

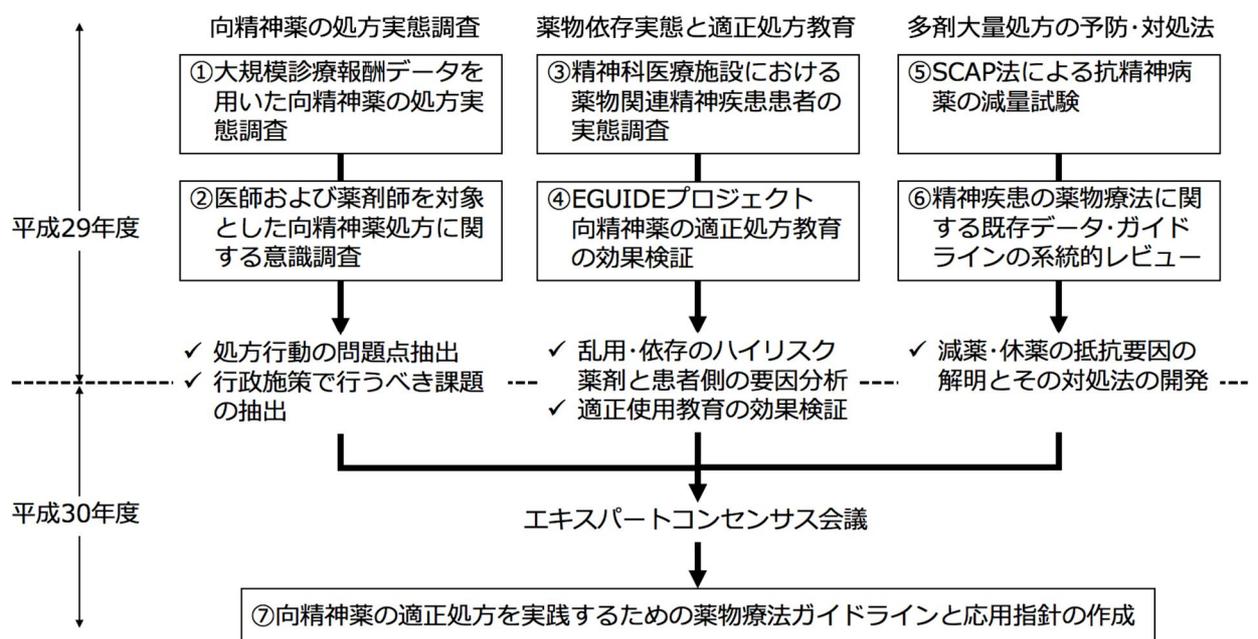
## 向精神薬の処方実態の解明と適正処方を実践するための薬物療法 ガイドラインに関する研究

研究代表者 三島和夫 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

### 研究要旨

向精神薬（抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、精神刺激薬）の多剤併用、大量処方、漫然とした長期処方、乱用・依存などに関する臨床及び社会的な懸念が強まっている状況を鑑み、本研究班では国内の向精神薬の処方実態の調査と専門家によるコンセンサスメETINGを通じて現状の問題点を明らかにし、向精神薬の適正処方を実践するためのガイドラインと応用指針を作成する。

本研究班では上記の課題を達成するため、以下の7つの研究課題を設定し事業を遂行した。1) ナショナルデータベースおよび大型健保団体の診療報酬データを用いて向精神薬処方に関する実態調査研究を実施した。2) 一般診療科の医師（300名）を対象にして、向精神薬をその主たる標的疾患に用いる際の薬剤の選択基準、薬物療法によって症状が改善した後の中止の是非、中止（減薬を開始）するまでの期間等に関する処方医のオンライン意識調査を実施した。3) 薬物乱用・依存リスクの高い向精神薬と乱用・依存患者の背景要因に関する調査を実施した。4) EGUIDE プロジェクトと連動した大学病院での向精神薬の処方実態調査と診療の質指標による教育効果の評価を行った。5) 多剤大量服用例におけるSCAP法（Safety Correction for Antipsychotics Polypharmacy and high dose）の有効性の検討および普及啓発を行った。6) 系統的レビューによる精神疾患に対する向精神薬の有効性、安全性、減薬・中止法の検討を行った。7) 向精神薬の適正処方を実践するための薬物療法ガイドラインの作成に着手した。



## 研究分担者

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  
松本俊彦 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 部長  
橋本亮太 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 准教授  
渡辺範雄 京都大学 大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康増進・行動学分野 准教授  
稲田 健 東京女子医科大学医学部精神医学講座 講師  
岸 太郎 藤田保健衛生大学 医学部 精神神経科学 講師

## A . 研究目的

向精神薬（抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、精神刺激薬）の多剤併用、大量処方、漫然とした長期処方、乱用・依存などに関する臨床及び社会的な懸念が強まっている状況を鑑み、本研究班では国内の向精神薬の処方実態の調査と専門家によるコンセンサスメETINGを通じて現状の問題点を明らかにし、向精神薬の適正処方を実践するためのガイドラインと応用指針を作成する。具体的な研究課題は以下の通りである。平成 29 年度から 30 年度の前半にかけて 1～6）の調査を実施する。それらと並行してエビデンス収集とコンセンサスメETINGを進め平成 30 年度中に 7）を作成する。

各研究課題の方法は以下の通りである。

1）社会保険及び国民健康保険を含む大規模診療報酬データを用いて国内における向精神薬の処方実態を調査すると同時に、平成 24 年度 / 26 年度の診療報酬改定の効果検証及び今後の検討課題の抽出を行う。同時に小児や高齢者など向精神薬のあり方が論議されている臨床群での処方状況、適応外処方、併用禁忌処方の実態を明らかにする。

2）向精神薬の薬剤選択や継続・休薬の判断に関する医師側の知識や認識、患者の不安や不満に直接対峙するゲートキーパーである薬剤師の問題意識などに関する調査を実施し、適正使用を推進

するための啓発資料に反映させる。

3）全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患患者の調査から、向精神薬乱用・依存を引き起こしやすい薬剤の種類と患者側の要因を明らかにする。

4）EGUIDE プロジェクトと連動して大学病院における向精神薬の処方実態を調査するとともに、適正使用講習によって医師の処方行動、理解度、診療の質指標（Quality Indicator: QI）の向上が得られるか検証する。

5）抗精神病薬の多剤大量服用例を対象として SCAP 法（Safety Correction for Antipsychotics Polypharmacy and high dose）による抗精神病薬の減量の有効性と安全性を明らかにする。

6）精神疾患の薬物療法に関する国内外の既存ガイドライン及び関連する臨床研究、疫学研究を系統的レビューすることにより、基礎疾患別の向精神薬のリスクベネフィット比の違い、乱用・依存形成のリスク要因、長期服用例における安全で効果的な減量・休薬法に関する検討を行う。

7）以上の検討結果を踏まえて、向精神薬の不適正処方に陥るハイリスク要因とその予防（留意点）に関するエキスパートコンセンサスを形成し、向精神薬の適正処方を実践するための薬物療法ガイドラインと応用指針を作成する。

## B C D . 研究方法・結果・考察

統括研究報告書では各分担研究課題ごとに研究方法・結果・考察を総括する。

1）大規模診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究（三島和夫、山之内芳雄）

レセプトデータ（ナショナルデータベース）から、平成 27 年 10 月・28 年 3 月・28 年 10 月・29 年 3 月の抗精神病薬処方の 3 種類以上の抗精神病薬が処方された者の割合を検討した結果、抗精神病薬 3 剤以上処方者割合は 9.1%から 5.4%へ一貫して漸減していたが、平成 28 年 4 月の診療報酬改訂を境にその漸減が進んでいることが明らかになった。近年の多剤処方に対する意識の高まりや診

療報酬における多剤処方者の減算規定が効果を  
示していることが示唆された。

より詳細な長期トレンドを解析するため、複数の  
大型健康保険組合の診療報酬情報を保有する  
日本医療データセンター（東京）に抽出条件を指  
定して依頼した。抽出対象は、0歳～74歳の健康  
保険組合加入者（勤労者及びその家族）の全診療  
報酬データである。2016年4月段階での加入者総  
数は2,622,947人（男性1,476,663人、女性  
1,146,284人）、うち同月に医療機関を受診した  
者983,059人（男性519,893人、女性463,166人）  
である。2016年4月における抗精神病薬、抗うつ  
薬の4剤以上併用患者、睡眠薬、抗不安薬の3剤  
以上の併用患者は当該向精神薬処方全患者のそ  
れぞれ1.1%、0.4%、4.7%、0.9%であり、2005年以  
降漸減傾向にあり、かつ平成24年度/26年度の  
診療報酬改定で減少が加速していることが明ら  
かになった。

2) 医師・薬剤師を対象とした向精神薬処方に関  
する意識調査（主任、分担研究者）

医療系インターネット会員の一般診療科の医師  
（300名）を対象にして、向精神薬をその主たる  
標的疾患に用いる際の薬剤の選択基準、薬物療法  
によって症状が改善した後の中止の是非、中止  
（減薬を開始）するまでの期間等に関する処方医  
のオンライン意識調査を実施した。その結果、一  
般診療科医師が向精神薬の処方期間、休薬基準、  
減薬法に関する知識が不足し、困難に直面してい  
ることが明らかになった。減薬・中止の是非の判  
断一つをとっても処方医によって大きく分かれ、  
ガイドラインが存在しないことによる医療現場  
の混乱がうかがわれた。

3) 薬物乱用・依存リスクの高い向精神薬と乱用  
・依存患者の背景要因に関する調査（松本俊彦）

「2016年 全国の有床精神科医療施設における薬  
物関連疾患の実態調査」で収集された薬物関連障  
害患者2262例のうち、主たる乱用薬物が覚せい  
剤、揮発性溶剤、大麻、危険ドラッグ、睡眠薬・  
抗不安薬、市販薬（鎮咳薬・感冒薬・鎮痛薬・睡  
眠薬など）のいずれかであり、しかもそれぞれの  
主たる乱用薬物を調査時点から1年以内に使用し  
た経験のある患者979例を対象として、睡眠薬・  
抗不安薬関連障害患者の臨床的特徴を、他の薬物  
関連障害患者との比較から明らかにした。さらに、  
対象から睡眠薬・抗不安薬関連障害患者305例を  
抽出し、その男女別の臨床的特徴を比較するとと  
もに、併存精神障害との継時的関係を検討した。  
その結果、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者は、大  
麻や危険ドラッグなどの関連障害患者に比べると、  
年齢層はやや高く、覚せい剤関連障害患者と

同じく30～40代に集中しており、その一方で、覚  
せい剤をはじめとする違法薬物の関連障害患者  
とは異なり、女性に多いことが明らかになった。

4) EGUIDE プロジェクトと連動した大学病院での  
向精神薬の処方実態調査と診療の質指標による  
教育効果の評価（橋本亮太）

EGUIDE プロジェクトと連動した大学病院での向  
精神薬の処方実態調査と診療の質指標による教  
育効果の評価に関する研究として理解度調査や  
処方調査を行った。EGUIDE プロジェクトには大学  
病院を中心に、全国32大学57医療機関が参加し、  
精神科医に対してガイドラインの教育の講習を  
行い、ガイドラインの効果を検証する研究を行っ  
た。本年度は処方実態調査を行い、44病院から  
1778症例（統合失調症1167例、うつ病616例）  
のデータを収集した。平成28年度処方実態調査  
においては、全国で18回の講習を実施し、252名  
が参加した。44病院（23大学病院、13国公立病  
院、8私立病院）の1778症例（平均40.4症例/病  
院）を収集した。統合失調症1162例（大学50.9  
%）；うつ病616例（大学76.5%）であり、主治医が  
受講者である割合52.9%であった。統合失調症の  
診療の質指標（QI）は、抗精神病薬単剤治療率（56  
%）、抗不安薬・睡眠薬（ベンゾジアゼピン含）  
処方なし（32%）、抗不安薬・睡眠薬（ベンゾジ  
アゼピン含）処方量減少（25%）、抗不安薬・睡  
眠薬（ベンゾジアゼピン含）種類数減少（19%）、  
抗うつ薬処方なし（92%）、気分安定薬・抗てん  
かん薬処方なし（63%）、持効性注射剤の導入（4  
%）、クロザピン治療（8%）、mECT治療（6%）  
であった。

5) 多剤大量服用例における SCAP 法（Safety  
Correction for Antipsychotics Polypharmacy  
and high dose）の有効性検証研究（山之内芳雄）

抗精神病薬の多剤是正方策においては、（公社）  
日本精神神経学会の多職種共働委員会が主催し  
た、第4回、第5回「精神科臨床における多職種  
チームの活かし方フォーラム～単剤化・低用量化  
における多職種チームの役割～」において、SCAP  
法を含めた多剤処方是正のための方策について  
講演およびグループワークを行い、SCAP法とその  
安全性、必要性について紹介を行い、引き続き多  
職種各々の多剤処方是正のための役割について  
グループディスカッションを行った。診療報酬の  
減算規定が梃子になっていること、それを多職種  
で理解し共有する必要があることについて話  
し合われた。また、SCAP法による減量は、先にも  
述べたように1日CP換算で1,500mgまでの患者  
さんでその安全性は示されているが、例えば  
2,000mgを超えるような患者に適用できるかは示

されていない。2,000mg を超えるような大量になっている場合、過去に増悪や再燃を繰り返し、逐次増量された結果であることも少なくないだろう。そのような場合、より慎重になるべきと考える。このような病態に対する安全な減量方策について検討した。

6) 系統的レビューによる精神疾患に対する向精神薬の有用性、安全性、減薬・中止法の検討(稲田 健、岸太郎、渡辺範雄)

ベンゾジアゼピン系薬の効果的な減薬・休薬法について、文献的な検討を行った。検討の結果、心理社会的介入としては、認知行動療法、動機づけ面接、その他の介入があることが明らかとなった。これらはエビデンスの質が低いという限界はあるものの、それぞれ有効であることが示唆された。ベンゾジアゼピン系薬の減薬中止時に生じる症状は個体差が非常に大きく、使用者の不安も大きい。多様な介入方法を検討する必要があると考えられた。東京女子医科大学病院精神科病棟に入院した患者を対象とした検証試験の結果、薬剤師が BZ 系薬の処方状況を確認し多職種で共有することで処方状況が適正化されることが明らかとなった。

また、統合失調症に対する非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の有用性を検討するため、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines に基づいて系統的レビューとメタ解析を行った。MEDLINE, Cochrane library, Scopus and PsycINFO を用いて言語の制限を設けずで、文献検索が行われた。その結果、4 本の無作為割付試験が同定された。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬群とプラセボ群を比較したところ、統合失調症の症状全体の改善、総睡眠時間、中途覚醒時間、全ての理由による治療中断率、有害事象による治療中断率、少なくとも 1 つの有害事象の出現頻度、眠気の出現頻度において、有意差を認めなかった。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬群は統合失調症に対して、明らかな睡眠障害を含めた症状の改善効果を認めなかった。

ガイドライン、またその推奨根拠であるエビデンス創出のための系統的レビューを作成するためには、客観的視点により透明性や再現性を保った正しい方法論を用いる必要がある。そのため、本研究班において作成する向精神薬ガイドライン全体に関して、先述の方法論の質を一定水準以上で担保するための指針作りを行なった。具体的には各国のガイドライン、特にコクラン系統的レビューや GRADE などの世界的標準となっている方法論に関する情報収集とその概観を行い、本研究班におけるガイドライン・系統的レビュー作成方

法

法の指針を検討した。系統的レビュー作成の世界標準であるコクラン系統的レビューの作成方法論や、ガイドライン作成の世界標準である GRADE についての情報を収集し、本研究において適用可能性を検討した。コクランは主に無作為割付対照試験(RCT)のメタ解析を行うことによってエビデンスを創出するものであるが、本研究では薬物療法がトピックで RCT エビデンスが不可欠であることを考慮し、適用可能と判断した。GRADE に関しては、薬物療法の短期アウトカムは RCT、長期アウトカムは観察研究によるという点でやや判断に困難を要するものの、方法論的には適用可能であった。

7) 向精神薬の適正処方を実践するための薬物療法ガイドラインの作成(主任、分担研究者)

各向精神薬の治療終結(主要標的疾患の寛解・回復後の減薬・休薬・中止)の基準、妥当性、安全性に関するガイドラインを作成するため、精神科医、心療内科医、薬剤師、臨床心理士、一般有識者、法曹関係者、計 70 名(2018 年 5 月現在)から構成されるガイドライン班を立ち上げた。抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬、睡眠薬、抗不安薬、ADHD 治療薬の 6 種の向精神薬について治療終結の可否と是非を問う SCOPE (CQ 設定)の作成を行った。システムティックレビューチームを対象とした Minds 講習会を開催し、システムティックレビューに着手した。これに関連して、各国のガイドライン、特にコクラン系統的レビューや GRADE などの世界的標準となっている方法論に関する情報収集とその概観を行い、本研究班におけるガイドライン・系統的レビュー作成方法の指針を検討した。系統的レビュー作成の世界標準であるコクラン系統的レビューの作成方法論や、ガイドライン作成の世界標準である GRADE についての情報を収集し、本研究において適用可能性を検討した。

## E . 結論

本研究事業の成果により、国内における向精神薬の処方実態が明らかになる。とりわけ、平成 24 年度 / 26 年度の診療報酬改定以降の診療報酬改訂の効果に関する実証的データが得られた。次年度の調査では平成 28 年度の診療報酬改定の影響を検討する。全国精神科医療施設及び EGUIDE プロジェクト参加施設を対象とした調査により向精神薬への乱用、依存の実態とその背景要因、適正使用に向けた教育効果を明らかになった。これらは今後の医療行政及びわが国における向精神

薬の適正使用を推進する上での重要な基礎資料となる。また、系統的レビューによる精神疾患に対する向精神薬の有用性、安全性、減薬・中止法の検討を行った。

最終年度である次年度は、各向精神薬の治療終結（主要標的疾患の寛解・回復後の減薬・休薬・中止）の基準、妥当性、安全性に関するガイドラインを作成し、基礎疾患、年齢、リスク要因に対応した実用性の高い適正処方ガイドラインと応用指針を作成する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 三島和夫：多剤併用に対する診療報酬の減算算定は向精神薬の処方動向にどのような影響を与えたか。精神科治療学, 120: 1477-82, 2017.
- 2) 三島和夫：不眠症の薬物療法。医薬ジャーナル, 53: 63-9, 2017.
- 3) 山之内芳雄：抗精神病薬の安全な減量方法と、中止を含むその是非について。臨床精神薬理 20(9): 1027-1031, 2017.
- 4) 松本俊彦：薬物依存をめぐる法整備。臨床精神医学 46(4): 437-442, 2017.
- 5) 松本俊彦：多剤処方の規制と背景。臨床精神薬理 20(9): 975-982, 2017.
- 6) 松本俊彦：薬物依存症に対する最近のアプローチ。精神科治療学 32(11): 1403-1404, 2017.
- 7) Okada M, Kitamura S, Iwata N, Tachimori H, Kamei Y, Higuchi S, Mishima K: Reliability and validity of a brief sleep questionnaire for children in Japan. J Physiol Anthropol, 36 (1): 35, 2017.
- 8) Fujino H, Sumiyoshi C, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Miura K, Takebayashi Y, Okada N, Isomura S, Kawano N, Toyomaki A, Kuga H, Isobe M, Oya K, Okahisa Y, Takaki M, Hashimoto N, Kato M, Onitsuka T, Ueno T, Ohnuma T, Kasai K, Ozaki N, Sumiyoshi T, Imura O, Hashimoto R. Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: a multi-center study. Psychiatry Clin Neurosci, 71(5):294-300, 2017.
- 9) Kishi T, Matsui Y, Matsuda Y, Katsuki A, Hori H, Yanagimoto H, Sanada K, Morita K, Yoshimura R, Shoji Y,

Katsuhiko Hagi K, Iwata N. Efficacy, Tolerability, and Safety of Blonanserin in Schizophrenia: An Updated and Extended Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Pharmacopsychiatry (in press)

- 10) Kishi T, Inada K, Matsui Y, Iwata N. Z-drug for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 2017 Jun 17;256:365-370.
- 11) Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Sleep Med. 2017;32:246-256.

### 2. 学会発表

- 1) 三島和夫：不眠症治療のゴールとは何か？ - 睡眠薬の適正使用ガイドラインから - . 第431回国際治療談話会例会，東京，2017
- 2) 三島和夫：今後の不眠医療におけるGABA-A受容体作動薬の位置づけ、課題、そして期待。日本睡眠学会第42回定期学術集会，神奈川，2017
- 3) 山之内芳雄：抗精神病薬多剤大量処方の安全で効果的な減量。抗精神病薬治療薬の今後について考える会，大阪，2017
- 4) 山之内芳雄：単剤化・低容量化への国の取り組み。第5回精神科精神科臨床における多職種チームの活かし方フォーラム，石川，2018
- 5) 松本俊彦：薬物依存症の全国拠点としての活動。平成29年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会，神奈川，2017.9.9.
- 6) 松本俊彦：薬物依存の現状と治療。第1回日本精神薬学会総会・学術集会，東京，2017.9.24.
- 7) Takano A, Miyamoto Y, Matsumoto T, Kawakami N: Satisfaction and Usability of a Web-Based Relapse Prevention Program for Japanese Drug Users. the 21st East Asian Forum of Nursing Scholars & 11th International Nursing Conference, Korea, 2018.1.11-12.
- 8) 橋本亮太：統合失調症薬物治療ガイドライン：EGUIDEプロジェクトによる実践、について。精神科薬物療法における処方適正化 向精神薬減量への試み。第27回日本医療薬学会年会，千葉，2017.
- 9) 橋本亮太、稲田健、渡邊衡一郎、田形弘実、長友恭平：精神科治療ガイドラインの教育と普及に向けて-EGUIDEプロジェクトの実

践- . 第 113 回日本精神神経学会学術総会 ,  
名古屋 , 2017 .

- 10) 稲田健 : ベンゾジアゼピン系薬の使用実態  
とその対策 . 第 8 回日本アプライド・セラ  
ピューティクス( 実践薬物治療 )学会学術大  
会 , 横浜 , 2017
- 11) 稲田健 : ベンゾジアゼピン系薬依存の臨床 .  
第 38 回日本臨床薬理学会学術総会 , 横浜 ,  
2017
- 12) 渡辺範雄 , 地家真紀 , 井谷修 , 兼板佳孝 :  
長時間睡眠と健康アウトカムー系統的レビ  
ューとメタ回帰分析 . 第 76 回日本公衆衛生  
学会総会 , 鹿児島 , 2017
- 13) 渡辺 範雄 : 精神療法の最適化ーうつ病治療  
最適化 . 第 14 回日本うつ病学会総会 , 東京 ,  
2017

#### G . 健康危険情報

なし

#### H . 知的財産権の出願・登録状況( 予定を含 む。 )

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし