQOL variables. These decrements are observed even after controlling for health history and comorbidity variables, reinforcing the effect insomnia has on patient functioning. This may, in part, be due to a lack of treatment benefit with respect to hrQOL. However, it is likely to be more than just a lack of effectiveness that is causing this gap. Certain sleep medications can be associated with dependency and residual effects, which could reduce levels of hrQOL.²⁸ Further, although we controlled for both physical

and mental comorbidities, sub-clinical levels of psychiatric conditions (perhaps more common in those with insomnia)²⁹ may also contribute to a hrQOL decrements. Regardless of the reasons, a clear pattern of worse outcomes was observed for clinical insomniacs despite being under treatment.

The results also provide useful information as to what factors are associated with hrQOL among patients with insomnia, something not previously investigated. Specifically, behavioral factors (such as smoking and exercise) and comorbidity variables were among the strongest predictors of hrQOL among clinical insomniacs. Particularly, psychiatric comorbidities were the strongest predictors of all. Although a somewhat hypothetical exercise, the regression equation results suggest that through alleviating the effects of mental health comorbidities and promoting health behaviors related to sleep hygiene (smoking cessation, alcohol abstinence, and regular exercise), the health utility scores can approach that of good sleepers. Although we focused on malleable health-related factors, it is possible other variables may also be associated with health utilities (such as employment). These results have a number of clinical implications. Given past research has suggested that 40% of patients with insomnia have comorbid psychiatric illness,²⁹ physicians should give particular emphasis to patients with poor behavioral profiles and psychiatric comorbidities as their hrQOL is likely to be poorest and most in need of intervention. Also, given the observed relationship between insomnia and an increased risk of depression,⁵ intervening even among clinical insomniacs with sub-clinical psychiatric symptoms may help to prevent future mood disorders in this population.

On the whole, these findings suggest that a combination of addressing the insomnia symptoms and taking mental health and behavior factors into consideration might maximize the hrQOL benefit to the patient. Similarly, these results suggest significant unmet needs with respect to insomnia treatments. A significant burden of insomnia remains even for those treated. The physical hrQOL (PCS) burden of insomnia reported in our current study was comparable (if not slightly larger) to that of diabetes while the mental burden was greater than diabetes, hypertension, obesity, and neuropathic pain underscoring the importance from a public health perspective of improved management.^{30,31} Aside from affecting patients' day-to-day functioning and hrQOL, insomnia has clear effects on society which could, potentially, be mitigated by optimizing treatments.

Limitations

All data were self-reported and no verification of an insomnia diagnosis or treatment usage was available. The NHWS did

not include information on non-pharmacological treatment (eg, cognitive behavioral therapy, sleep routines, etc) which could be relevant to include in future studies. The study was cross-sectional so causality between insomnia, treatments, comorbidities, health behaviors, and hrQOL is only hypothesized. Although the NHWS is demographically representative, it is unclear the extent to which this analytical sample generalizes to the various insomnia subpopulations in Japan.

Disclosure

This study was funded by MSD KK, Japan. The authors have no other conflicts of interest to disclose.

References

- Ohayon MM, Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med.* 2002;3(2):115–120.
- American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision.* Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
- American Academy of Sleep Medicine, editors. *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual.* 2nd ed. Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry.* 1985;42(3):225–232.
- Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA.* 1989;262(11):1479–1484.
- Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep.* 2000;23(1):41–47.
- Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Mérette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med.* 2006;7(2):123–130.
- Buysse DJ, Angst J, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep.* 2008;31(4):473–480.
- Hysing M, Pallesen S, Stormark KM, Lundervold AJ, Sivertsen B. Sleep patterns and insomnia among adolescents: a population-based study. *J Sleep Res.* 2013;22(5):549–556.
- Kim WH, Kim BS, Kim SK, et al. Prevalence of insomnia and associated factors in a community sample of elderly individuals in South Korea. *Int Psychogeriatr.* 2013;25(10):1729–1737.
- Furihata R, Uchiyama M, Takahashi S, et al. The association between sleep problems and perceived health status: A Japanese nationwide general population survey. *Sleep Med.* 2012;13(7):831–837.
- Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T, et al. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2002;122(3):861–865.
- Bonnet MH, Arand DL. 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep.* 1995;18(7):581–588.
- Simon GE, VonKorff M. Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care. *Am J Psychiatry.* 1997;154(10):1417–1423.
- Sivertsen B, Overland S, Neckelmann D, et al. The long-term effect of insomnia on work disability: the HUNT-2 historical cohort study. *Am J Epidemiol.* 2006;163(11):1018–1024.
- Ozminkowski RJ, Wang S, Walsh JK. The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. *Sleep.* 2007;30(3):263–273.

17. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, et al. Insomnia and its relationship to health-care utilization, work absenteeism, productivity and accidents. *Sleep Med.* 2009;10(4):427–438.
18. Bolge SC, Doan JF, Kannan H, Baran RW. Association of insomnia with quality of life, work productivity, and activity impairment. *Qual Life Res.* 2009;18:415–422.
19. Ishak WW, Bagot K, Thomas S, et al. Quality of life in patients suffering from insomnia. *Innov Clin Neurosci.* 2012;9(10):13–26.
20. Sasai T, Inoue Y, Komada Y, Nomura T, Matsuura M, Matsushima E. Effects of insomnia and sleep medication on health-related quality of life. *Sleep Med.* 2010;11(5):452–527.
21. Liu GG, DiBonaventura MD, Yuan Y, et al. The burden of illness for patients with viral hepatitis C: evidence from a national survey in Japan. *Value Health.* 2012;15(Suppl 1):S65–S71.
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383.
23. Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):1037–1044.
24. Fukuhara S, Ware JE Jr, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):1045–1053.
25. Brazier JE, Roberts J. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-12. *Med Care.* 2004;42(9):851–859.
26. Ohayon M. Epidemiological study on insomnia in the general population. *Sleep.* 1996;19(3 Suppl 3):S7–S15.
27. Walsh JK, Ustun TB. Prevalence and health consequences of insomnia. *Sleep.* 1999;22:S427–S436.
28. Weyerer S, Dilling H. Prevalence and treatment of insomnia in the community: results from the Upper Bavarian Field Study. *Sleep.* 1991;14(5):392–398.
29. Frey DJ, Ortega JD, Wiseman C, Farley CT, Wright KP Jr. Influence of zolpidem and sleep inertia on balance and cognition during nighttime awakening: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(1):73–81.
30. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord.* 2011;135(1–3):10–19.
31. DiBonaventura M, Fukuda T, Stankus AP. The prevalence and burden of comorbid hypertension and obesity among patients with type 2 diabetes in Japan. Presented at: ISPOR Asia-Pacific Conference; Sep 2012; Taipei, Taiwan.

Supplementary materials

Table SI Regression results predicting mental component summary scores

	b	SE	95% LCL	95% UCL	P
Intercept	42.369	0.856	40.691	44.047	0.000
Clinical insomniac	-13.721	0.270	-14.250	-13.191	0.000
Male	-0.007	0.133	-0.266	0.253	0.960
Hokkaido	-1.035	0.743	-2.492	0.422	0.164
Tohoku	-1.680	0.742	-3.133	-0.226	0.023
Kanto	-1.102	0.704	-2.482	0.278	0.118
Chubu	-1.201	0.714	-2.600	0.198	0.092
Kinki	-0.899	0.709	-2.289	0.492	0.205
Chugoku	-0.776	0.742	-2.231	0.680	0.296
Shikoku	-0.568	0.791	-2.118	0.981	0.472
Kyushu	-0.389	0.728	-1.816	1.038	0.593
Okinawa (reference)	-	-	-	-	-
High school or less	-0.025	0.132	-0.283	0.233	0.847
Two-year university	-0.032	0.172	-0.370	0.306	0.852
Four-year university	-	-	-	-	-
Annual income: <¥3 MM	-1.272	0.194	-1.653	-0.891	0.000
Annual income: ¥3 to <¥5 MM	-0.465	0.172	-0.802	-0.128	0.007
Annual income: ¥5 to <¥8 MM	-0.520	0.170	-0.852	-0.188	0.002
Annual income: ¥8 MM or more	-1.045	0.227	-1.490	-0.600	0.000
Annual income: decline to answer (reference)	-	-	-	-	-
Employed	0.949	0.132	0.690	1.208	0.000
Not employed and looking for work	-1.709	0.347	-2.389	-1.028	0.000
Not employed and not looking for work (reference)	-	-	-	-	-
National health insurance	0.838	0.450	-0.045	1.721	0.063
Social insurance	1.165	0.449	0.285	2.046	0.009
Late stage elderly insurance	-1.256	0.657	-2.543	0.031	0.056
None of the above	-1.493	0.534	-2.538	-0.447	0.005
Other insurance (reference)	-	-	-	-	-
Current smoker	-0.406	0.144	-0.689	-0.124	0.005
Alcohol use	-0.359	0.128	-0.609	-0.109	0.005
Regular exercise	1.510	0.117	1.281	1.740	0.000
BMI: underweight	-0.562	0.189	-0.931	-0.192	0.003
BMI: normal weight	-0.282	0.157	-0.589	0.026	0.073
BMI: obese	-1.243	0.294	-1.819	-0.667	0.000
BMI: unknown (reference)	-	-	-	-	-
Age	0.154	0.004	0.146	0.162	0.000
CCI	-1.290	0.129	-1.543	-1.037	0.000

Abbreviations: CCI, Charlson comorbidity index; BMI, body mass index; SE, standard error, LCL, 95% lower confidence level; UCL, 95% upper confidence level.

Table S2 Regression results predicting physical component summary scores

	b	SE	95% LCL	95% UCL	P
Intercept	56.807	0.587	55.656	57.957	0.000
Clinical insomnia	-4.788	0.185	-5.151	-4.424	0.000
Male	0.352	0.091	0.174	0.530	0.000
Hokkaido	-0.350	0.510	-1.349	0.649	0.492
Tohoku	-0.452	0.508	-1.449	0.545	0.374
Kanto	-0.109	0.483	-1.056	0.837	0.821
Chubu	-0.079	0.489	-1.039	0.880	0.871
Kinki	-0.188	0.486	-1.141	0.765	0.699
Chugoku	-0.486	0.509	-1.484	0.512	0.340
Shikoku	-0.325	0.542	-1.388	0.737	0.548
Kyushu	0.201	0.499	-0.777	1.180	0.687
Okinawa (reference)	-	-	-	-	-
High school or less	-0.230	0.090	-0.407	-0.053	0.011
Two-year university	-0.082	0.118	-0.314	0.149	0.486
Four-year university	-	-	-	-	-
Annual income: <¥3 MM	-0.460	0.133	-0.721	-0.199	0.001
Annual income: ¥3 to <¥5 MM	-0.251	0.118	-0.482	-0.020	0.033
Annual income: ¥5 to <¥8 MM	0.008	0.116	-0.220	0.235	0.949
Annual income: ¥8 MM or more	0.211	0.156	-0.094	0.515	0.176
Annual income: decline to answer (reference)	-	-	-	-	-
Employed	-0.290	0.091	-0.468	-0.113	0.001
Not employed and looking for work	-0.853	0.238	-1.320	-0.386	0.000
Not employed and not looking for work (reference)	-	-	-	-	-
National health insurance	0.851	0.309	0.246	1.457	0.006
Social insurance	1.012	0.308	0.408	1.616	0.001
Late stage elderly insurance	-1.195	0.450	-2.078	-0.312	0.008
None of the above	-0.434	0.366	-1.151	0.283	0.235
Other insurance (reference)	-	-	-	-	-
Current smoker	-0.262	0.099	-0.456	-0.068	0.008
Alcohol use	-0.361	0.087	-0.532	-0.189	0.000
Regular exercise	1.046	0.080	0.888	1.203	0.000
BMI: underweight	-0.111	0.129	-0.365	0.142	0.390
BMI: normal weight	-1.314	0.108	-1.525	-1.103	0.000
BMI: obese	-1.062	0.201	-1.457	-0.667	0.000
BMI: unknown (reference)	-	-	-	-	-
Age	-0.063	0.003	-0.068	-0.057	0.000
CCI	-2.380	0.089	-2.554	-2.207	0.000

Abbreviations: CCI, Charlson comorbidity index; BMI, body mass index; SE, standard error, LCL, 95% lower confidence level; UCL, 95% upper confidence level.

Table S3 Regression results predicting health utilities

	b	SE	95% LCL	95% UCL	P
Intercept	0.751	0.012	0.728	0.774	0.000
Clinical insomniac	-0.146	0.004	-0.153	-0.139	0.000
Male	0.009	0.002	0.005	0.012	0.000
Hokkaido	-0.004	0.010	-0.024	0.016	0.722
Tohoku	-0.012	0.010	-0.032	0.008	0.222
Kanto	-0.002	0.010	-0.021	0.017	0.816
Chubu	-0.004	0.010	-0.024	0.015	0.648
Kinki	-0.002	0.010	-0.021	0.017	0.857
Chugoku	-0.004	0.010	-0.024	0.016	0.694
Shikoku	-0.001	0.011	-0.022	0.021	0.960
Kyushu	0.006	0.010	-0.014	0.025	0.567
Okinawa (reference)	-	-	-	-	-
High school or less	-0.003	0.002	-0.007	0.000	0.060
Two-year university	-0.001	0.002	-0.006	0.003	0.564
Four-year university	-	-	-	-	-
Annual income: <¥3 MM	-0.017	0.003	-0.023	-0.012	0.000
Annual income: ¥3 to <¥5 MM	-0.009	0.002	-0.013	-0.004	0.000
Annual income: ¥5 to <¥8 MM	-0.007	0.002	-0.012	-0.002	0.003
Annual income: ¥8 MM or more	-0.010	0.003	-0.016	-0.004	0.002
Annual income: decline to answer (reference)	-	-	-	-	-
Employed	0.002	0.002	-0.001	0.006	0.225
Not employed and looking for work	-0.021	0.005	-0.030	-0.011	0.000
Not employed and not looking for work (reference)	-	-	-	-	-
National health insurance	0.011	0.006	-0.001	0.023	0.083
Social insurance	0.017	0.006	0.005	0.029	0.006
Late stage elderly insurance	-0.033	0.009	-0.051	-0.015	0.000
None of the above	-0.021	0.007	-0.036	-0.007	0.004
Other insurance (reference)	-	-	-	-	-
Current smoker	-0.005	0.002	-0.009	-0.002	0.006
Alcohol use	-0.004	0.002	-0.007	0.000	0.040
Regular exercise	0.018	0.002	0.015	0.021	0.000
BMI: underweight	-0.004	0.003	-0.009	0.001	0.088
BMI: normal weight	-0.013	0.002	-0.017	-0.008	0.000
BMI: obese	-0.015	0.004	-0.023	-0.008	0.000
BMI: unknown (reference)	-	-	-	-	-
Age	0.001	0.000	0.000	0.001	0.000
CCI	-0.031	0.002	-0.034	-0.028	0.000

Abbreviations: CCI, Charlson comorbidity index; BMI, body mass index; SE, standard error, LCL, 95% lower confidence level; UCL, 95% upper confidence level.

Nature and Science of Sleep

Publish your work in this journal

Nature and Science of Sleep is an international, peer-reviewed, open access journal covering all aspects of sleep science and sleep medicine, including the neurophysiology and functions of sleep, the genetics of sleep, sleep and society, biological rhythms, dreaming, sleep disorders and therapy, and strategies to optimize healthy sleep. The journal welcomes

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/nature-and-science-of-sleep-journal>

original research, clinical & epidemiological studies, reviews & evaluations, case reports and extended reports. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Dovepress

第110回日本精神神経学会学術総会

教育講演**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**

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）

助川 鶴平（国立病院機構鳥取医療センター）

稲垣 中（青山学院大学国際政治経済学部）

吉尾 隆（東邦大学薬学部臨床薬学）

稲田 俊也（公益財団法人神経研究所）

吉村 玲児（産業医科大学医学部精神医学）

岩田 仲生（藤田保健衛生大学医学部神経精神科学）

海外と比べて突出した抗精神病薬の多剤大量処方の現状を鑑み、すでに多剤大量処方となってしまう患者に対する現実的な減量法について、過去の知見を踏まえて「1つずつ、ゆっくりと、休んでもよい」SCAP法が考案された。その検証のための臨床研究を行った結果、臨床症状・副作用・QOLともに変化なく、また悪化による脱落も少ない方法だと検証された。その成果について、減量支援シートを現在公開したところだが、今後研究の限界点を踏まえた、臨床活用可能なガイドライン策定に向けたさらなる検討と解析を行うところである。「多剤か、単剤か」といった二分思考を超えた、現実的な多剤大量処方の緩やかな是正は、患者にとって負担の少ないものであり、今後高齢化していく精神科医療の案全体を考えた際、現実的な方法であると考えている。

<索引用語：統合失調症，多剤大量処方，抗精神病薬，薬剤減量>

はじめに

平成26年の診療報酬改定で、4種類以上の抗精神病薬の多剤処方が一定の要件のもと処方箋料が減算されることになった。この改定で、「多剤はよくない」という声が聞かれるようになったが、単剤にしたり、減らしたりすればよいというわけではなく、精神科医はそれを科学的に理解して良識的な処方行動をとるべきだと考える。本稿では、わが国の抗精神病薬多剤大量処方の実態、他の減量研究などからみえるわが国の多剤大量処方の特

性、すでに多剤大量処方となった患者の安全で現実的な減量法として我々が臨床研究で検証した the safety correction for antipsychotic polypharmacy and high-dose method (SCAP 法) を紹介し、患者にとってよりよい処方のあり方について考えたい。

I. 抗精神病薬多剤大量処方の現状

わが国で患者にどれほど抗精神病薬が投与されているかについてのいくつかの調査を示す。ま

第110回日本精神神経学会学術総会=会期：2014年6月26～28日，会場：パシフィコ横浜

総会基本テーマ：世界を変える精神医学——地域連携からはじまる国際化——

教育講演：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 座長：八田 耕太郎（順天堂大学医学部附属練馬病院メンタルクリニック）

ず、厚生労働省の社会医療診療行為別調査⁶⁾がある。院外処方外来診療分・包括算定している病棟・生活保護の診療などを除いたものであるが、無作為抽出された約2千万件のレセプトの集計データである。それによると、主病名118種類ごとのすべての投薬種類数(注射剤を含む)を調べることができる。2013年の調査によると、最も多くの薬剤種類が処方されている疾患は腎不全で11.2種類であったが、統合失調症が平均7.3種類で全疾患中6位であった。この傾向は過去10年以上変化しておらず、他の疾患領域と比べ、多剤処方が多く行われていることを示している。しかし、これは抗精神病薬が7種類以上処方されているわけではない。睡眠薬・緩下剤・気分安定薬などのすべての薬剤種の合計である。

次に同じくレセプトを用いた薬剤種類別の研究⁸⁾では、2012年において抗精神病薬が何種類処方されているかを知ることができる。これによると、出来高病棟の統合失調症入院患者において、抗精神病薬の3種類処方が22.5%、4種類以上が19.6%、合わせると半数近い入院患者が3種類以上の抗精神病薬を服用していると報告された。包括病棟では、当時非定型抗精神病薬を含む2種類以下の抗精神病薬処方に対して加算される、非定型抗精神病薬治療管理加算Iが算定された統合失調症患者は49.1%であった。同じく3種類以上に加算されていたIIは15.9%おり、少なくともこの15.9%の患者は3種類以上処方されている。非定型抗精神病薬を処方されていない、この加算がない患者は35%おり、種類数は不明であるため3種類以上がどのくらいいるかは不明であるが、先の15.9%と合わせ3種類以上と想定される患者がいくらかいるものと考えられる。なお平成26年の改定で当加算のIIは廃止されていることに注意されたい。

また別の調査¹³⁾では、全国の精神病床を有する病院の入院患者約2万人の処方を調べたデータにて、2012年時点で抗精神病薬が平均2.0種類、抗不安薬や睡眠導入剤は1.3種類処方されているという報告があった。

ここで、3種類以上の使用について海外での実態はどうだろうか。Gallegoら³⁾は世界での1970年代から2009年までの統合失調症患者の多剤処方の実態をレビューしているが、それによると、アジアだけが3種類以上が1.9%であり、欧・米・オセアニアでは0~0.6%であったと報告している。

II. 既報による多剤処方と減量の是非

Correllら¹⁾は海外の臨床試験のメタ解析において、1,482論文を解析した。19論文が解析に使用され、その結果は多剤の方が治療効果が勝るというものだった。しかし、この論文で使用された19論文における多剤とは、2剤である。この時点ですでに3剤以上の使用はありえないことになっている。また、その使用薬剤はクロザピンを使ったものが10論文あり、わが国の実情とは異なっている。結果は2剤が勝るものだったが、結論は様々で、解析の不均質さを示す数値も高いものであった。また、Essockら²⁾は米国で2剤投与されていた患者を単剤にしたところ、脱落率が高かったと報告している。また、わが国ではSuzukiら¹⁰⁾の臨床研究において、2剤以上の多剤から等力価置換により薬剤種を減らす介入をしているが、薬剤種を減らした対象は悪化することが多いという結果であった。

このように、海外での臨床研究においては、3剤以上の処方がそもそも取り上げられていない。これは3剤以上は、多因子で臨床研究では扱いにくいこと、研究対象となる患者が少ないことなどが想定され、世界ではわが国での3剤以上の使用が特殊であることを示すのかもしれない。しかし、ここでいえることは2剤を、多剤と読み替えて解釈するのはわが国では正確ではないことだ。「多剤がよくない、ならば単剤はよい」というような二分思考に陥らない視点をもつことが必要である。

さて次に、ここで示した既報の減量・減剤研究の減量法について検討したい。Essockらは、2剤、CP換算358mg/日投与されていた患者65人に対して、一律1ヵ月で単剤にするプロトコルで

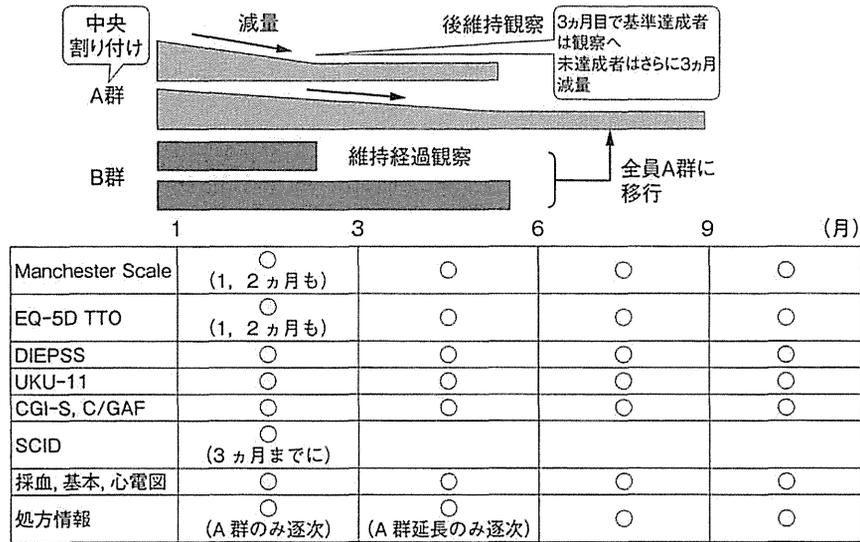


図1 臨床研究の概要

Note : Manchester Scale : 精神症状評価, 8~32点で表記され, 低得点ほど軽症
 EQ-5D TTO : QOL 評価, 0.111~1.000 で表記され, 健康なほど高得点
 UKU-11 : 自律神経系副作用の評価, 0~33点で表記され, 低得点ほど軽症
 DIEPSS : 錐体外路系副作用の評価, 0~36点で表記され, 低得点ほど軽症
 CGI-S : 精神症状に関する臨床的全体的な印象, 1~6点で表記され, 低得点ほど軽症
 GAF : 機能の全体的評価, 0~100点で表記され, 高機能ほど高得点

あった。また Suzuki らは、平均 2.9 剤、CP 換算 1,109 mg/日投与されていた患者に対して、等価換算で 6 ヶ月以内に単剤に切り替えるというプロトコルであった。結果は前述のように両者ともかんばしいものとはいえなかった。また田辺¹¹⁾は、48 例の患者の減量を行う臨床研究を報告したが、減量後臨床症状が悪化した 11 例は週あたり平均 CP 換算 95.4 mg の速度で減量されたが、悪化しなかった 37 例では 40.4 mg/週であったと報告している。これらの結果から、急激な減量は悪化を来すことが示唆され、我々は SCAP 法と呼ばれる減薬方法を考案した⁹⁾。それは、高力価薬は 50 mg/週以内、低力価薬は 25 mg/週以内の減量速度を守り、1 度に減らす薬物は 1 種類に限るといものである。この方法の安全性と悪化しないことを実証するために、厚生労働科学研究において 2010~2013 年に臨床研究を行った¹²⁾。

III. SCAP 法を検証する臨床研究

1. 対象と方法

我々は、2010 年から 3 年間で全国 55 病院の 163 例を対象として、SCAP 法に基づく抗精神病薬の 3~6 ヶ月間での減量とその後 3 ヶ月の経過観察をする臨床研究を行った。藤田保健衛生大学倫理審査委員会にて承認され、対象からは本人に文書で説明の上自署同意を得た。プロトコルを図 1 に示した。組み入れ対象は、2 剤以上 CP 換算 500~1,500 mg/日投与されている統合失調症患者である。評価尺度として、統合失調症症状を簡便に 8 項目 4 点で評価できる Manchester Scale、錐体外路系副作用の評価として DIEPSS、自律神経系副作用の評価として UKU-11、そして QOL 評価として EQ-5D TTO を原則 3 ヶ月ごとに評価した。また、処方の記録、血液生化学検査、CGI、GAF による評価を行った。対象は完全ランダム化にて無作為に減量群と対照群に割り付けられ、記録は EDC 入力しセキュリティ管理されたクラ

表1 減量群と観察群における評価尺度評点の変化

尺度		減量群						観察群	
		Week						Week	
		0	4	8	12	24	36	0	12
	n	101	94	85	83	77	52	62	54
Manchester scale	Mean	12.7	12.3	11.7	12.1	11.7	12.1	13.2	12.5
	SD	5.2	5.5	5.6	5.6	6.0	6.1	5.6	5.7
EQ-5D TTO	Mean	0.83	0.75	0.79	0.85	0.85	0.83*	0.79**	0.8
	SD	0.71	0.23	0.23	0.53	0.55	0.65	0.17	0.19
UKU	Mean	3.5			2.7	2.6	2.3	3.6	3.2
	SD	2.7			2.6	2.2	2	3.3	3.5
DIEPSS	Mean	5			4.3	3.9	3.8	5	4.2
	SD	4.4			4.4	3.9	4	4.1	4.2
CGI-S	Mean	4.5			4.5	4.5	4.4	4.6	4.5
	SD	1.02			1.08	1.1	1.16	0.88	0.9
GAF	Mean	45.8			46.6	47.7	48.1	47.7	49.8
	SD	17.6			17.6	18.5	17.2	16.3	17.9

*: n=51, **: n=61; とともに1例が評価を拒否したため

ウド上で保管された。また統計解析では、欠損値のある対象でも解析に反映されることと、対象により減量期間が異なることから、線形複合モデルによるタイプIII解析を行った。

2. 結果

163例の対象の概要は、観察開始時の平均年齢57歳、男性96人、妄想型79人、入院130人、罹病期間中央値31年、抗精神病薬は中央値で2剤CP換算1,000 mg/日処方されていた。うち101例が減量群、62例が観察群に割り付けられた。プロトコルの期間を通して、脱落は減量群24例(24%)、観察群8例(13%)であった。減量群の脱落のうち17例は、減量しすぎによるプロトコル違反によるもので、減量群における精神症状悪化による脱落は全期間を通して3例(3%)であった。臨床評価ならびにQOL評点の期間を通じた変化を表1に示した。解析では、すべての評価尺度において高い統計パワー(1-β=0.48~0.97)で減量群および観察群で減量・観察期間を通して差はみられなかった。減量の結果は、期間を通して平均0.5剤CP換算力価23%の減量が行われ、平均減量速度は週あたり9 mg、減量された薬剤は

表2 減量群における投与薬剤の前後比較

薬剤	減量前	減量後	中止者率(%)
Risperidone	63	47	25
Olanzapine	34	25	26
Chlorpromazine	31	11	65
Levomepromazine	27	8	70
Zotepine	19	10	47
Haloperidol	19	13	32
Quetiapine	17	14	18
Aripiprazole	16	10	37
Blonanserin	9	6	33
Perospirone	8	5	37

減量前は101例、減量後は77例である。5例以上投与されていた薬剤のみ掲載

表2のとおりであった。また、研究期間から1年後の2014年3月まで、本試験を原因とする重大な健康被害に対して補償をする旨を全協力施設に通知していたが、届け出はなく、重大な健康被害はなかったと考えている。最後に、実際に減量に携わった主治医からは、これまでに減量経験がなく、減量前には不安の声が多く聞かれたが、減量後の所感では、特に問題はなかったという声が多く聞かれた。

IV. 臨床研究結果を受けて

この臨床研究により、抗精神病薬を2剤以上CP換算500~1,500 mg/日処方されている統合失調症患者において、1週間あたり高力価薬はCP換算50 mg、低力価薬は25 mg以内で、1つずつ、ゆっくり、休みながら減らしていくことで、臨床症状・副作用・QOLに変化はなく、重大な健康被害もなかったという結果が得られた。これを受けて、国立精神・神経医療研究センターでは、医療関係者向けの減量ガイドとなる計算シート「減量支援シート」を公開した⁴⁾。臨床研究の脱落で最も多かった減らしすぎを防ぎ、SCAP法に準拠した減量ができるようになっていく。処方されている抗精神病薬の1日量を入力することで、各薬剤の週あたり減量可能量が表示され、処方計画をたてる際に活用できる。

しかし、本法による減量で安全性が確認されたのは上記の組み入れ基準によるものであり、それ以外の対象では検証されていないこと、気分安定薬、抗パーキンソン薬など他の薬剤は今回の臨床研究では記録していないこと、減量期間は6ヵ月を上限としていること、その後の観察は3ヵ月で研究は終了していることなどの限界がある。今後は、本法での限界点を踏まえ、活用可能なガイドラインの策定に向けたさらなる検討と解析を行っていきたいと考えている。

減量支援シートの使用においては、このような限界点を理解の上、臨床症状をこまめに観察しつつ実践いただきたい。また、どの薬剤を減量するかについての選択は、プロトコールでは、残すべき主剤をまず選択することを定めた以外は主治医の臨床判断にゆだねた。臨床研究においては表2のような薬剤が選ばれていることも参考にするとよい。

おわりに

抗精神病薬の多剤大量処方の是正の一方法として、我々の検証した臨床研究について紹介し、その結果の活用方法についてもふれた。多剤大量処方をめぐっては、厚生労働省が2009年にとりまと

めた報告書⁵⁾の中で、実態の把握と是正の方策の検討を示唆している。近年ではOECD「医療の質のレビュー」⁷⁾において、わが国の多剤大量処方が諸外国と比べて多いことに言及している。そうすると、「多剤はよくない、だから単剤がよい」という風潮に流れてしまうことを我々は懸念している。長い臨床経過を通じて、決定的な特効薬がない中で、日本の精神科医療の環境において結果的に、多剤大量になった経緯があることも無視できない。

しかし、国民全体の高齢化とあわせて患者も高齢化していく。医療安全の側面から、身体リスクの回避や、介護予防の意味においても、現状多剤大量処方となっている患者に対して、再評価と是正についての検討は必要ではないかと考える。そのためには、現実的で安全な是正が必要と考えている。SCAP法がその一助になれば、と願うところである。

なお、本論文に関する研究は、厚生労働科学研究費補助金を受けて行っており、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Correll, C. U., Rummel-Kluge, C., Corves, C., et al.: Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*, 35; 443-457, 2009
- 2) Essock, S. M., Schooler, N. R., Stroup, T. S., et al., Schizophrenia Trials Network: Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry*, 168; 702-708, 2011
- 3) Gallego, J. A., Bonetti, J., Zhang, J., et al.: Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res*, 138 (1); 18-28, 2012
- 4) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 社会精神保健研究部：抗精神病薬処方最適化の推進 SCAP法による抗精神病薬減量支援シート。2013 (http://www.ncnp.go.jp/nimh/syakai/01_project06.html)
- 5) 厚生労働省：精神保健医療福祉の更なる改革に向けて（今後の精神保健医療福祉のあり方等に関する検討会

報告書). 2009 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/09/s0924-2.html>)

6) 厚生労働省:平成 25 年社会医療診療行為別調査. 2013 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa13/>)

7) OECD Reviews of Health Care Quality : Japan 2014, ISSN : 2227-0477. OECD, 2014

8) 奥村泰之, 野田寿恵, 伊藤弘人:日本全国の統合失調症患者への抗精神病薬の処方パターン ナショナルデータベースの活用. 臨床精神薬理, 16:1201-1215, 2013

9) Sukegawa, T., Inagaki, A., Yamanouchi, Y., et al. : Study protocol : safety correction of high dose antipsychotic polypharmacy in Japan. BMC Psychiatry, 14 : 103, 2014

10) Suzuki, T., Uchida, H., Tanaka, K. F., et al. : Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for

patients with chronic schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol, 7 : 133-142, 2004

11) 田辺 英:精神分裂病慢性例における抗精神病薬多剤併用処方の剤数削減の検討. 慶応医学, 77 (5) ; 231-239, 2000

12) Yamanouchi, Y., Sukegawa, T., Inagaki, A., et al. : 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. Int J Neuropsychopharmacol, 2015, in press. doi : 10.1093/ijnp/pyu016

13) 吉尾 隆:抗精神病薬の多剤大量投与はどう認識されているか 抗精神病薬の多剤併用大量処方の実態 精神科臨床薬学研究会 (PCP 研究会) 処方実態調査から. 精神経誌, 114 : 690-695, 2012

わが国におけるBzRAs処方の実態と臨床的課題

三島 和夫

Key Points

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 部長

- ⊕ 日本国内の向精神薬の中で、BzRAs（睡眠薬、抗不安薬）は最も処方率が高い。
- ⊕ BzRAsの処方率は男女ともに加齢に伴って増加し、主に一般診療科で処方され、精神身体合併症を有する患者など有害事象の生じやすいハイリスク群に対しても高頻度に処方されている。
- ⊕ 抗不安薬の過剰処方が問題視されていたが、2009年以降は処方率が減少傾向にある。
- ⊕ 睡眠薬の処方率は漸増傾向が続いているが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬が占める割合は漸減傾向にある。
- ⊕ BzRAsの適正使用を推進するためには、精神科医だけでなく、一般診療科の処方医師、薬剤師、その他医療従事者の啓発が重要である。

はじめに

ベンゾジアゼピン受容体アゴニスト(BzRAs)は精神科や心療内科のみならず、ほぼ全ての診療科で繁用されている。抗うつ薬や抗精神病薬に比較して「敷居が低い」向精神薬であるといえる。一般的に、向精神薬の服用率は加齢に伴って増大するが、BzRAsは特にその傾向が強い。不眠や不安はさまざまな基礎疾患や社会的ストレスで生じやすいため、一般的に高齢者で服用率が高い。したがって、BzRAsの処方・服用に際しては副作用のリスクマネジメントが重要になる。耐性、依存、乱用、認知機能障害、転倒・骨折など、BzRAsで問題視されている副作用リスクをいかに低減させるか、リスクベネフィット比を担保するか

が課題である。そのために、適応症例の見極め、漫然とした長期処方の回避、安全な減薬と休薬に関する知識が必要になる。

筆者らは、厚生労働科学研究事業として、約120万人(2015年度時点)の加入者を有する複数の健保団体の診療報酬データをソースとして2005年から現在まで日本国内での向精神薬の処分量、使用期間、併用薬物に関する経年的調査を継続してきた^{1,2)}。本稿ではその調査結果をもとに、BzRAsの日本国内での処方の現状と問題点について解説する。なお、より詳細な関連文献については別著をご参照いただきたい³⁾。

向精神薬の処方率の経年的推移

図1は2005年から2012年にかけての各向精神薬の3ヵ月推定処方率(少なくとも3ヵ月に1回処方される成人の割合)を示したものである。睡眠薬と抗不安薬の処方率が抗うつ薬、抗精神病薬の処方率を大きく上回っている。

睡眠薬の3ヵ月処方率は、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。この数値は未成年を含めた数値であり、成人のみに限定すると5%を突破している。BzRAsに属する睡眠薬はベンゾジアゼピン(BZ)系および非ベンゾジアゼピン(non-BZ)系に二分されるが、BZ系睡眠薬の占める割合は処方箋発行ベースで2005年の約75%から2012年の約65%まで漸減しており、代わりにnon-BZ系睡眠薬の占有率が漸増している。

一方、同じくBzRAsが主流である抗不安薬の3ヵ月処方率は、2009年に4.17%に達して以降、大幅な減少に転じていることが分かる。これは、後述するように一般診療科での処方率が低下したことに起因する。

診療科別の処方動向

図2と図3に睡眠薬および抗不安薬の3ヵ月処方率の推移を診療科別に示す。睡眠薬の処方率は一般診療科が精神科・心療内科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ヵ月処方率は、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ヵ月処方率は、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(2.35% vs 0.89%, 2012年)。しかし、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ており、横ばいを続ける精神科・心療内科と大きな違いをみせた(図3)。

短期間にこのような処方率の特徴的な変動が生じた背景要因は分かっていない。過去10年間にわたり副作用への懸念からBzRAsは慎重に処方すべきであるとの啓発が広く行われたことは確かである。例えば、気分障害の治療ガイドライン⁴⁾、睡眠薬の適正使用に関するガイドライン³⁾、などではBzRAsの処方期間を限定し、症状改善後には速やかに減薬を

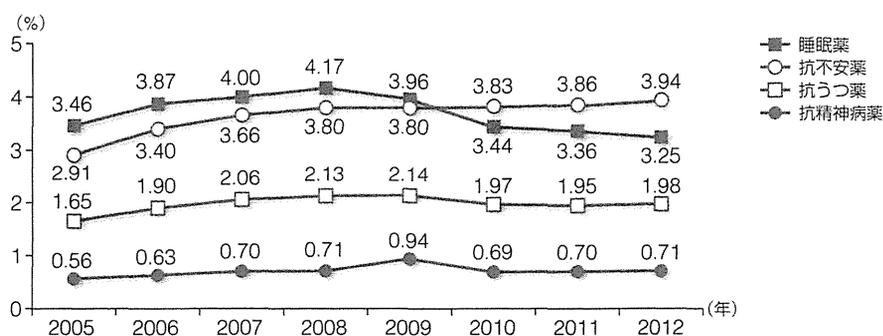
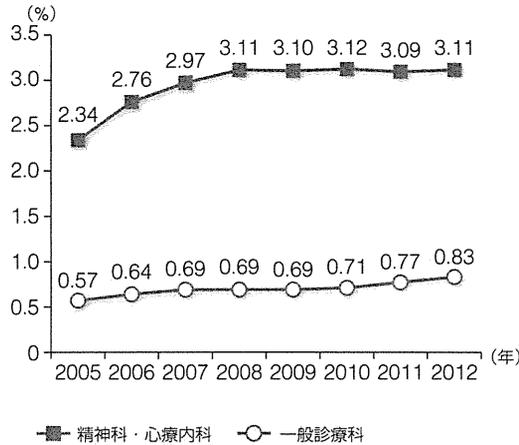


図1 向精神薬4種の3ヵ月処方率の経年的推移(0～74歳, 2005～2012年の各年4～6月)

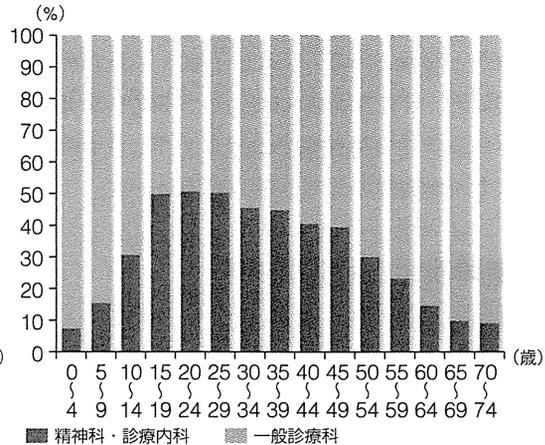
本調査で対象とした健康保険組合加入者の性・年齢構成を調査該年度の国勢調査の性・年齢別人口データおよび推定総人口データを用いて補正し、一般人口における各向精神薬の3ヵ月処方率を算出した。

■ 睡眠薬の3ヵ月処方率の推移(2005～2012年, 0～74歳)

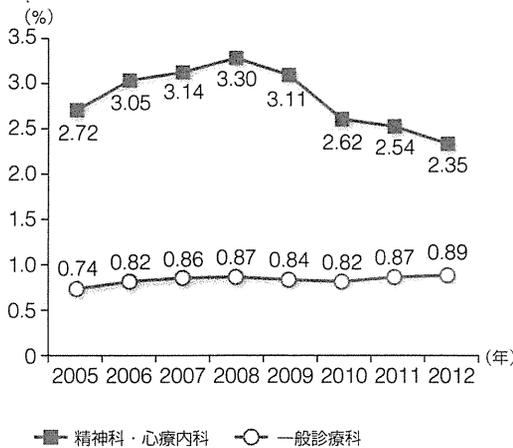


■ 図2 診療科別睡眠薬の処方率

■ 睡眠薬の処方占有率(2012年, 0～74歳)

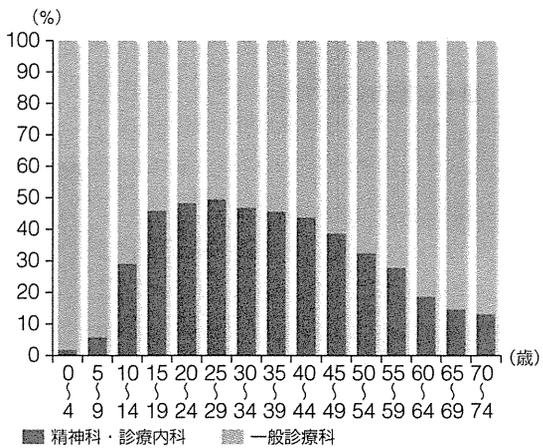


■ 抗不安薬の3ヵ月処方率の推移(2005～2012年, 0～74歳)



■ 図3 診療科別抗不安薬の処方率

■ 抗不安薬の処方占有率(2012年, 0～74歳)



することを推奨している。しかし、睡眠薬の処方率が漸増していること、抗不安薬の処方率の低下が一般診療科に限定していることは、BzRAsの適正使用に関するこれら啓発事業の結果であるとシンプルに理解するのは難しい。

性別・年齢階層別の処方率

図2と図3に睡眠薬および抗不安薬の処方

診療科の占有率を年齢別に示す。中高年のBzRAsの診療科別処方占有率は、睡眠薬、抗不安薬ともに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。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。

また、図示していないが、性別での解析で

は、睡眠薬、抗不安薬ともに男性に比較して女性で、特に高齢女性で処方率が高いことが明らかとなっている。これは不眠症、うつ病、不安障害、重度ストレス反応などBzRAsを処方される多くの精神疾患の罹患率が女性で高いことが一因であると推測される。

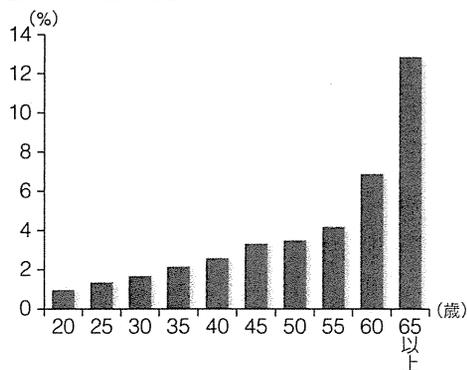
身体疾患と睡眠薬処方

診療科別の処方動向でも分かるように、BzRAsは一般診療科の医師が処方する汎用薬である。すなわち、基礎疾患を有する中高年患者が服用する治療薬である。睡眠薬、抗不安薬の処方率は加齢および合併身体疾患数に伴って顕著に増加する(図4)⁵⁾。例えば、不

眠症の合併率が高い疾患として生活習慣病がよく知られている。睡眠薬の服用率は加齢とともに増加するが、どの年代層においても何らかの生活習慣病を有している患者群での服用率がより高いことが知られている(図5)⁵⁾。

不眠や不安を主訴として医療機関を新規に受診し、睡眠薬や抗不安薬を処方される患者は実は少数派である。むしろ、生活習慣病などで受診中の患者が加齢やストレスを契機として不眠や不安症状を呈したときにかかりつけ医が処方することが圧倒的に多い。実際、BzRAsの7割近くは、精神科・心療内科以外の診療科で処方されている。したがって、BzRAsの適正使用については精神科医のような向精神薬の専門医ばかりが熟知していても

■ 年齢階層別の処方率



■ 合併身体疾患数別の処方率

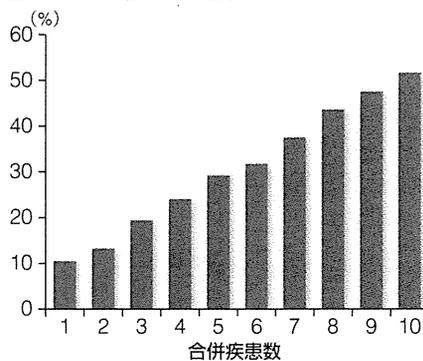


図4 年齢階層および合併疾患数別の睡眠薬の3ヵ月処方率

(文献5より引用、一部改変)

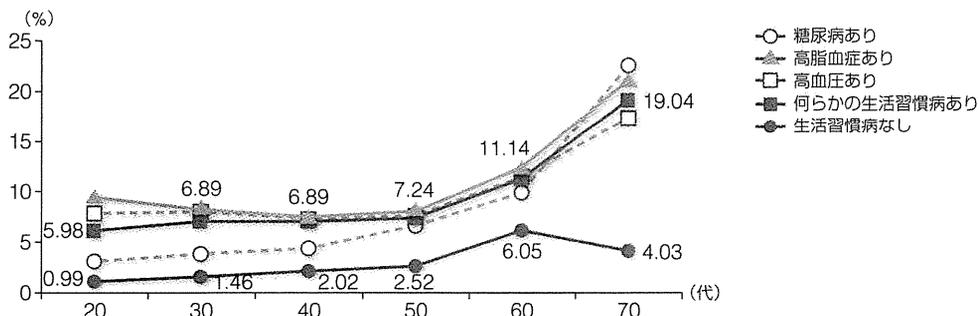


図5 生活習慣病患者における睡眠薬の3ヵ月処方率

(文献5より引用)

実効性は乏しい。

代替薬物療法の状況

いくつかの抗うつ薬や抗精神病薬は、主観的な催眠作用、睡眠ポリグラフ上での入眠潜時の短縮、総睡眠時間の延長、中途覚醒時間の短縮など催眠鎮静作用を有するため、BzRAsの代替薬としてしばしば用いられる。米国内での近年の調査では、過去1ヵ月間に不眠のために何らかの薬物を服用した者の割合が2.97%であり、うち、non-BZ系睡眠薬(エスゾピクロン, zaleplon [国内未承認], ゾルピデム)が1.23%と首位を占めたが、第二位がトラゾドン(0.97%), 第三位がBZ系睡眠薬(0.40%), 第四位がクエチアピン(0.32%), 第五位がDoxepin [国内未承認] (0.12%)と、抗うつ薬や抗精神病薬も頻用されていることが明らかになっている⁶⁾。しかし、不眠症患者を対象に有効性と安全性を支持するエビデンスは十分とはいえない^{7,8)}。眠気や倦怠などによるQOL障害や耐糖能異常などの副作用リスクを勘案すると、現時点では抗うつ薬や抗精神病薬を用いた代替薬物療法に過大な期待を抱くことはできない。今後、既存の睡眠薬が奏効しない難治性不眠症に対する補完療法として抗精神病薬の一部を活用することが可能か、用量、投与期間、安全性を明らかにする臨床試験が実施されることが望まれる。

おわりに

本稿では筆者らが行った厚生労働科学研究

事業での薬剤疫学研究データをもとに、日本国内における向精神薬の処方実態について紹介した。BzRAs(睡眠薬, 抗不安薬)は最も処方率が高い向精神薬であり、その半数以上は一般診療科の医師が処方している。BzRAsを服用しているのは精神身体合併症を有する中高年の患者であり、有害事象の生じやすいハイリスク群であることを認識する必要があるだろう。したがって、BzRAsの適正使用を推進するためには、一般診療科の処方医師、薬剤師、その他医療従事者の啓発が鍵になる。

引用文献

- 1) 三島和夫：高齢者に対する向精神薬の使用実態と適切な使用方法の確立に関する研究。厚生労働科学研究費補助金・長寿科学総合研究事業。平成21年度総括・分担研究報告書。pp 5-22, 2010。
- 2) 三島和夫 ほか：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。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。pp 9-26, 2015。
- 3) 三島和夫：睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班 編：睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン。じほう。2014。
- 4) 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会 編：日本うつ病学会治療ガイドラインⅡ。大うつ病性障害2012, 2012。
- 5) 三島和夫：高齢者に対する向精神薬の使用実態と適切な使用方法の確立に関する研究。厚生労働科学研究費補助金・長寿科学総合研究事業平成20年度総括・分担研究報告書。pp 5-19, 2009。
- 6) Bertisch SM, et al : National use of prescription medications for insomnia : NHANES 1999-2010. *Sleep*, 37 : 343-349, 2014。
- 7) 三島和夫：成人の不眠に対して抗精神病薬療法は有効か？ -現状と課題-。臨精薬理, 17 : 1367-1373, 2014。
- 8) 三島和夫：抗うつ薬が睡眠に及ぼす作用。睡眠医療, 6 : 223-230, 2012。