別紙３

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
「重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究-薬物療法研究班（H29-精神-一般-004)」分担研究報告書

薬物療法に関する実態調査１
精神科入院統合失調症の横断的処方調査

分 担 研 究 者	藤井　康男	山梨県立北病院　名誉院長
	武田　俊彦	慈圭病院　院長
	三澤　史斉	山梨県立北病院　医療部長
	内田　裕之	慶応義塾大学医学部精神・神経科専任講師

研究要旨

本調査に協力の得られた 23 病院の入院統合失調症例の横断的処方調査（内服薬のみの処方 1785 例／LAI 製剤を含む処方 198 例）を行ったところ、安西の「好事例病院の選択基準」による好事例 13 病院とその他 10 病院では、好事例病院の処方内容の方が内服薬処方については、よく整理されておりシンプルであった。また、主剤の 9 割は第二世代薬、薬剤使用率については１位薬剤がオランザピン、２位薬剤がリスペリドンであり、これらの結果には両群に差はなかったが、好事例病院のクロザピン使用率（11.4%）はその他病院よりも高く（p=0.000)、好事例病院においてはクロザピンが３位薬剤に位置づけられており、好事例病院におけるクロザピンの位置づけはその他病院（クロザピンを８位に位置づけている）より高いと言えた。

一方、LAI を含む処方については、好事例病院では依然として第一世代薬 LAI をベースとした処方が優勢であり、内服薬の処方内容とは逆に、好事例病院の処方内容はその他病院より複雑であった。その他病院では第二世代薬 LAI がよく用いられており、LAI の導入時期や投与対象の背景が両群間で異なる可能性もあった。

A．研究目的

第二世代抗精神病薬のラインナップは 10 剤にのぼり国内でも普及が進んでいる。第二世代薬の持効性注射製剤の選択肢は３剤に及ぶ一方、クロザピンの使用は依然として一部の施設にとどまっているとの指摘がある。さらに、診療報酬点数による抗精神病薬多剤処方の減算規定により統合失調症例への抗精神病薬多剤併用に変化も期待されることから、安西による「好事例病院の選択基準」による好事例病院における統合失調症例への薬物療法の実態を把握するために横断的処方調査を実施した。

B．研究方法

１）調査対象

本調査は「重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究-薬物療法研究班（H29-精神-一般-004)」により行われた調査である。

本調査の対象は､「重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究

-統括・調整班（H29-精神-一般-003)」の安西により平成 29 年度に実施された 1 次アンケート調査に期限内に回答した 46 病院のうち、本調査への協力が得られた 24 病院（本研究の予備調査協力 2 病院を含む）に調査期間中入院した統合失調症例で、所定の抽出条件により選択された者である。

２）調査方法

２−１）内服薬処方の横断的処方調査

協力病院に対し、以下の条件に合致する症例の処方箋提出を依頼した。

調査対象月に最低 1 日以上の入院治療を受けた統合失調症例（調査時点に入院していなくてもよい）で、以下の 3 つの抽出条件に合致する症例（1 病院あたり最大 100 例まで）を対象とする。ただし、症例数が 100 例を超える場合は、患者 ID 番号下一桁の小さい順に 100 例まで選択してもらった。対象例の処方箋が同一月に複数枚ある場合、調査月の発行日のもっとも古い処方箋（頓服薬のみの処方箋は対象外。患者名を黒塗りし性別・年齢のみを記入した処方箋）を調査対象とした。

症例の抽出条件

①精神科主診断：F 2 圏

②調査時年齢：20 歳以上 65 歳未満

③経口抗精神病薬で治療中の症例（持効性注射製剤の投与がない症例）

本調査の調査項目は、抗精神病薬主剤名、主剤投与量、抗精神病薬併用剤名、併用剤投与量、抗精神病薬併用剤数、主剤 CP（chlorpromazine）換算量、CP 換算抗精神病薬総投与量、及び、その他の併用薬（気分調整薬・ベンゾジアゼピン系薬物・抗うつ薬・抗パーキンソン薬・緩下剤）併用数とした。提出された処方箋から解析に必要な情報は研究担当者が「処方調査 1 情報入力シート（内服薬)」へ記入し、シートに記入された情報はデータ入力業者（株式会社ワイ・シー・シー）が解析に供せるようにデータ入力を行った。次いで、株式会社シロシベがデータ解析を実施した。補足的集計作業については、研究代表者、及び、分担研究者が実施した。本検討においては、「好事例病院の選択基準」（安西, 2018）に該当する好事例 13 病院の対象者と該当しないその他 10 病院の対象者の処方データを群間比較した。

CP 換算量の算定には稲垣らによる Chlorpromazine 等価換算表を使用した。ブレクスピプラゾールについては調査時に CP 換算量が公表されていなかったためブレクスピプラゾール 2mg をクロルプロマジン 600mg と換算した。

２−２）持効性注射製剤の横断的処方調査

協力病院に対し、以下の条件に合致する症例の処方箋提出を依頼した。

調査対象月に最低 1 日以上の入院治療を受けた統合失調症例（調査時点に入院していなくてもよい）で、以下の 3 つの抽出条件に合致する症例（1 病院あたり最大 20 例まで）を対象とする。ただし、症例数が 20 例を超える場合は、患者 ID 番号下一桁の小さい順に 20 例まで選択してもらった。対象例の注射箋が同一月に複数枚ある場合、調査月の発行日のもっとも古い注射箋（内服薬併用がある場合は処方箋も提出。頓服薬のみの処方箋は対象外。患者名を黒塗りし性別・年齢のみを記入した処方箋）を調査対象とした。

症例の抽出条件

①精神科主診断：F 2 圏

②調査時点の年齢：20 歳以上 65 歳未満

③持効性注射製剤が定期的投与されている症例（経口抗精神病薬の併用可）

本調査の調査項目は、持効性抗精神病薬注射製剤（LAI）名、及び、LAI 投与量、経口抗精神病薬併用剤名、併用剤投与量、抗精神病薬併用剤数、LAI の CP（chlorpromazine）換算量、CP 換算抗精神病薬総投与量、LAI と同一成分の経口抗精神病薬併用の有無、及び、その他の併用薬（気分調整薬・ベンゾジアゼピン系薬物・抗うつ薬・抗パーキンソン薬・緩下剤）併用数とした。提出された処方箋から解析に必要な情報は研究担当者が「処方調査１情報入力シート（LAI)」へ記入し、シートに記入された情報はデータ入力業者（株式会社ワイ・シー・シー）が解析に供せるようにデータ入力を行った。次いで、株式会社シロシベがデータ解析を実施した。補足的集計作業については、研究代表者、及び、分担研究者が実施した。本検討においては、「好事例病院の選択基準」（安西, 2018）に該当する好事例 13 病院の対象者と該当しないその他 10 病院の対象者の処方データを群間比較した。

CP 換算量の算定には稲垣らによる Chlorpromazine 等価換算表を使用した。ブレクスピプラゾールについては調査時に CP 換算量が公表されていなかったためブレクスピプラゾール 2mg をクロルプロマジン 600mg と換算した。

３）調査期間

本調査への協力同意が得られた病院に対し平成 30 年 8 月に調査票一式を送付し同年 9 月 20 日から平成 31 年 1 月 8 日までに 22 病院から回答を得た。予備調査に協力した 2 病院のデータ提出はそれに先立つ平成 30 年 2 月 23 日、及び、同年 3 月 1 日であった。

４）調査票作成経緯

本調査で用いられた調査票は「重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究-薬物療法研究班（H29-精神-一般-004)」の平成 29 年度研究において作成された調査票バッテリーである。最終版は、平成 29 年 10 月から 12 月にかけて慈圭病院と山梨県立北病院において実施された予備調査、及び、平成 30 年度の「重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究-統括・調整班（H29-精神-一般-003)」班会議における検討により作成された。

薬物療法実態調査の調査票バッテリー
調査担当者マニュアル
①処方調査１（施設調査票を含む）
②処方調査２（長期例の入院後最初の１年間の薬物療法についての縦断的調査）
③医師アンケート
④薬物療法の記録と院内システムに関する調査（Fidelity 調査）
（調査票バッテリーは本報告書末尾に添付）

予備調査後、本調査票バッテリーは、①対象者選択を無作為に選択するための工夫（処方調査１)、②適切な対象者を選択するための修正（処方調査１)、③調査にかかる作業負担を軽減するための修正（処方調査２)、④調査の実施時期が平成 30 年となったことによる症例の抽出条件の変更の４点に関して修正を実施した。詳細については昨年度報告書で報告した通りである。

さらに平成 30 年度の統括・調整班の検討により、医師アンケートについて⑤ケースビネットへの第二選択薬記載欄に治療戦略（切り替え・併用）に関する選択肢を追

加（医師アンケート）、⑥mECTの使用頻度についての質問を追加(医師アンケート)、の２点の修正を行い、調査票バッテリーの最終版とした。

結果、当初計画から調査内容に若干の変更が生じたため、本調査実施にあたっては山梨県立北病院臨床研究倫理審査委員会に対して研究計画の変更を申請し承認を得た。

５）予備調査協力２病院データの組入れ

４）に述べたような６点の修正があったが、本調査の調査内容には大きな変更はなかったため、予備調査協力２病院から提出されたデータについても一括集計した。

（倫理面への配慮）

本研究は、山梨県立北病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た研究計画により実施したものである。「重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究-薬物療法研究班」の実施した研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、倫理面に適切な配慮を行った。具体的には、調査協力病院においてオプトアウト書類を掲示し、対象例についてもあらかじめ患者個人名を削除した処方箋を提出していただく等、本研究においては調査対象者が特定されるような個人情報を収集しなかった。

C．結果

内服薬処方の横断的処方調査

１）調査対象数と背景（表１）

好事例 13 病院から 1089 例、その他 10 病院から 696 例、あわせて 1785 例の処方箋データを得た。好事例病院対象者の平均年齢 46.8 歳は、その他病院対象者の平均年齢 49.6 歳より低く（p=0.000)、男性比率は低い傾向（それぞれ 53.5%、57.7%）がみられた（p=0.099)。

２）経口抗精神病薬の治療概要

治療概要の２群比較では、表１に示した通り、好事例病院の抗精神病薬総投与量は 779.4mgとその他病院の総投与量 828.2mg より少ない傾向があり（p=0.052)、主剤比率（主剤 CP 換算量／抗精神病薬総投与量）は 0.84 とその他病院の比率 0.80 より高く（p=0.000)、抗精神病薬併用数は 1.65 とその他病院の併用数 1.85 より少なく（p=0.000)、単剤処方率は 47.4%とその他病院の比率 39.3%より高く（p=0,001)、3 剤以上の多剤併用率は 11.3%とその他病院の比率 21.2%より低く（p=0.000)、クロザピン処方率は 11.4%とその他病院の比率 4.2%より高かった（p=0.000)。また、向精神薬（気分調整薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗うつ薬）の併用（p=0.076、p=0.001、p=0.024)、下剤の併用も少なかった（p=0.000)。

３）経口抗精神病薬（主剤）の使用頻度

好事例病院、その他病院の使用頻度１位薬剤はオランザピン（25.5%、25.9%)、２位薬剤はリスペリドン（18.7%、20.7%）で一致しており使用頻度もほぼ同じであった（図１)。一方、好事例病院の使用頻度３位薬剤はクロザピン（10.6%)、その他病院の３位薬剤はクエチアピン（9.9%）と異なっており、その他病院のクロザピンの使用頻度は８位（4.1%）に過ぎず、クロザピンの使用については両群に違いが認められた（表２－１、表２－２)。

第二世代薬全体の使用頻度は、好事例病院で 88.5%、その他病院で 89.7%にのぼり両群に差はなかった（p=0.427)。第一世代薬については、ハロペリドール（4.8%、5.5%）とゾテピン（2.1%、1.6%）が比較的よく使用されていたが、両群とも使用頻度は 5%に満たなかった（表２－１、表２－

２）。

持効性注射製剤の横断的処方調査

４）調査対象数と背景（表３）

好事例 13 病院から 127 例、その他 10 病院から 91 例、あわせて 198 例の注射箋データを得た。好事例病院対象者の平均年齢 49.4 歳は、その他病院対象者の平均年齢 46.9 歳より高い傾向があり（p=0.098）、男性比率についても高い傾向（それぞれ 66.1%、51.6%）がみられた（p=0.058）。

５）持効性抗精神病薬注射製剤（LAI）の治療概要

治療概要の２群比較では、表３に示した通り、好事例病院の抗精神病薬総投与量は 1139.7mg とその他病院の総投与量 956.5mg より多く（p=0.036）、主剤比率（主剤 CP 換算量／抗精神病薬総投与量）は 0.50 とその他病院の比率 0.58 より低い傾向がみられた（p=0.054）。また、抗精神病薬併用数、単剤処方率、3 剤以上の多剤併用率は両群とも同程度で差がなかった。第二世代薬の使用頻度では好事例病院 52.6%に対しその他病院 72.5%と、好事例病院の使用頻度の方が低かった（p=0.003）。

６）持効性抗精神病薬注射製剤（LAI）の使用頻度（図２、及び、表４）

LAI の使用頻度については、好事例病院とその他病院で１位薬剤が異なり、２位、３位の薬剤は同じだった。

好事例病院の１位薬剤はデカン酸フルフェナジン（26.0%）、２位薬剤はパリペリドン LAI（24.4%）、３位薬剤はデカン酸ハロペリドール（21.3%）だった。その他病院の１位薬剤はアリピプラゾール LAI が 4 割にのぼり（37.4%）、２位薬剤のパリペリドン LAI（24.2%）を引き離していた。３位薬剤はデカン酸ハロペリドール（22.0%）だった。

D．考察

１）内服薬処方の横断的処方調査

好事例病院の対象者年齢が低かった（p=0.000）のは、好事例病院の方がその他病院より長期在院者比率が低いためと考えられる。男性比率については好事例病院の方が高い傾向があった（p=0.099）が、男性例の方が退院の難易度が高く、その他病院の男性比率が減らないためかもしれない。また、好事例病院では、男性例に対し LAI 製剤をより多く導入しており一定数の男性例が本検討の対象（内服薬のみの処方例）から除外されたためかもしれない。

好事例病院の治療概要により、入院を要した統合失調症の抗精神病薬治療は、１日投与量：CP 換算 600～700mg、第二世代薬（88.5%）の単剤療法（47.4%）、3 剤以上の併用は少なく（11.3%）、クロザピン処方率が１割（11.4%）であること、他の薬剤の併用が少ないことが確認された。

使用頻度の多い抗精神病薬（使用率がおむね 10%超の薬剤）としては、オランザピン（25.5%）、リスペリドン（18.7%）、クロザピン（10.6%）、アリピプラゾール（9.6%）の順であり、その他病院と比べてクロザピンの位置づけが高いことが特徴であった。長期在院者への効果的な治療を計画する際、クロザピン使用率をあげることが課題になると考えられる。

２）持効性注射製剤の横断的処方調査

好事例病院の対象者年齢の方が高い傾向があり（p=0.098）、年齢については内服薬調査の対象者背景と逆の結果であった。男性比率につては内服薬調査同様、好事例病院の方が男性比率は高い傾向がみられた

（p=0.058）。

好事例病院の治療概要（表３）、選択される注射製剤（図２）をみると、内服薬による治療概要でみられたような好事例病院の特徴は大きく後退し、1 日投与量（1140mg）についてはその他病院より多い結果であった（p=0.036）。また、第二世代薬（52.6%）の単剤療法（14.2%）より 3 剤以上の併用療法（38.6%）が優勢で、LAI 製剤の使用についても第一世代薬のデカン酸フルフェナジンが 26.0%と第 1 位を占めていた。その他病院の LAI 製剤でアリピプラゾールが圧倒的 1 位を占めていることとは好対照である。

好事例病院でこのような治療を受けている症例とは、治療方針を変更することへの何らかの困難な要因があって従来の治療をそのまま継続している例（早い時期から LAI を導入され継続されてきた例）、白血球数低値などクロザピン非適応例／クロザピン中止例／不応例などであって、その他の治療方針が立てられず、やむを得ず従来型の LAI 治療が継続されているのではないか。本調査においては、mECT 実施に関して調査していないため LAI と mECT 併用の有無は不明だが、本邦においては mECT の実施頻度があまり高くないことから、併用例は多くないと推察する。

E．結論

本調査に協力の得られた 23 病院の入院統合失調症例の横断的処方調査（内服薬のみの処方 1785 例／LAI 製剤を含む処方 198 例）を行ったところ、安西の「好事例病院の選択基準」による好事例 13 病院とその他 10 病院では、好事例病院の処方内容の方が内服薬処方については、よく整理されておりシンプルであった。また、主剤の 9 割は第二世代薬、薬剤使用率については 1 位薬剤がオランザピン、2 位薬剤がリスペリドンであり、これらの結果には両群に差はなかったが、好事例病院のクロザピン使用率（11.4％）はその他病院よりも高く（p=0.000）、好事例病院においてはクロザピンが 3 位薬剤に位置づけられており、好事例病院におけるクロザピンの位置づけはその他病院（クロザピンを 8 位に位置づけている）より高いと言えた。

一方、LAI を含む処方については、好事例病院では依然として第一世代薬 LAI をベースとした処方が優勢であり、内服薬の処方内容とは逆に、好事例病院の処方内容はその他病院より複雑であった。その他病院では第二世代薬 LAI がよく用いられており、LAI の導入時期や投与対象の背景が両群間で異なる可能性もあった。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表（予定を含む）

宮田 量治，三澤 史斉，藤井 康男，武田 俊彦，内田 裕之

精神科入院統合失調症の処方実態調査

Survey on actual prescriptions of schizophrenia psychiatric inpatients

第115回日本精神神経学会学術総会

平成31年6月20日～22日（新潟市）

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

謝辞

本調査にご協力をいただいた 23 病院の諸先生、事務担当の皆様にこの場を借りて

深く感謝申しあげます。ありがとうございました。

調査協力病院

病院名	所在地
弘前愛成会病院	青森県
竹田綜合病院	福島県
武蔵野中央病院	東京都
千曲荘病院	長野県
三方原病院	静岡県
犬山病院	愛知県
さわ病院	大阪府
岡南病院	岡山県
慈圭病院	岡山県
藍里病院	徳島県
土佐病院	高知県
福間病院	福岡県
八幡厚生病院	福岡県
谷山病院	鹿児島県
石川県立高松病院	石川県
島根県立こころの医療センター	島根県
山梨県立北病院	山梨県
岡山精神科医療センター	岡山県
京都府立洛南病院	京都府
大阪精神医療センター	大阪府
宮城県立精神医療センター	宮城県
やまと精神医療センター	奈良県
北陸病院	富山県

表１

経口抗精神病薬の治療概要

	好事例	その他	p	
N	1089	696		
年齢	46.8	49.6	0.000	**
男性（比率）	583（53.5%）	402（57.7%）	0.099	+

		好事例	その他	p	
N		1089	697		
抗精神病薬	主剤CP換算量（mg）	597.50	598.30	0.958	
	総投与量（mg）	779.40	828.16	0.052	+
	主剤CP換算量／総投与量	0.84	0.80	0.000	*
	併用数（剤）	1.65	1.85	0.000	*
	単剤処方	511(47.4%)	271(39.3%)	0.001	*
	3剤以上処方	122(11.3%)	146(21.2%)	0.000	*
	主剤が第二世代	954(88.5%)	619(89.7%)	0.427	
	クロザピン	123(11.4%)	29(4.2%)	0.000	*
気分調整薬	併用あり	454(41.7%)	312(44.8%)	0.203	
	併用数（剤）	0.52	0.60	0.076	+
ベンゾジアゼピン	併用あり	799(73.4%)	539(77.3%)	0.065	+
	併用数（剤）	1.23	1.42	0.001	*
抗うつ薬	併用あり	86(7.9%)	36(5.2%)	0.027	*
	併用数（剤）	0.09	0.05	0.024	*
抗パ剤	併用あり	393(36.1%)	267(38.3%)	0.366	
	併用数（剤）	0.41	0.43	0.355	
下剤	併用あり	516(47.4%)	395(56.7%)	0.000	*
	併用数（剤）	0.74	0.89	0.000	*

図１

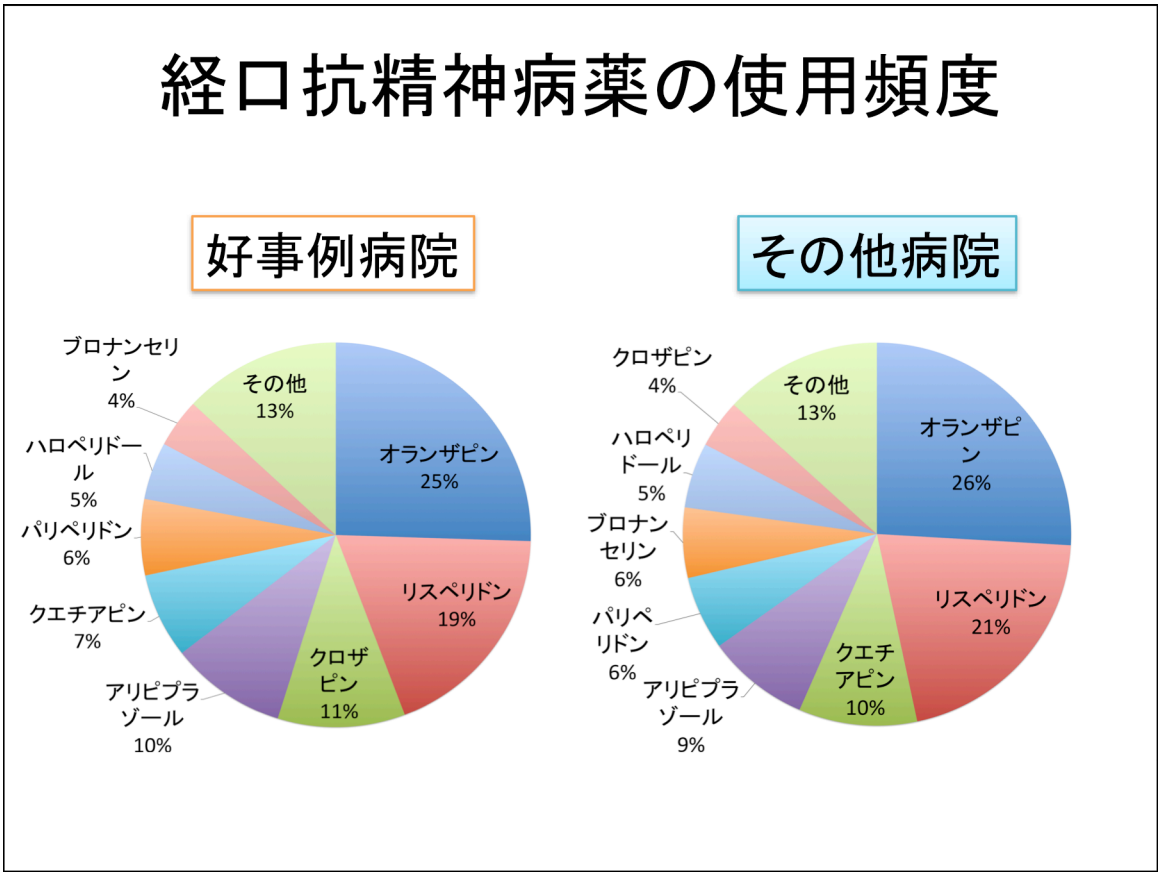

表２－１

好事例病院におけるF20症例への抗精神病薬投与（主剤）

第二世代薬	オランザピン	275	25.5%
	リスペリドン	202	18.7%
	クロザピン	114	10.6%
	アリピプラゾール	104	9.6%
	クエチアピン	77	7.1%
	パリペリドン	69	6.4%
	ブロナンセリン	44	4.1%
	アセナピン	28	2.6%
	ブレクスピプラゾール	24	2.2%
	ペロスピロン	17	1.6%
	小計	954	88.5%
第一世代薬	ハロペリドール	52	4.8%
	ゾテピン	23	2.1%
	ブロムペリドール	10	0.9%
	フルフェナジン	8	0.7%
	チミペロン	7	0.6%
	スルピリド	5	0.5%
	クロルプロマジン	4	0.4%
	プロペリシアジン	4	0.4%
	レボメプロマジン	3	0.3%
	ペルフェナジン	3	0.3%
	スルトプリド	3	0.3%
	クロカプラミン	1	0.1%
	チアプリド	1	0.1%
	小計	124	11.5%
	合計	1078	100.0%

表２－２

その他病院におけるF20症例への抗精神病薬投与（主剤）			
第二世代薬	オランザピン	179	25.9%
	リスペリドン	143	20.7%
	クエチアピン	68	9.9%
	アリピプラゾール	59	8.6%
	パリペリドン	43	6.2%
	ブロナンセリン	41	5.9%
	クロザピン	28	4.1%
	ブレクスピプラゾール	25	3.6%
	アセナピン	24	3.5%
	ペロスピロン	9	1.3%
	小計	619	89.7%
第一世代薬	ハロペリドール	38	5.5%
	ゾテピン	11	1.6%
	クロルプロマジン	7	1.0%
	レボメプロマジン	6	0.9%
	ブロムペリドール	4	0.6%
	フルフェナジン	1	0.1%
	ペルフェナジン	1	0.1%
	スルピリド	1	0.1%
	スルトプリド	1	0.1%
	チアプリド	1	0.1%
	小計	71	10.3%
	合計	690	100.0%

表３

持効性抗精神病薬注射製剤（LAI）の治療概要

	好事例	その他	p	
N	127	91		
年齢	49.4	46.9	0.098	+
男性（比率）	84（66.1%）	47（51.6%）	0.058	+

		好事例	その他	p	
N		127	91		
抗精神病薬	LAIのCP換算量（mg）	442.1	451.4	0.713	
	総投与量（mg）	1139.7	956.5	0.036	*
	主剤CP換算量／総投与量	0.502	0.576	0.054	+
	併用数（剤）	2.19	2.19	0.988	
	単剤処方	18(14.2%)	20(22.0%)	0.150	
	単剤処方（同一成分経口薬併用あり）	40(31.5%)	27(29.7%)	0.882	
	3剤以上処方	49(38.6%)	33(36.3%)	0.778	
	主剤が第二世代	67(52.6%)	66(72.5%)	0.003	*
	クロザピン	0(0%)	0(0%)	–	

図２

持効性抗精神病薬注射製剤（LAI）使用頻度

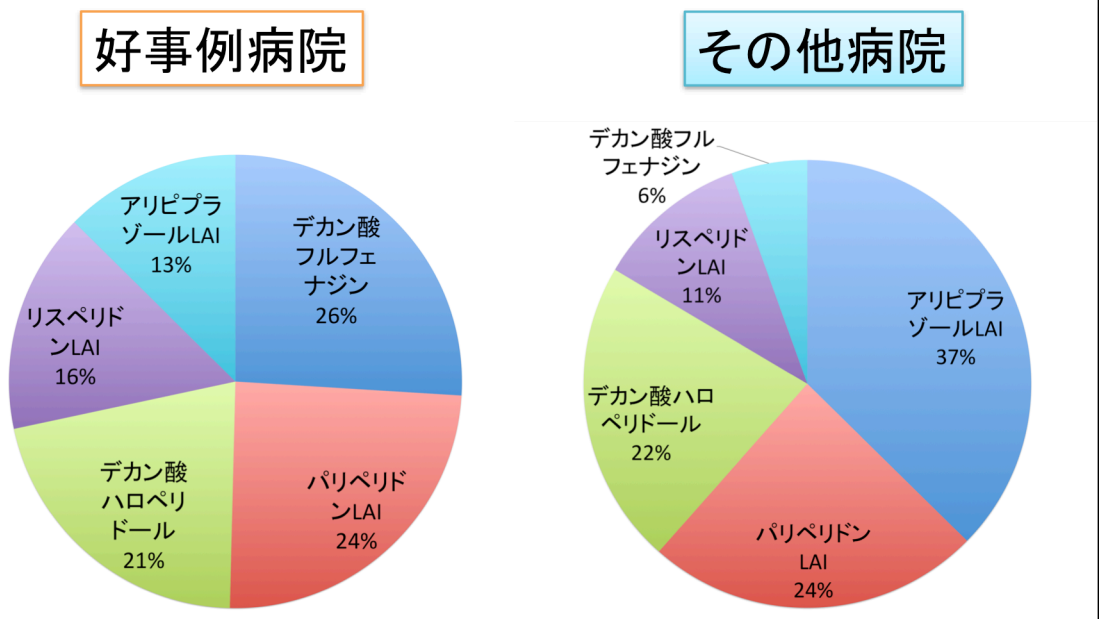

表 4

好事例病院におけるF20症例へのLAI投与			
第二世代薬	パリペリドンLAI（ゼプリオン）	31	24.4%
	リスペリドンLAI（コンスタ）	20	15.7%
	アリピプラゾールLAI	16	12.6%
	小計	67	52.8%
第一世代薬	デカン酸フルフェナジン	33	26.0%
	デカン酸ハロペリドール	27	21.3%
	小計	60	47.2%
	合計	127	100.0%

その他病院におけるF20症例へのLAI投与			
第二世代薬	アリピプラゾールLAI	34	37.4%
	パリペリドンLAI（ゼプリオン）	22	24.2%
	リスペリドンLAI（コンスタ）	10	11.0%
	小計	66	72.5%
第一世代薬	デカン酸ハロペリドール	20	22.0%
	デカン酸フルフェナジン	5	5.5%
	小計	25	27.5%
	合計	91	100.0%