

厚生労働科学研究費補助金

障害者政策総合研究事業（精神障害分野）

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

（H29-精神-一般-001）

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三島 和夫

平成30（2018）年 3月

目 次

I . 総括研究報告

| | | |
|--|-------|---|
| 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 三島 和夫 | ----- | 1 |
|--|-------|---|

II . 分担研究報告

| | | |
|--|-------|----|
| 1 . 抗精神病薬の多剤是正方策・向精神薬の全国的処方動向集計の考察 山之内 芳雄 | ----- | 7 |
| 2 . 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 関する研究 松本 俊彦 | ----- | 13 |
| 3 . EGUIDEプロジェクトによる大学病院での向精神薬の処方実態の調査と 診療の質指標による評価 橋本 亮太 | ----- | 24 |
| 4 . ベンゾジアゼピン系薬物の効果的な減薬・休薬法に関するエビデンスの レビューに関する研究 稲田 健 | ----- | 31 |
| 5 . 系統的レビューとメタ解析を用いた精神疾患に対する抗不安薬・睡眠薬 の有用性の検討 岸 太郎 | ----- | 35 |
| 6 . 向精神薬の適正処方、減薬基準、減薬方法などに関するエビデンスの 抽出方法の策定 渡辺 範雄 | ----- | 46 |

| | | |
|----------------------|-------|----|
| III . 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 51 |
|----------------------|-------|----|

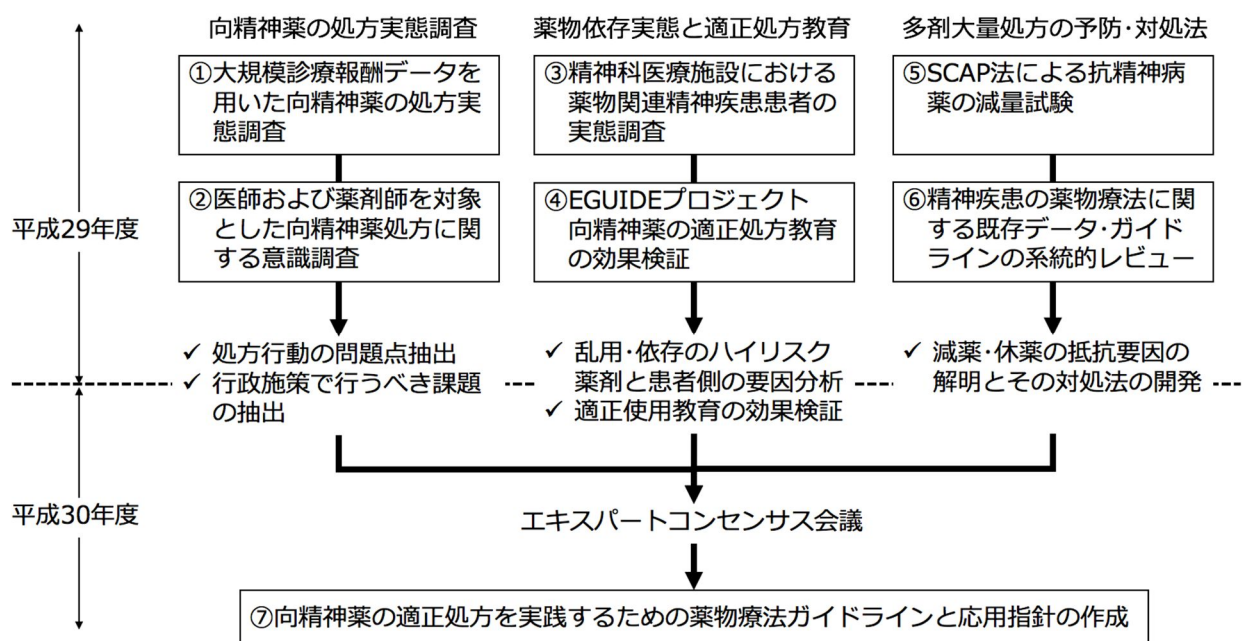
向精神薬の処方実態の解明と適正処方を実践するための薬物療法 ガイドラインに関する研究

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

抗精神病薬の多剤是正方策・向精神薬の全国的処方動向集計の考察

研究分担者 山之内芳雄 国立研究開発法人国立精神・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

【背景と目的】ナショナルデータベース(NDB)からの公開可能な集計データを用いることで、全国民レベルでの向精神薬の処方実態を俯瞰し、それによる国民健康・安全性の現状等を考察した。出口戦略としての抗精神病薬の多剤是正方策においては、分担研究者が開発した SCAP (Safety correction for antipsychotics poly-pharmacy and high-dose) 法の普及に向けた方策を検討した。

【方法】平成 27 年 2 月から 29 年 4 月までの精神医療にかかるレセプトデータを利用した研究「厚生労働行政推進調査事業 精神科医療提供体制の機能強化を推進する政策研究（研究代表者 山之内芳雄）」が公表した成果物から、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。また日本精神神経学会「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普及を行った。

【結果】NDB 公表可能データ活用による抗精神病薬 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た。多職種フォーラムにおいては、SCAP 法とその安全性・必要性について、診療報酬の減算規定が梃子になっているものの、それを多職種で理解し共有する必要性が話し合われた。

【考察】NDB における抗精神病薬 3 剤以上の処方者の推移では、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。また多剤大量処方の是正における出口戦略としての減量方策は、安全性の検証とともに、医療機関での多職種協働の構築が重要であると考えられた。

A. 研究目的

抗精神病薬をはじめとした「多剤大量処方」が話題になって 10 年以上経過している。統合失調症患者への抗精神病薬処方量が諸外国と比べて多いと報告され、平成 26 年からは診療報酬において減算規定が設けられ、平成 28 年度からは強化されている。向精神薬の全国的処方動向集計の考察においては、個々の薬剤に関しては、市販後臨床試験や、さまざまな応用研究で、その効果や安全性に関して検証されているものの、全

国民レベルでの、健康に関する波及効果や診療報酬改訂の影響などはわからない。

そのため、ナショナルデータベース(NDB)からの公開集計データを用いることで、全国民レベルでの向精神薬の処方実態を俯瞰し、それによる国民健康・安全性の現状等を考察することを目的とする。

平成 29 年度には、厚生労働行政推進調査事業費

「精神科医療体制の機能強化を推進する政策研究」で集計されるデータの中から、本研究にとって意義あるデータに関して検討を行い、上記目的に合致するようなデータ公表のあり方について検討することとした。

また、出口戦略としての抗精神病薬の多剤是正方策においては、分担研究者が平成 25 年に SCAP (Safety correction for antipsychotics poly-pharmacy and high-dose) 法という「とてもゆっくり、1 種類ずつ、戻しても可」とする減量法¹⁾を開発したが、その普及に向けた方策として、その他の減量方策に関する文献等のレビューも行うとともに、医療機関の現場における普及方策について検討した。

B. 研究方法

NDB においては、全国のすべての医療保険を用いた診療行為、投薬、診断等の情報は、医療費支払い機関にレセプト情報として毎月電子的にあげられる。その情報をすべて格納したものについて、厚生

労働省保険局が行政利用・研究目的で、審査の上データ提供している。

本研究では、平成 29 年 7 月申し出により厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神・障害保健課が借り受けた、平成 27 年 2 月から 29 年 4 月までの精神医療にかかるレセプトデータを利用した研究「厚生労働行政推進調査事業 精神科医療提供体制の機能強化を推進する政策研究（研究代表者山之内芳雄）」が公表した成果物を活用した。

用いた成果物は、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ある全レセプトから、抗精神病薬の処方があった者の実数と、一回でも同一日に 3 種類以上の抗精神病薬が処方された者の実数のデータである。なお、レセプトデータにおける注意事項として、生活保護による請求レセプトは含まれていない 精神病床における特定入院料を算定する病棟に期間内に入院していた者の薬剤情報が無い、がある。また抗精神病薬は、診療報酬にて定められている薬剤をすべて対象とした。この公表可能なデータを用いて、本研究における多剤処方者の動向について検討した。

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、普及を行った。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さんに適応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。

(倫理面への配慮)

本研究は、レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドラインを遵守して所用の手続きのもと行った。

C. 研究結果

NDB 公表可能データ活用による抗精神病薬 3 剤以上処方者割合の推移について、図 1 に示した。抗精神病薬が処方された者は、大凡 150 万人が集計された。その中で 3 種類以上処方者の割合は 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た。

多職種フォーラムにおいては、SCAP 法とその安全性、必要性について別添のように紹介を行い、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。

文献からは、SCAP 法の安全が確認されていない大量投与が長期間になった者に関する減量法に LAI を用いた報告があった。大量長期の者においては、ドーパミン受容体が適応の結果増加しているのではないかとわれている。このような病態に対しては、血中濃度の安定をねらった Long acting injection (LAI)への置き換えが有効であった²⁾。72 例の大量長期者の統合失調症患者と 36 例の該当しない患者に対して、内服薬を部分的に Risperidone LAI に置き換え 1 年間経過観察したところ、DSP 患者のほうが Brief psychotic rating scale (BPRS) 評点の改善がみられたというものである。

D. 考察

NDB における抗精神病薬 3 剤以上の処方者の推移では、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。それは、平成 28 年 3 月から 10 月にかけて、減少幅が増加しているが、その間新規抗精神病薬の発売やその他多剤患者を減少させるような事象はないと思われ、平成 28 年 4 月の改訂による影響と考えた。

SCAP 法の普及方策等については、1 日あたりクロルプロマジン換算 1,500mg 以上の大量処方者に関して、LAI の安全性当も踏まえた、総合的な検証が必要と考える。平成 26 年の患者調査では精神病床入院患者の過半数が 65 歳以上になり、今後さらなる高齢化が見込まれる。高齢化すれば腎・肝機能の衰え、体重減少などが起こり、身体に効いている薬剤の量は相対的に増えていく。抗精神病薬のみならずすべての薬剤は、統合失調症の症状のみならず身体に影響を及ぼし、負担をかけているはずである。大量処方を是正することで、これらのリスクを低減することが求められており、事前に身体負担を減らすことで、患者の転倒や誤嚥などの健康リスクを予防することにつながるとも考えられる。

E. 結論

NDB による全レセプト集計データより、わが国の抗精神病薬の多剤処方は漸減しており、診療報酬の効果も影響していると考えられた。また、多剤大量処方の是正における出口戦略としての減量方策は、安全性の検証とともに、医療機関での多職種協働の構築が重要である。

文献

1) 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. 2014 Dec 11;18(5).

2) Kimura H, Kanahara N, Sasaki T, et.al, Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: Results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up. J Psychopharmacol. 2016 Aug;30(8):795-802.

F．研究発表

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, 2017.8.

山之内芳雄：単剤化・低容量化への国の取り組み．第4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．北海道，2017.7.8.

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，2017.7.27.

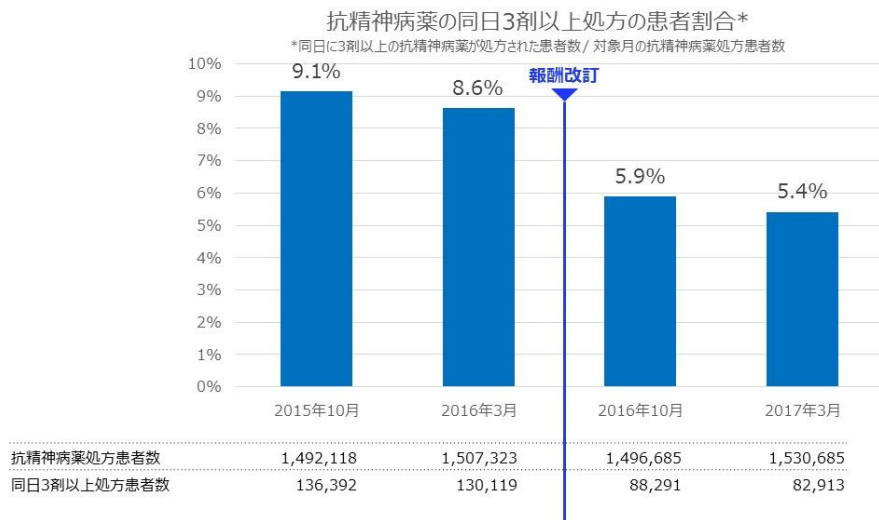
山之内芳雄：単剤化・低容量化への国の取り組み．第5回精神科精神科臨床における多職種チームの活かし方フォーラム．石川，2018.2.24.

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

図1.抗精神病薬の同日3剤以上処方の患者割合

2016年4月の診療報酬の改定前後で、処方率が低くなる傾向あり。



1

単剤化・低用量化への国の取り組み

NCNP
計画部

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
20170708@札幌 JSPN

本講演に関連した開示すべきCOI状態にあるものではありません

H28の診療報酬改定

NCNP
計画部

○H26改定の趣旨の強化

1. 向精神薬を多剤処方した場合の処方料、処方せん料、薬剤料の減算について、減算対象となる基準を引き下げる。
2. 医学的管理が不十分なまま抗精神病薬又は抗うつ薬が多剤又は大量に処方された可能性が高い患者について、通院・在宅精神療法等の評価を引き下げる。
3. 向精神薬多剤投与に係る報告書について、提出頻度を引き上げ、その報告範囲を各年6月のみから通年に拡大する。

SCAP法

抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究

中医協 総 - 3
25.11.29

NCNP
計画部

対象

- ・全国50施設から統合失調症患者163名(介入群101名、対照群62名)
- ・163名の平均抗精神病薬投与量(mg): 2.6 ± 0.8 剤(1,010.6 \pm 283.9mg(CP換算))
- 介入群(n=101): 2.5 ± 0.7 剤(1,027.1 \pm 293.7mg)
- 対照群(n=62): 2.7 ± 0.9 剤(987.2 \pm 269.7mg)

方法

- ・低力価抗精神病薬:CPZ換算100mg等価量が10mg以上...最大25mg CPZ/週で減量
- ・高力価抗精神病薬:CPZ換算100mg等価量が10mg以下...最大50mg CPZ/週で減量
(薬剤ごとのCP等価換算および減量可能量・剤数表あり)
- ・12~24週かけて最大上記速度で減量(減量単純化)

結果

- ・介入群は24週後に **2.5 ± 0.7 剤(1,027.1 \pm 293.7mg)**
→ **1.9 ± 0.7 剤(793.7 \pm 305.0mg)まで減量。**
- ・減量単純化による精神症状や自律神経系副作用における悪化/改善は認めず、介入群において、悪化等による脱落は、対照群と比較し少なく、安全な介入であることが確認できた。

資料3 減量すべき薬剤ごとの減量基準値表

| 薬名 | 剤数 [mg] | 1剤換 算量 [mg] | 1剤換 算量 [mg] | 1剤換 算量 [mg] | 1剤換 算量 [mg] | CPZ 50mg との換算 係数 | 1剤換 算量 [mg] | 1剤換 算量 [mg] |
|--------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|
| アズピクト | 100 | 100 | 100 | 1 | 1 | 1.00 | 100 | 100 |
| インゾラン | 10 | 10 | 10 | 1 | 1 | 1.00 | 10 | 10 |
| クワンチン | 25 | 100 | 12.5 | 2 | 4 | 100 | 1.25 | 1.25 |
| スズピライド | 10 | 10 | 10 | 1 | 1 | 1.00 | 10 | 10 |
| スズピライド | 25 | 100 | 25 | 2 | 4 | 100 | 2.5 | 2.5 |
| スズピライド | 50 | 100 | 50 | 1 | 1 | 1.00 | 50 | 50 |
| スズピライド | 100 | 100 | 100 | 1 | 1 | 1.00 | 100 | 100 |
| スズピライド | 200 | 100 | 200 | 1 | 1 | 1.00 | 200 | 200 |
| スズピライド | 300 | 100 | 300 | 1 | 1 | 1.00 | 300 | 300 |
| スズピライド | 400 | 100 | 400 | 1 | 1 | 1.00 | 400 | 400 |
| スズピライド | 500 | 100 | 500 | 1 | 1 | 1.00 | 500 | 500 |
| スズピライド | 600 | 100 | 600 | 1 | 1 | 1.00 | 600 | 600 |
| スズピライド | 700 | 100 | 700 | 1 | 1 | 1.00 | 700 | 700 |
| スズピライド | 800 | 100 | 800 | 1 | 1 | 1.00 | 800 | 800 |
| スズピライド | 900 | 100 | 900 | 1 | 1 | 1.00 | 900 | 900 |
| スズピライド | 1000 | 100 | 1000 | 1 | 1 | 1.00 | 1000 | 1000 |
| スズピライド | 1100 | 100 | 1100 | 1 | 1 | 1.00 | 1100 | 1100 |
| スズピライド | 1200 | 100 | 1200 | 1 | 1 | 1.00 | 1200 | 1200 |
| スズピライド | 1300 | 100 | 1300 | 1 | 1 | 1.00 | 1300 | 1300 |
| スズピライド | 1400 | 100 | 1400 | 1 | 1 | 1.00 | 1400 | 1400 |
| スズピライド | 1500 | 100 | 1500 | 1 | 1 | 1.00 | 1500 | 1500 |
| スズピライド | 1600 | 100 | 1600 | 1 | 1 | 1.00 | 1600 | 1600 |
| スズピライド | 1700 | 100 | 1700 | 1 | 1 | 1.00 | 1700 | 1700 |
| スズピライド | 1800 | 100 | 1800 | 1 | 1 | 1.00 | 1800 | 1800 |
| スズピライド | 1900 | 100 | 1900 | 1 | 1 | 1.00 | 1900 | 1900 |
| スズピライド | 2000 | 100 | 2000 | 1 | 1 | 1.00 | 2000 | 2000 |
| スズピライド | 2100 | 100 | 2100 | 1 | 1 | 1.00 | 2100 | 2100 |
| スズピライド | 2200 | 100 | 2200 | 1 | 1 | 1.00 | 2200 | 2200 |
| スズピライド | 2300 | 100 | 2300 | 1 | 1 | 1.00 | 2300 | 2300 |
| スズピライド | 2400 | 100 | 2400 | 1 | 1 | 1.00 | 2400 | 2400 |
| スズピライド | 2500 | 100 | 2500 | 1 | 1 | 1.00 | 2500 | 2500 |
| スズピライド | 2600 | 100 | 2600 | 1 | 1 | 1.00 | 2600 | 2600 |
| スズピライド | 2700 | 100 | 2700 | 1 | 1 | 1.00 | 2700 | 2700 |
| スズピライド | 2800 | 100 | 2800 | 1 | 1 | 1.00 | 2800 | 2800 |
| スズピライド | 2900 | 100 | 2900 | 1 | 1 | 1.00 | 2900 | 2900 |
| スズピライド | 3000 | 100 | 3000 | 1 | 1 | 1.00 | 3000 | 3000 |

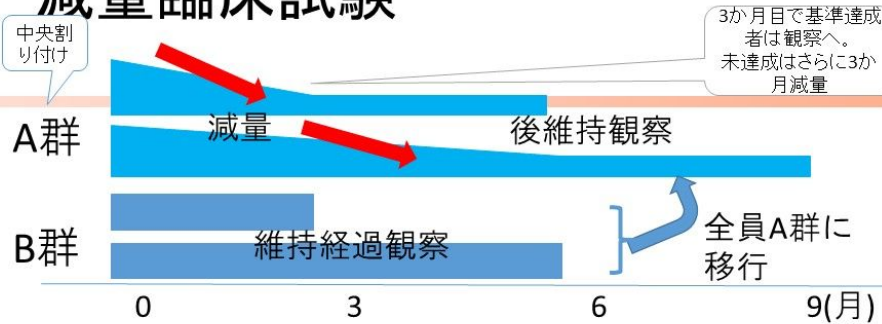


減量単純化によって、6ヶ月で約1000mgから介入後800mg程度まで安全に減量可能であった

出典: H24年度厚生労働科学研究費補助金 抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究 研究代表者: 岩田伸史

中医協資料
H27.11.29より

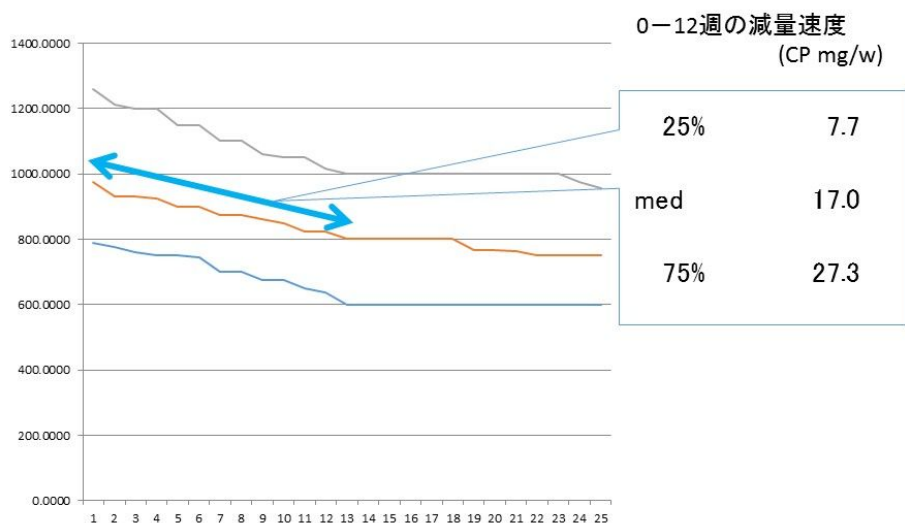
減量臨床試験



| | 0 | 3 | 6 | 9(月) |
|--------------|-----------|-------------|---|------|
| マンチェスタ | ○(1,2か月も) | ○ | ○ | ○ |
| EuroQOL | ○(1,2か月も) | ○ | ○ | ○ |
| DIEPSS | ○ | ○ | ○ | ○ |
| UKU-11 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CGI-S,C/ GAF | ○ | ○ | ○ | ○ |
| SCID | ○(3か月までに) | | | |
| 採血、基本、心電図 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 処方情報 | ○(A群のみ逐次) | ○(A群延長のみ逐次) | ○ | ○ |
| BACKS, 血中濃度 | △ | △ | △ | △ |

NCNP
計画部

SCAP法当初減量群(n=101)の減量



SCAP法について

- 一回の最大減量は、高力価100mgCP, 低力価50mgCPまで
- ひとつづつ
- 「かなり」ゆっくり減量するため
 - 計画性が必要
 - 患者・家族・職員の合意形成と協力体制が必要
- 処方計画
- 処方箋の準備
- 剤型の相談と調整

平成29年度厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業(精神障害分野)）
「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」
(H29-精神 - 一般-001)
分担研究報告書

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研究

| | | |
|-------|------|--|
| 研究分担者 | 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 |
| 研究協力者 | 嶋根卓也 | 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 心理社会研究室長 |
| | 船田大輔 | 国立精神・神経医療研究センター病院 精神科医師 |
| | 山本泰輔 | 国立精神・神経医療研究センター病院 精神科レジデント |
| | 前田佳宏 | 国立精神・神経医療研究センター病院 精神科レジデント |
| | 原 恵子 | 国立精神・神経医療研究センター病院 薬剤科 |

研究要旨

【目的】睡眠薬・抗不安薬関連障害患者の臨床的特徴を検討し、その結果にもとづいて、精神科医療関係者が留意すべきポイントを提言する。

【方法】「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続的関係を検討した。

【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、女性に多かったのである。また、他の精神障害の併存率が突出して多く、こうした併存精神障害の大半は、薬物使用以前に発症していた。さらに睡眠薬・抗不安薬関連障害患者の男女別の検討から、女性の場合には、「神経症性障害、ストレス関連障害、および身体表現性障害」と「成人の人格及び行動の障害」を併存する者が多く、その大半はそれらの精神障害から二次的に派生した、依存症未満の逸脱的使用様態を呈していた一方で、男性の場合には、一般的な薬物関連障害と大きくは変わらない心理社会的特徴を持ち、アルコール問題や他の違法薬物使用歴を持つ者が多かった。

【考察と結論】睡眠薬・抗不安薬使用障害予防のためには、女性の場合には、「神経症性障害、ストレス関連障害、および身体表現性障害」や「成人の人格及び行動の障害」を呈する者に対して、そして男性の場合には、アルコールや他の薬物の関連障害を持つ者に対しては、できるだけベンゾジアゼピン受容体作動薬の投与をしないことが必要かもしれないと考えられた。

A. 研究目的

かねてよりわが国の精神科医療においては、睡眠薬や抗不安薬などのベンゾジアゼピン受容体作用薬の安易な処方が問題となってきた。そのなかでも、研究分担者自身は、薬物依存症を専門とする立場から、薬物療法に偏重した精神科医療が引き起こす弊害を実感してきた。たとえば薬物関連障害患者の実態調査から、向精神薬乱用・依存患者の増加を把握するとともに（2011）、そうした患者の84%が、不眠や不安、抑うつ気分などを主訴に精神科治療を受けるなかで治療薬の逸脱的な使用を呈するに至っていることを報告した（2012）。そのなかで、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者は決して「刺激」や「快感」を求めて薬物を乱用しているのではなく、「不安」「不眠」「抑うつ」を緩和する意図からそうした薬物ら乱用しており、その一方で、残薬を顧慮しない漫然とした前倒し処方や診察なし処方など、医師の処方行動にも責任の一端がある可能性を指摘した。

以上の知見は、精神科医療へのアクセスによって皮肉にも睡眠薬・抗不安薬使用障害への罹患リスクが高められてしまう可能性を示唆する。しかし、そのことが、どのような精神障害に罹患している者にも等しく生じる可能性があるのか、また、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者であれば男女を問わず共通する現象なのかどうかについては明らかにされていない。

そこで、今年度の分担研究では、「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」のデータベースを用いて、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者の臨床的特徴を検討し、その結果にもとづいて、精神科医療関係者が留意すべきポイントを提言することを試みた。

B. 研究方法

1. 対象

本研究の対象は、「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精神障害症例2262例のうち、主たる乱用薬物が、近年わが国で問題となっており、かつ乱用者数が比較的多い、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者である（ただし、睡眠薬・抗不安薬や各種鎮痛薬、市販薬については、治療薬として適切に用いた場合には「使用」とは見なさず、あくまでも医学的・社会的に逸脱した「乱用水準以上」の形態によるものだけを、「使用」と見なした）。

1) 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

ここで、「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」について簡単に説明しておく。この調査の対象施設は、全国の精神科病床を有する医療施設1,576施設（国立病院機構38施設、自治体立病院133施設、大学病院82施設、民間精神病院1,323施設）のであり、2016年9月1日から10月31日までの2ヶ月間に、対象施設において入院あるいは外来で診療を受けた、「アルコール以外の精神作用物質使用による薬物関連精神障害患者」の全例である。

具体的な調査実施方法は、調査対象施設に対して、あらかじめ2016年7月下旬に調査の趣旨と方法を葉書により通知し、本調査への協力を依頼した。8月下旬に依頼文書、調査に関する案内文書（各医療機関掲示用）、調査用紙一式を各調査対象施設宛に郵送し、上記の条件を満たす薬物関連精神疾患患者について担当医師による調査用紙への記載を求めた。調査用紙回収の期限は2016年11月30日とし、11月下旬にその時点で未回答の調査対象施設宛に本調査への協力要請の葉書を送付するとともに、必要に応じて電話・FAXなどにより回答内容・状況の確認等の作業を行った。実際には、回収期間終了後も回収作業を継続し、2017年1月末までに返送された症例も集計に加えた。

調査項目は、以下のような内容から構成されている。人口動態学的データ（生物学的性別、年代）、最終学歴（高卒以上・高卒未満）、調査時点での就労（有職・無職）、犯罪歴（薬物関連犯罪・薬物以外の犯罪、矯正施設被収容歴）、現在におけるアルコール問題（ICD-10においてアルコールの「有害な使用」もしくは「依存症候群」に該当する飲酒状態）、各種薬物の生涯使用歴、初使用薬

物の種類、現在における「主たる乱用薬物」の種類と入手経路、薬物使用に関する診断（ICD-10 分類 F1 下位診断）併存精神障害に関する診断（ICD-10 分類）、併存精神障害と薬物使用との関係（併存精神障害の診断と乱用薬物との関係、併存精神障害の発症と薬物乱用の開始との経時的関係）などである。

2016 年の同調査では、対象施設 1576 施設のうち、1241 施設（78.7%）より回答を得ることができた。このうち「該当症例なし」との回答は 1014 施設（64.3%）であった。「該当症例あり」との報告は 229 施設（14.5%）から得られ、その症例数は計 2340 症例であった。しかし、報告された全症例のうち 38 例は面接調査による回答を拒否したため、そして 40 例は性別と年代、および主たる薬物に関する情報が欠損していたために解析対象から除外し、最終的な薬物関連障害症例は 2262 例となった。

2) 本研究の対象

この 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者は、覚せい剤 418 例、揮発性溶剤 85 例、大麻 54 例、危険ドラッグ 27 例、睡眠薬・抗不安薬 305 例、市販薬 90 例の計 979 例であった。この 979 例を本研究の対象とした。

2. 方法

本研究では、まず、対象 979 例に関して、主要な乱用薬物による ICD-10 F1 下位診断カテゴリー、ならびに併存精神障害の ICD-10 診断カテゴリーを比較した。続いて、対象 979 例のうち、睡眠薬・抗不安薬を主要な乱用薬物とする 305 例に関して、男女間で年代、学歴、就労状況、犯罪歴、アルコール問題の有無、薬物問題による精神科入院、使用経験のある薬物の種類、ICD-10 F1 下位診断カテゴリーの分布、および併存精神障害の ICD-10 診断カテゴリーを比較した。さらに、睡眠薬・抗不安薬関連障害症例のうち、いずれかの併存精神障害を認める症例を抽出し、併存精神障害発症年齢を、睡眠薬・抗不安薬乱用開始年齢との経時的関係から、「薬物使用前」と「薬物使用后」（併存精神障害の発症とほぼ同時に薬物使用

が開始された場合には、「薬物使用后」とした）に分けて検討した。

3. 統計学的解析

統計学的解析には、IBM・SPSS ver22.0（Chicago, Illinois）を用い、カイ二乗検定によって比率の比較を行った。原則として両側検定で $p < 0.05$ を有意としたが、同じ項目内で多重比較を行った、「使用経験のある薬物の種類」「ICD-10 F1 下位診断カテゴリーの分布」、および「併存精神障害の ICD-10 診断カテゴリーについては、Type エラーを回避するために Bonferroni の方法で有意水準を補正した。

4. 倫理的配慮

「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」は、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施されたものであり（承認番号 A2016-002）、今回の解析は、当初の倫理審査申請段階で計画されていた内容である。

C. 結果

表 1 は、各主要乱用薬物における性比率と調査時点の年代を比較した結果である。性比率には 6 群間で有意差が認められ、睡眠薬・抗不安薬症例と市販薬症例では、男性率がそれぞれ 51.1%、55.6%と、他の乱用薬物症例に比して明らかに低かった。また、年代についても有意差が認められ、覚せい剤症例と睡眠薬・抗不安薬症例では、年代が 30～40 代を中心にやや幅広く分布しているのに対し、大麻、危険ドラッグ、市販薬では、30 代に集中している傾向が認められた。

表 2 は、6 群間で ICD-10 の F1 カテゴリー下位診断の分布を比較した結果である。「有害な使用」「離脱状態」「精神病性障害」「残遺性・遅発性精神病性障害」で有意差が認められた。「有害な使用」に関しては、睡眠薬・抗不安薬症例（23.3%）で該当者が高率であり、「離脱状態」に関しては、大麻症例（9.3%）と睡眠薬・抗不安薬症例（8.9%）で該当者が比較的高率であった。また、「精神病性障害」と「残遺性・遅発性精神病性障害」のいずれに関しても、覚せい剤症例（30.1%、21.1%）で該当者が最も高率であり、素意味薬・抗不安薬

症例では最も該当者が少なかった(3.0%, 2.3%)。

表3は、6群間でいずれかの併存精神障害の有無を比較したものである。その結果、6群間で有意差が認められ、睡眠薬・抗不安薬症例(77.7%)と市販薬症例(72.2%)は、他の4種の薬物症例に比べて顕著にいずれかの精神障害を認める症例の割合が多かった。

表4は、6群間で併存精神障害のICD-10診断カテゴリーを比較したものである。その結果、「気分障害」「神経症性障害、ストレス関連障害、および身体表現性障害」「成人の人格及び行動の障害」「知的障害(精神遅滞)」に関して6群間で、有意差が認められた(Bonferroni補正済)。「気分障害」「神経症性障害、ストレス関連障害、および身体表現性障害」「成人の人格及び行動の障害」に関しては、睡眠薬・抗不安薬症例(各26.6%, 34.7%, 19.7%)と市販薬症例(各28.9%, 23.3%, 25.6%)で該当者が多く、一方、「知的障害(精神遅滞)」に関しては、揮発性溶剤症例(20.0%)で該当者が多かった。

表5は、対象979例から睡眠薬・抗不安薬を主要乱用薬物とする症例305例を抽出し、男女間で、年代、学歴、就労状況、犯罪歴、アルコール問題、精神科入院歴を比較したものである。その結果、男性の睡眠薬・抗不安薬症例は、女性に比べて、「薬物関連犯罪での補導・逮捕歴」(11.7% vs. 4.7%)、「矯正施設入所歴」(12.8% vs. 4.7%)、「現在のアルコール問題」(30.8% vs. 20.8%)を持つ者が有意に多かった。

表6は、睡眠薬・抗不安薬症例305例に関して、男女間で、「使用経験のある薬物」「ICD-10診断」「併存精神障害」に関して比較した結果である。「使用経験のある薬物」に関しては、男性では、女性よりも「覚せい剤」(20.5% vs. 8.7%)と「揮発性溶剤」(15.4% vs. 5.4%)の使用経験者が有意に多かった(Bonferroni補正済)。ICD-10診断に関しては、男性では、女性よりも「急性中毒」(3.2% vs. 12.1%)と「有害な使用」(15.4% vs. 31.5%)の該当者が有意に少なく、一方、男性では女性よりも「依存症候群」の該当者が多かった(Bonferroni補正済)。併存精神障害に関しては、男性は女性よりも「神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害」(26.3% vs. 43.0%)、「成人の人格及び行動の障害」(9.6% vs. 30.2%)が有意に少なかった(Bonferroni補正済)。

表7は、併存精神障害を伴う睡眠薬・抗不安薬関連障害症例237例に関して、睡眠薬・抗不安薬乱用の開始と併存精神障害発症の継時的関係を調べた結果を示したものである。表からも明らかのように、「症状性を含む器質性精神障害」と「統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害」以外の全ての併存精神障害の診断カテゴリーに関して、薬物使用に先立って併存精神障害が発症していた。

D. 考察

本研究は、精神科医療の現場で事例化している睡眠薬・抗不安薬関連障害患者の臨床的特徴を飽きからにすべく、我々が経年的に実施している、「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」の最も直近のデータを再解析したものである。

本研究では、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者は、他の薬物関連障害患者とは一線を画する人口動態的特徴を持っていることが明らかにされた。すなわち、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、女性に多かったのである。このことは、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者は、違法薬物の関連障害患者とは、年代や性比率に関して明らかに異なる人口動態的特徴を持っていることを意味する。また、女性の割合の多さという点では、市販薬関連障害患者と類似した性構成を示していたものの、市販薬関連障害患者では年代が30代で最も多いことから、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者はそれよりは若干年齢層が高いと考えられる。

本研究ではまた、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者では、物質関連障害の病態を反映するICD-10 F1診断下位カテゴリーにおいて「有害な使用」と「離脱状態」に該当する者が多いことが明らかにされた。「離脱状態」の多さについては、ベンゾジアゼピン受容体作動薬が、連用によって耐性・離脱といった身体依存を生じやすい中枢神経抑制薬であることを考えれば、当然の結果といえ

る。しかし、「依存症候群」と相互排他的な診断カテゴリーである「有害な使用」が多いのは意外であった。このことを理解するには、後述する併存精神障害との関係を考慮する必要があるかもしれない。おそらくこの「有害な使用」とは、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者に併存する、「成人の人格及び行動の障害」なかでも情緒不安定性/境界性パーソナリティ障害による行動化としての逸脱的使用や挿話性の過量服薬が含まれているのであろう。

本研究では、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者は、他の薬物の関連障害患者と比べても、他の精神障害の併存率が突出して多く、なかでも、「気分障害」や「神経症性障害、ストレス関連障害、および身体表現性障害」、「成人の人格及び行動の障害」が多いことも明らかにされた。また、こうした併存精神障害の大半は、薬物使用以前に発症していることも明らかにされた。このことは、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者の場合には、まずは「気分障害」や「神経症性障害、ストレス関連障害、および身体表現性障害」、「成人の人格及び行動の障害」といった精神障害に罹患し、その治療を求めて医療にアクセスし、精神科薬物療法を受けている過程で睡眠薬・抗不安薬関連障害を発症している者が少なくない可能性を意味する。

ただし、上述した睡眠薬・抗不安薬関連障害患者の臨床的特徴は、いずれも患者の多くを占める女性の特徴を反映していたものであり、男性の場合には必ずしも当てはまらないかもしれない。というのも、男女別に検討してみると、男性は、犯罪歴を持つ者、アルコール問題を抱えている者、覚せい剤や揮発性溶剤といった他の薬物使用経験を持つ者、「依存症候群」に該当する者が多かったからである。このことから次のことが推測される。すなわち、女性の場合には、「神経症性障害、ストレス関連障害、および身体表現性障害」と「成人の人格及び行動の障害」を併存する者が多く、その大半はそれらの精神障害から二次的に派生した、依存症未満の逸脱的使用様態を呈する一方で、男性の場合には、一般的な薬物関連障害と大きくは変わらない心理社会的特徴を持ち、むしろアルコールや他の違法薬物からの移行者が少なくない可能性である。

以上の知見から、睡眠薬・抗不安薬使用障害を

予防するうえで、精神科医療関係者が留意すべきポイントとして次のような提言があるであろう。すなわち、女性の場合には、「神経症性障害、ストレス関連障害、および身体表現性障害」や「成人の人格及び行動の障害」を呈する者に対して、そして男性の場合には、アルコールや他の薬物の関連障害を持つ者に対しては、睡眠薬・抗不安薬関連障害の罹患リスクを考慮し、できるだけベンゾジアゼピン受容体作動薬の投与をしないことが必要かもしれない。

最後に本研究の限界を述べておく。本研究は、あくまでも睡眠薬・抗不安薬関連障害を発症した者に関する横断的な情報収集にもとづいて、睡眠薬・抗不安薬関連障害の発症リスクを推測したものにすぎず、前方視的な情報収集から厳密な意味での発症リスクを同定したものではない。また、情報収集は、「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」に協力した医療機関の各担当医によってなされており、精神医学的診断は構造化面接によるものではなく、あくまでも臨床診断に依拠している。このため情報の室にバラツキがある可能性は除外できない。しかしそのような限界にもかかわらず、本研究は、わが国の精神科医療に現場における睡眠薬・抗不安薬関連障害の患者の臨床的特徴を反映した、最大規模の研究であることは強調しておきたい。

E . 結論

今年度の本分担任では、「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には、他の薬物関連障害症例とは異なる臨床的特徴があること、また、同じ睡眠薬・抗不安薬関連障害患者でも男女によって背景にある心理社会的特徴に総意があることが明らかにされた。以上の知見にもとづいて、睡眠薬・抗不安薬使用障害予防のために精神科医療関係者が留意すべきポイントを提言した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 熊倉陽介, 高野歩, 松本俊彦: Voice Bridges Project - 薬物依存症地域支援のための「おせっかい」な電話による「声」の架け橋プロジェクト - . 精神科治療学, 32(11): 1445-1451, 2017.
- 2) 松本俊彦: 司法機関から地域の支援資源にどうつなげるべきか. 臨床心理学 17(6) : 814-817, 2017.
- 3) 谷淵由布子, 松本俊彦, 船田大輔, 川副泰成, 榊原聡, 成瀬暢也, 池田俊一郎, 角南隆史, 武藤岳夫, 長徹二: わが国の依存症専門医療機関における危険ドラッグ関連障害患者の治療転帰に関する研究. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 52(5): 141-155, 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: 物質使用障害. トラウマティック・ストレス 15(1): 49-57, 2017.
- 6) 松本俊彦: 多剤処方規制と背景. 臨床精神薬理 20(9): 975-982, 2017.
- 7) 松本俊彦: 鎮静薬, 睡眠薬, または抗不安薬使用障害・中毒・離脱. 新領域別症候群シリーズ No.39 精神医学症候群(第2版) -物質関連障害および嗜癮性障害群からてんかんまで-, 85-89, 2017.
- 8) 松本俊彦: 鎮静薬, 睡眠薬, または抗不安薬使用障害の対応と治療. 新領域別症候群シリーズ No.39 精神医学症候群(第2版) -物質関連障害および嗜癮性障害群からてんかんまで-, 90-94, 2017.
- 9) 松本俊彦: ケミカルコーピングとオピオイド鎮痛薬. Locomotive Pain Frontier 6(2): 46-47, 2017.
- 10) 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.
- 11) 松本俊彦: 専門医でなくてもできる薬物依

存症治療-アディクションの対義語としてのコネクション-. 精神科治療学 32(11): 1405-1412, 2017.

- 12) 谷淵由布子, 松本俊彦: 規制強化は「危険ドラッグ」関連障害患者をどう変えたか. 精神科治療学 32(11) : 1483-1491, 2017.
- 13) 松本俊彦: 特集 ささまざまな精神障害の「病識」をどのように治療に生かすか. 精神神経学雑誌 119(12) : 911-917, 2017.

2. 学会発表

- 1) 松本俊彦:【シンポジウム2】精神科救急 - 措置入院制度運用の現状と今後の取り組みをめぐる. 公益社団法人日本精神神経科診療所協会主催第23回学術研究会東京大会, 東京, 2017.6.17.
- 2) 松本俊彦:【シンポジウム35】異常酩酊を考える 薬物依存臨床における異常酩酊. 第113回日本精神神経学会学術総会, 愛知, 2017.6.23.
- 3) 松本俊彦:【シンポジウム64】さまざまな精神障害の「病識」をどのようにちりょうするか 物質依存症:否認の病の「病識」を治療に生かす. 第113回日本精神神経学会学術総会, 愛知, 2017.6.24.
- 4) 松本俊彦:教育講演5 人はなぜ依存症になるのか. 日本ペインクリニック学会第51回大会, 岐阜, 2017.7.21.
- 5) 松本俊彦:大ラウンドテーブルディスカッション 身体経験の成り立ち. 臨床実践の現象学会第3回大会, 東京, 2017.8.6.
- 6) 高野歩, 熊倉陽介, 松本俊彦:【シンポジウム8】保護観察対象者コホート調査と地域支援体制構築 Voice Bridges Project. 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.
- 7) 松本俊彦:【シンポジウム9】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.
- 8) 松本俊彦:【シンポジウム】治療学からの日本への提言. 第2回犯罪学会合同大会・公開シンポジウム, 東京, 2017.9.1.
- 9) 松本俊彦:【教育講演】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.
- 10) 松本俊彦:【教育講演7】人はなぜ依存症になるのか? ~子どもの薬物乱用. 第58回日本児童青年精神医学会総会, 奈良, 2017.10.6.
- 11) 松本俊彦:【プレナリーレクチャー】薬物依存症は孤立の病-安心して「やめられない」

といえる社会を目指して．第 31 回日本工
イズ学会学術集会・総会 ,東京 ,2017.11.24.

- 12) 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.

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

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

引用文献

松本俊彦, 尾崎 茂, 小林桜児, ほか (2011)
わが国における最近の鎮静剤 (主としてベン
ゾジアゼピン系薬剤) 関連障害の実態と臨床
的特徴 覚せい剤関連障害との比較
精神神経学雑誌 113: 1184-1198.

松本俊彦, 成瀬暢也, 梅野 充, ほか (2012)
Benzodiazepines 使用障害の臨床的特徴とそ
の発症の契機となった精神科治療の特徴に関
する研究. 日本アルコール・薬物医学会雑誌,
47: 317-330.

表1: 対象6薬物の関連障害症例979例における性比率と年代

| | | 主たる薬物 | | | | | | χ^2 値 | df | p* | |
|--------------|-------|---------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--|-------------------|--------|--------|--------|
| | | 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) | | | | |
| | | n=418 | n=85 | n=54 | n=27 | n=305 | n=90 | | | | |
| 生物学的性別 (男性数) | 度数 | 294 | 65 | 51 | 25 | 156 | 50 | 69.359 | 5 | <0.001 | |
| | % | 70.3 | 76.5 | 94.4 | 92.6 | 51.1 | 55.6 | | | | |
| 調査時点の年代 | 10代 | 度数 % | 2 0.5 | 0 0.0 | 2 3.7 | 0 0.0 | 2 0.7 | 3 3.3 | 82.597 | 30 | <0.001 |
| | 20代 | 度数 % | 51 12.2 | 15 17.6 | 14 25.9 | 6 22.2 | 56 18.4 | 20 22.2 | | | |
| | 30代 | 度数 % | 136 32.5 | 24 28.2 | 26 48.1 | 15 55.6 | 88 28.9 | 30 33.3 | | | |
| | 40代 | 度数 % | 130 31.1 | 36 42.4 | 7 13.0 | 5 18.5 | 94 30.8 | 18 20.0 | | | |
| | 50代 | 度数 % | 83 19.9 | 8 9.4 | 5 9.3 | 1 0.7 | 37 12.1 | 14 15.6 | | | |
| | 60代 | 度数 % | 14 3.3 | 2 2.4 | 0 0.0 | 0 0.0 | 16 5.2 | 3 3.3 | | | |
| | 70代以上 | 度数 % | 2 0.5 | 0 0.0 | 0 0.0 | 0 0.0 | 12 3.9 | 2 2.2 | | | |

表2: 主要乱用薬物によるICD-10 F1カテゴリー下位診断の比較

| | | 主たる薬物 | | | | | | χ^2 値 | df | p* |
|-----------------------|----|-------------|-------|------------|--------|--------------|--|------------|----|--------|
| | | 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) | | | |
| | | n=418 | n=85 | n=54 | n=27 | n=305 | n=90 | | | |
| F1x.0 急性中毒 | 度数 | 12 | 8 | 0 | 3 | 23 | 4 | 16.285 | 5 | 0.006 |
| | % | 2.9 | 9.4 | 0.0 | 11.1 | 7.5 | 4.4 | | | |
| F1x.1 有害な使用 | 度数 | 8 | 5 | 8 | 3 | 71 | 16 | 87.070 | 5 | <0.001 |
| | % | 1.9 | 5.9 | 14.8 | 11.1 | 23.3 | 17.8 | | | |
| F1x.2 依存症候群 | 度数 | 295 | 65 | 34 | 15 | 235 | 72 | 13.504 | 5 | 0.019 |
| | % | 70.6 | 76.5 | 63.0 | 55.6 | 77.0 | 80.0 | | | |
| F1x.3 離脱状態 | 度数 | 10 | 1 | 5 | 0 | 27 | 4 | 22.439 | 5 | <0.001 |
| | % | 2.4 | 1.2 | 9.3 | 0.0 | 8.9 | 4.4 | | | |
| F1x.4 せん妄を伴う離脱状態 | 度数 | 4 | 1 | 0 | 1 | 9 | 0 | 8.141 | 5 | 0.149 |
| | % | 1.0 | 1.2 | 0.0 | 3.7 | 3.0 | 0.0 | | | |
| F1x.5 精神病的障害 | 度数 | 126 | 13 | 13 | 6 | 9 | 6 | 99.850 | 5 | <0.001 |
| | % | 30.1 | 15.3 | 24.1 | 22.2 | 3.0 | 6.7 | | | |
| F1x.6 健忘症候群 | 度数 | 4 | 3 | 3 | 0 | 2 | 2 | 11.931 | 5 | 0.036 |
| | % | 1.0 | 3.5 | 5.6 | 0.0 | 0.7 | 2.2 | | | |
| F1x.7 残遺性障害・遅発性精神病的障害 | 度数 | 88 | 12 | 8 | 3 | 7 | 5 | 61.208 | 5 | <0.001 |
| | % | 21.1 | 14.1 | 14.8 | 11.1 | 2.3 | 5.6 | | | |
| F1x.8 他の精神および行動の障害 | 度数 | 2 | 2 | 0 | 0 | 4 | 0 | 5.394 | 5 | 0.370 |
| | % | 0.5 | 2.4 | 0.0 | 0.0 | 1.3 | 0.0 | | | |

* カイ二乗検定 Bonferroniの補正 (P<0.05/9=0.0056を有意とする)

表3: 主要乱用薬物による精神障害併存率の比較

| | | 主たる薬物 | | | | | | χ^2 値 | df | p* |
|---------------|----|-------|-------|------|--------|--------------|--|------------|----|--------|
| | | 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) | | | |
| | | n=418 | n=85 | n=54 | n=27 | n=305 | n=90 | | | |
| いずれかの併存精神障害あり | 度数 | 192 | 47 | 21 | 13 | 237 | 65 | 90.743 | 5 | <0.001 |
| | % | 45.9 | 55.3 | 38.9 | 48.1 | 77.7 | 72.2 | | | |

* カイ二乗検定 (P<0.05が有意水準)

表4: 主要な乱用薬物による併存精神障害の詳細に関する比較

| | | 主たる薬物 | | | | | | χ^2 値 | df | p* |
|-----------------------------|---------|------------|------------|------------|-----------|--------------|--|------------|----|------------------|
| | | 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) | | | |
| | | n=418 | n=85 | n=54 | n=27 | n=305 | n=90 | | | |
| F0 症状性を含む器質性精神障害 | 度数 % | 8 1.9 | 2 2.4 | 0 0.0 | 0 0.0 | 12 3.9 | 1 1.0 | 6.236 | 5 | 0.284 |
| F2 統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害 | 度数 % | 36 8.6 | 6 7.1 | 3 5.6 | 4 14.8 | 19 6.2 | 5 5.6 | 4.367 | 5 | 0.498 |
| F3 気分障害 | 度数 % | 68 16.3 | 11 12.9 | 11 20.4 | 4 14.8 | 81 26.6 | 26 28.9 | 18.841 | 5 | 0.002 |
| F4 神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現性障害 | 度数 % | 41 9.8 | 12 14.1 | 4 7.4 | 1 3.7 | 106 34.8 | 21 23.3 | 83.709 | 5 | <0.001 |
| F5 生理的障害および身体的要因に関連した精神障害 | 度数 % | 10 2.4 | 1 1.2 | 1 1.9 | 0 0.0 | 13 4.3 | 2 2.2 | 4.602 | 5 | 0.466 |
| F6 成人の人格及び行動の障害 | 度数 % | 28 6.7 | 6 7.1 | 3 5.6 | 3 11.1 | 60 19.7 | 23 25.6 | 45.758 | 5 | <0.001 |
| F7 知的障害(精神遅滞) | 度数 % | 28 6.7 | 17 20.0 | 1 1.9 | 0 0.0 | 12 3.9 | 5 5.6 | 33.049 | 5 | <0.001 |
| F8 心理的発達障害 | 度数 % | 12 2.9 | 1 1.2 | 2 3.7 | 3 11.1 | 12 3.9 | 9 10.0 | 15.220 | 5 | 0.009 |
| F9 小児期及び青年期に通常発症する行動及び情緒の障害 | 度数 % | 21 5.0 | 3 3.5 | 0 0.0 | 0 0.0 | 9 3.0 | 4 4.4 | 5.662 | 5 | 0.341 |

* カイ二乗検定 Bonferroniの補正 (P<0.05/9=0.0056を有意とする)

表5: 睡眠薬・抗不安薬関連障害症例305例における男女比較(1)

| | | 男性 n=156 | 女性 n=149 | χ^2 値 | df | p* | |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------|----|--------------|
| 現在の年代 | 10代 | 度数 % | 1 0.6 | 1 0.7 | 4.668 | 6 | 0.587 |
| | 20代 | 度数 | 23 | 33 | | | |
| | | % | 14.7 | 22.1 | | | |
| | 30代 | 度数 | 44 | 44 | | | |
| | | % | 28.2 | 29.5 | | | |
| | 40代 | 度数 | 50 | 44 | | | |
| | | % | 32.1 | 29.5 | | | |
| | 50代 | 度数 | 22 | 15 | | | |
| | | % | 14.1 | 10.1 | | | |
| | 60代 | 度数 | 8 | 8 | | | |
| | | % | 5.1 | 5.4 | | | |
| | 70代以上 | 度数 | 8 | 4 | | | |
| | | % | 5.1 | 1.3 | | | |
| | 高卒以上の学歴(あり) | | 度数 % | 108 69.2 | | | |
| 有職(現在何らかの職に就いている) | | 度数 % | 55 35.3 | 48 32.2 | 2.399 | 1 | 0.030 |
| 薬物関連犯罪での補導・逮捕歴(あり) | | 度数 % | 18 11.5 | 7 4.7 | 4.739 | 1 | 0.029 |
| 薬物関連犯罪以外での補導・逮捕歴(あり) | | 度数 % | 24 15.4 | 14 9.4 | 2.506 | 1 | 0.113 |
| 矯正施設入所歴(あり) | | 度数 % | 20 12.8 | 7 4.7 | 6.231 | 1 | 0.013 |
| 現在のアルコール問題(あり) | | 度数 % | 48 30.8 | 31 20.8 | 3.942 | 1 | 0.047 |
| 薬物問題による精神科入院歴(あり) | | 度数 % | 93 59.6 | 97 65.1 | 0.976 | 1 | 0.323 |

* カイ二乗検定 (P<0.05が有意水準)

表6: 睡眠薬・抗不安薬関連障害症例305例における男女比較(2)

| N | | 男性 n=156 | 女性 n=149 | χ^2 値 | df | p* | | |
|-----------------------|------------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------|------------------|--------------|
| 使用経験のある薬物 | 覚せい剤 | 度数 % | 32 20.5 | 13 8.7 | 8.420 | 1 | 0.004 | |
| | 揮発性溶剤 | 度数 % | 24 15.4 | 8 5.4 | 8.140 | 1 | 0.004 | |
| | 大麻 | 度数 % | 23 14.7 | 11 7.4 | 4.169 | 1 | 0.041 | |
| | コカイン | 度数 % | 8 5.1 | 1 0.7 | 5.287 | 1 | 0.021 | |
| | ヘロイン | 度数 % | 2 1.3 | 0 0.0 | 1.923 | 1 | 0.166 | |
| | MDMA | 度数 % | 8 5.1 | 3 2.0 | 2.127 | 1 | 0.145 | |
| | MDMA以外の幻覚剤 | 度数 % | 7 4.5 | 3 2.0 | 1.471 | 1 | 0.225 | |
| | 危険ドラッグ | 度数 % | 18 11.5 | 7 4.7 | 4.739 | 1 | 0.029 | |
| | 鎮痛薬 (処方非オピオイド系) | 度数 % | 7 4.5 | 9 6.0 | 0.370 | 1 | 0.543 | |
| | 鎮痛薬 (処方オピオイド系・弱オピオイドも含む) | 度数 % | 2 1.3 | 0 0.0 | 1.923 | 1 | 0.166 | |
| | 市販薬 | 度数 % | 14 9.0 | 22 14.8 | 2.455 | 1 | 0.117 | |
| | ADHD治療薬 | 度数 % | 3 1.9 | 2 1.3 | 0.159 | 1 | 0.690 | |
| | ICD-10診断 | F1x.0 急性中毒 | 度数 % | 5 3.2 | 18 12.1 | 8.610 | 1 | 0.003 |
| | | F1x.1 有害な使用 | 度数 % | 24 15.4 | 47 31.5 | 11.142 | 1 | 0.001 |
| F1x.2 依存症候群 | | 度数 % | 131 84.0 | 104 69.8 | 8.660 | 1 | 0.003 | |
| F1x.3 離脱状態 | | 度数 % | 19 12.2 | 8 5.4 | 4.381 | 1 | 0.036 | |
| F1x.4 せん妄を伴う離脱状態 | | 度数 % | 4 2.6 | 5 3.4 | 0.167 | 1 | 0.683 | |
| F1x.5 精神病性障害 | | 度数 % | 7 4.5 | 2 1.3 | 2.632 | 1 | 0.105 | |
| F1x.6 健忘症候群 | | 度数 % | 2 1.3 | 0 0.0 | 1.923 | 1 | 0.166 | |
| F1x.7 残遺性障害・遅発性精神病性障害 | | 度数 % | 5 3.2 | 2 1.3 | 1.179 | 1 | 0.277 | |
| F1x.8 他の精神および行動の障害 | | 度数 % | 0 0.0 | 4 2.7 | 4.244 | 1 | 0.039 | |
| いずれかの併存精神障害あり | 度数 % | 113 72.4 | 124 83.2 | 5.117 | 1 | 0.024 | | |
| 併存障害の種類 | F0 症状性を含む器質性精神障害 | 度数 % | 8 5.1 | 4 2.7 | 1.204 | 1 | 0.273 | |
| | F2 統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害 | 度数 % | 13 8.3 | 6 4.0 | 2.420 | 1 | 0.120 | |
| | F3 気分障害 | 度数 % | 41 26.3 | 40 26.8 | 0.120 | 1 | 0.911 | |
| | F4 神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害 | 度数 % | 42 26.9 | 64 43.0 | 8.636 | 1 | 0.003 | |
| | F5 生理的障害及び身体的要因に関連した精神障害 | 度数 % | 3 1.9 | 10 6.7 | 4.282 | 1 | 0.039 | |
| | F6 成人の人格及び行動の障害 | 度数 % | 15 9.6 | 45 30.2 | 20.438 | 1 | <0.001 | |
| | F7 知的障害(精神遅滞) | 度数 % | 7 4.5 | 5 3.4 | 0.258 | 1 | 0.611 | |
| | F8 心理的発達の障害 | 度数 % | 10 6.4 | 2 1.3 | 5.179 | 1 | 0.023 | |
| | F9 小児期及び青年期に通常発症する行動及び情緒の障害 | 度数 % | 7 4.5 | 2 1.3 | 2.632 | 1 | 0.105 | |

* カイ二乗検定(P<0.05が有意水準:ただし、Bonferroniの補正にもとづき、使用経験のある薬物についてはP<0.05/11=0.0045を、ICD-10診断と併存精神障害についてはP<0.05/9=0.0056をそれぞれ有意とする

表7: 併存精神障害を伴う睡眠薬・抗不安薬関連障害症例237例における睡眠薬・抗不安薬乱用の開始と併存精神障害発症の継時的関係

| | N | | 薬物使用前 | 薬物使用后 |
|-----------------------------|-----|---------|--------------------|------------|
| F0 症状性を含む器質性精神障害 | 12 | 度数 % | 7 58.3 | 5 41.7 |
| F2 統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害 | 19 | 度数 % | 10 52.6 | 9 47.4 |
| F3 気分障害 | 81 | 度数 % | 57 70.4 | 24 29.6 |
| F4 神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現性障害 | 106 | 度数 % | 97 91.5 | 9 8.5 |
| F5 生理的障害及び身体的要因に関連した精神障害 | 13 | 度数 % | 11 84.6 | 2 1.5 |
| F6 成人の人格及び行動の障害 | 60 | 度数 % | 55 91.7 | 5 8.3 |
| F7 知的障害(精神遅滞) | 12 | 度数 % | 12 100.0 | 0 0.0 |
| F8 心理的発達の障害 | 12 | 度数 % | 12 100.0 | 0 0.0 |
| F9 小児期及び青年期に通常発症する行動及び情緒の障害 | 9 | 度数 % | 9 100.0 | 0 0.0 |

平成29年度厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業（精神障害分野））
「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」
（H29-精神 - 一般-001）
分担研究報告書

EGUIDE プロジェクトによる大学病院での向精神薬の処方実態の調査と 診療の質指標による評価

研究分担者 橋本 亮太 大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大
学・福井学連合小児発達学研究所附属子どものこころの分子
統御機構研究センター 准教授

研究要旨

向精神薬は精神科・心療内科に限らず広く一般診療科においても処方される汎用薬である。しかしながら向精神薬の処方率が伸びるにつれて極端な多剤併用や乱用、薬物依存などの不適正処方事例が増加し、頻繁にメディア報道されるなど社会問題化しており、患者の不安も高じている。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ミーティング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。

本研究では国内の向精神薬（抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、精神刺激薬）の処方実態の調査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実証的データとエビデンスを収集し、政策提言を行う。

本年度は、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う。EGUIDE プロジェクト（精神科医療の普及と教育に対するガイドラインの効果に関する研究：Effectiveness of GUIDeline for Dissemination and Education in psychiatric treatment）とは、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うものである。大学病院を中心に、全国 32 大学 57 医療機関が参加している（平成 30 年 3 月 31 日現在）。EGUIDE プロジェクトでは、統合失調症薬物治療ガイドライン（日本神経精神薬理学会）及びうつ病治療ガイドライン（日本うつ病学会）の講習をそれぞれ 1 日行い、その講習では、午前中にガイドラインの内容についての講義を行い、午後には症例のグループディスカッションを行って、ガイドラインの実際の使い方、ガイドラインの限界、ガイドラインにはない診療における考え方について学ぶものである。平成 28 年度につきましては、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 29 年度処方調査は、現在、進行中である。

A. 研究目的

向精神薬は精神科・心療内科に限らず広く一般診療科においても処方される汎用薬である。しかしながら向精神薬の処方率が伸びるにつれて極端な多剤併用や乱用、薬物依存などの不適正処方事例が増加し、頻繁

にメディア報道されるなど社会問題化しており、患者の不安も高じている。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ミーティング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。

本研究の研究代表者らが行った平成22年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業*1（発表業績欄を参照）により向精神薬の多剤併用、高用量処方の実態が明らかになり、平成24年度/26年度の診療報酬改定で向精神薬の多剤併用に対して減算が導入された。また、平成26年度の医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業*2ではベンゾジアゼピン系薬物の乱用の実態が明らかとなり、エチゾラムとゾピクロンが第3種向精神薬に指定された。しかしながら、平成27年度障害者対策総合研究事業による追跡調査*3の結果、多剤併用は未だ十分に抑止されていないことが明らかになっている。

また、向精神薬は発達障害を有する小児、認知症高齢者など副作用リスクの高い臨床群に対しても頻用されるが、臨床効果や長期予後に関するエビデンスが乏しい、転倒骨折や認知機能障害などの副作用リスクが高いなどの問題点が指摘されており、適応外処方や併用禁忌処方も含めて実態の把握が求められている。さらに、平成24年障害者対策研究事業による調査*4では睡眠薬の身体依存や認知機能障害に関して患者が強い不安を抱えているにもかかわらず、ベンゾジアゼピン系薬物の処方に歯止めがかかっていない現状が明らかになった。そのため向精神薬の適正処方を阻害している要因を明らかにするには、処方する医師及び患者と対面する薬剤師を対象にして向精神薬処方リスクとベネフィット、薬剤選択基準に関する医療者側の認識を明らかにする必要がある。

本研究では国内の向精神薬（抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、精神刺激薬）の処方実態の調査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実証的データとエビデンスを収集し、政策提言を行う。

本年度は、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。

B. 研究方法

本研究では国内の向精神薬（抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、精神刺激薬）の処方実態の調査

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実証的データとエビデンスを収集し、政策提言を行う。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)の調査を実施する。それらと並行して平成30年度に2)の作成を行う。

1)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

EGUIDEプロジェクト（精神科医療の普及と教育に対するガイドラインの効果に関する研究：Effectiveness of Guideline for Dissemination and Education in psychiatric treatment）とは、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うものである。大学病院を中心に、全国32大学57医療機関が参加している（平成30年3月31日現在）。EGUIDEプロジェクトでは、統合失調症薬物治療ガイドライン（日本神経精神薬理学会）及びうつ病治療ガイドライン（日本うつ病学会）の講習をそれぞれ1日行い、その講習では、午前中にガイドラインの内容についての講義を行い、午後には症例のグループディスカッションを行って、ガイドラインの実際の使い方、ガイドラインの限界、ガイドラインにはない診療における考え方について学ぶ。理解度調査

平成28年度は、日本全国18カ所で講習を行い、約250名の受講者が参加した。講習においては、受講前後においてガイドラインの内容に関する理解度の調査を行っており、予備的な解析において統合失調症薬物治療ガイドラインにおいてもうつ病治療ガイドラインにおいても、理解度の向上が認められている。平成29年度においては、講習において理解度の向上が不十分であった点などを洗い出し、それに対する修正を行い、講習の理解度がより向上するかどうかについての検討を行う。また、平成30年度についても、同様に検討し、さらなるブラッシュアップに努める。この結果を、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を作成する際に、ガイドラインの読み手が理解しやすいものにするために供する。

処方調査

処方調査においては、受講者が働く病棟における統合失調症患者とうつ病患者における向精神薬に関する入院時処方と退院時処方を収集する。退院時処方や入院時処方の比較により、診療の質指標（Quality

Indicator: QI) を算出する。QI の例として、退院時に抗精神病薬単剤治療を受けている統合失調症患者数(分子)と治療を受けて退院した統合失調症患者数(分母)として、その割合が高ければ高いほどよいとするものである。治療設定などにより、必ずしも 100% がよいとは限らないが、例えば、本邦の過去の精神科病院の調査では 35% 程度となっており、諸外国と比較して低すぎることが知られている。主に大学病院の処方動向を調査し、講習による QI の向上について検討を行う。平成 28 年度における講習受講前の処方調査が現在進行中であるため、引き続き 29 年度も調査をして完了させ、30 年度まで毎年、処方調査を行い、向上するかどうかについて調査を行う。その調査結果を、ガイドラインの読み手が理解しやすい適正処方ガイドラインの作成に供する。

2) 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

検討結果を踏まえて、向精神薬の不適正処方(多剤、大量、漫然とした長期処方)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する。平成 30 年度に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。

(倫理面への配慮)

本研究では「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の該当する研究倫理指針に従って、各分担研究者の所属機関にて倫理審査を受け、その承認を受けた上で研究を実施する。なお本研究は、患者を特定できる個人情報付帯されない既存資料を中心に用いるが、その当該資料は各施設にて厳重に管理、保管するものとする。

C. 研究結果

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%)、持続性注射剤の導入(4%)、クロザピン治療(8%)、mECT 治療(6%)であった。

D. 考察

平成 28 年度の EGUIDE プロジェクト講習前の基礎処方データ調査を行った。退院時処方であるため、平均的にはガイドラインに沿った治療をされている患者が多いと予想されたが、実際には、QI 毎にその割合が異なっていることが示された。現在、平成 29 年度の処方データ調査を行っているが、講習を行ったことにより、どの程度変化が起こるかについて次年度以降、明らかにしていく予定である。

E. 結論

全国の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できる。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。

これらの成果から向精神薬処方に関するさまざまなクリニカル・クエスションに答え、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が作成できる。これらを通じ、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hashimoto N, Ito Y, Okada N, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Takemura A, Son S, Narita H, Yamamoto M, Tha KK, Katsuki A, Ohi K, Yamashita F, Koike S, Takahashi T, Nemoto K, Fukunaga M, Onitsuka T, Watanabe Y, Yamasue H, Suzuki M, Kasai K, Kusumi I, **Hashimoto R.**, for COCORO. The effect of duration of illness and antipsychotics on subcortical volumes in schizophrenia:

- Analysis of 778 subjects. *NeuroImage Clin*, 17;563-569, 2017
2. Saito T, Ikeda M, **Hashimoto R.**, Clozapine Pharmacogenomics Consortium of Japan (CPC-J), Iwata N. Transethnic replication study to assess the association between clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia and genes at 12p12.2 in a Japanese population. *Biol Psychiatry*, 82(1):e9-e10, 2017
 3. 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
 4. Nakazawa T, Kikuchi M, Ishikawa M, Yamamori H, Nagayasu K, Matsumoto T, Fujimoto M, Yasuda Y, Fujiwara M, Okada S, Matsumura K, Kasai A, Hayata-Takano A, Shintani N, Numata S, Takuma K, Akamatsu W, Okano H, Nakaya A, Hashimoto H, **Hashimoto R.** Differential gene expression profiles in neurons generated from lymphoblastoid B-cell line-derived iPSCs from monozygotic twin cases with treatment-resistant schizophrenia and discordant responses to clozapine. *Schizophr Res*1, 81:75-82, 2017
 5. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Iwase M, Kasai K, **Hashimoto R.** Eye movement as a biomarker of schizophrenia: Using an integrated eye movement score. *Psychiatry Clin Neurosci Psychiatry Clin Neurosci*, 71(2):104-114, 2017
2. 学会発表
- 1) **橋本亮太**, 短時間でできる認知社会機能測定の実際、研修コース、第13回日本統合失調症学会、徳島、3.23-24(23),2017 研修コース
 - 2) 橋本直樹、伊藤陽一、岡田直大、山森英長、安田由華、藤本美智子、工藤紀子、竹村有由、孫樹洛、成田尚、山本真江里、キンキンタ、香月あすか、大井一高、山下典生、小池進介、高橋努、根本清貴、福永雅喜、鬼塚俊明、渡邊嘉之、笠井清登、鈴木道雄、久住一郎、**橋本亮太**、抗精神病薬が海馬、淡蒼球体積に与える影響：国内大規模多施設共同研究から、第13回日本統合失調症学会、徳島、3.23-24(24),2018. ポスター
 - 3) 岡田直大、福永雅喜、山森英長、安田由華、橋本直樹、中瀧理仁、大井一高、肥田道彦、宮田淳、高橋努、根本清貴、松尾幸治、鬼塚俊明、橋本龍一郎、岡本泰昌、山末英典、吉村玲児、尾崎紀夫、笠井清登、**橋本亮太**、ENIGMA-CDJ：精神疾患の皮質下体積に関する疾患横断的メタアナリシス、第13回日本統合失調症学会、徳島、3.23-24(24),2018. ポスター
 - 4) 森田健太郎、三浦健一郎、藤本美智子、宍戸恵美子、椎野智子、高橋潤一、山森英長、安田由華、鬼塚俊明、尾崎紀夫、笠井清登、**橋本亮太**、統合失調症における眼球運動異常の認知社会的意義：多施設での検討、第13回日本統合失調症学会、徳島、3.23-24(24),2018. ポスター
 - 5) 越山太輔、福永雅喜、岡田直大、森田健太郎、根本清貴、山下典生、山森英長、安田由華、藤本美智子、Sinead Kelly、Neda Jahanshad、工藤紀子、畦地裕統、渡邊嘉之、Gary Donohoe、Paul M. Thompson、笠井清登、**橋本亮太**、統合失調症における拡散テンソル画像指標と社会機能との相関解析、第13回日本統合失調症学会、徳島、3.23-24(23),2018. ポスター
 - 6) **橋本亮太**、EGUIDE プロジェクトチームメンバーズ、EGUIDE プロジェクト-精神科医療の普及と教育に対するガイドラインの効果に関する研究-、第13回日本統合失調症学会、徳島、3.23-24(23),2018. ポスター
 - 7) 森田健太郎、三浦健一郎、藤本美智子、山森英長、安田由華、工藤紀子、畦地裕統、岡田直大、越山太輔、池田学、笠井清登、**橋本亮太**、統合失調症の眼球運動異常と認知機能の関連、革新脳平成29年度第二回臨床研究グループ分科会、東京、1.7, 2018. ポスター
 - 8) 佐田あゆ美、釘抜利明、**橋本亮太**、認知機能障害と就労との関連についての検討～ショートケアに

- おける簡易認知機能検査導入の試みより～、日本精神障害者リハビリテーション学会 第 25 回久留米大会、福岡、11.16-18(17),2017. 口頭
- 9) **橋本亮太**、精神疾患のバイオマーカーは精神疾患の診断体系を超えられるのか?、教育講演、第 30 回日本総合病院精神医学会総会、富山、11.18, 2017. 講演
 - 10) **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、シンポジウム 37「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、11.3-5(4), 2017. 招待講演
 - 11) 麻那古信之、山本智也、立入頌子、杉浦知佳、勝浦正人、門脇裕子、田中萌子、工藤紀子、山森英長、安田由華、渡邊衡一郎、稲田健、三輪芳弘、**橋本亮太**、統合失調症における薬物療法の適正化に向けた検討、第 27 回日本医療薬学会年会、千葉、11.3-5(3), 2017. ポスター
 - 12) **橋本亮太**、座長、認知社会機能障害を簡便に測定するトレーニングコース、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会 2017、9.28-30(30), 2017. ワークショップ
 - 13) **橋本亮太**、住吉チカ、藤野陽生、住吉太幹、山森英長、工藤紀子、大井一高、畦地裕統、藤本美智子、安田由華、認知機能障害は客観的補助診断基準へと進化できるのか?シンポジウム「精神疾患の中間表現型は、客観的補助診断基準へと進化できるのか?」、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会 2017、9.28-30(30), 2017 講演、座長
 - 14) 三浦健一郎、森田健太郎、藤本美智子、山森英長、安田由華、笠井清登、**橋本亮太**、眼球運動は客観的補助診断基準へと進化できるのか?シンポジウム「精神疾患の中間表現型は、客観的補助診断基準へと進化できるのか?」、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会 2017、9.28-30(30), 2017 講演
 - 15) 安田由華、岡田直大、福永雅喜、山森英長、越山太輔、工藤紀子、森田健太郎、畦地裕統、藤本美智子、渡邊嘉之、笠井清登、**橋本亮太**、統合失調症の異なる認知機能障害パターンにおける、脳の構造と機能的結合の違い、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会 2017、札幌、9.28-30(29),2017. ポスター
 - 16) 住吉チカ、藤野陽生、住吉太幹、山森英長、工藤紀子、畦地裕統、藤本美智子、安田由華、**橋本亮太**、統合失調症における労働状態の予測因子：確率予測による検討、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会 2017、札幌、9.28-30(29),2017. ポスター
 - 17) 森田健太郎、三浦健一郎、藤本美智子、岡田直大、山森英長、安田由華、越山太輔、工藤紀子、畦地裕統、山下典生、根本清貴、福永雅喜、笠井清登、**橋本亮太**、統合失調症における眼球運動と大脳皮質厚の関連解析、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会 2017、札幌、9.28-30(29),2017. ポスター
 - 18) 藤本美智子、三浦健一郎、森田健太郎、山森英長、安田由華、工藤紀子、奥田詩織、岩瀬真生、笠井清登、**橋本亮太**、統合失調症におけるバイオマーカーとしての眼球運動スコアの臨床的意義、若手研究者育成プログラム第 4 回最優秀奨励賞選考発表会 第 39 回日本生物学的精神医学会、札幌、9.28-30(29),2017. 口頭
 - 19) 藤本美智子、三浦健一郎、森田健太郎、山森英長、安田由華、**橋本亮太**、統合失調症の眼球運動スコアに影響する因子、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会 2017、札幌、9.28-30(28),2017. ポスター
 - 20) 根本清貴、翠川晴彦、星野直美、関根彩、山本智也、橋本直樹、渡邊衡一郎、稲田健、**橋本亮太**、新井哲明、EGUIDE 講習会の効果測定：筑波大学精神神経科グループにおける基礎調査、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会 2017、札幌、9.28-30(28),2017. ポスター
 - 21) 大石智、田形弘実、辻野尚久、稲田健、渡邊衡一郎、**橋本亮太**、宮岡等、統合失調症薬物治療ガイドラインの教育効果についての検討-EGUIDE プロジェクトからの報告、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会 2017、札幌、9.28-30(28),2017. ポスター
 - 22) 稲田健、堀輝、諏訪太郎、松井佑樹、岸本泰士郎、山田浩樹、大井一高、辻野尚久、根本清貴、安田由華、大井智、坪井貴嗣、**橋本亮太**、山田恒、高江洲義和、富田博秋、水野謙太郎、渡邊衡一郎、統合失調症薬物治療ガイドライン講習、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬

- 理学会合同年会 2017、9.28-30(28), 2017. ワークショップグループディスカッション講師
- 23) **橋本亮太**、統合失調症の認知機能障害を15分で誰でも簡便に測定できる実習コース、統合失調症における認知機能障害を考える会、大阪、9.16, 2017. ワークショップ 講演
- 24) 奥畑志帆、井田和樹、福永雅喜、山森英長、安田由華、藤本美智子、**橋本亮太**、小林哲生、拡散テンソル画像に基づく atlas-based 自動神経線維追跡手法を用いた統合失調症の白質病変解析、第一回ヒト脳イメージング研究会、岡崎、9.1-2(1-2), 2017. ポスター
- 25) 越山太輔、福永雅喜、岡田直大、森田健太郎、根本清貴、山下典生、山森英長、安田由華、藤本美智子、Sinead Kelly、Neda Jahanshad、工藤紀子、畦地裕統、渡邊嘉之、Gary Donohoe、Paul M. Thompson、笠井清登、**橋本亮太**、統合失調症における拡散テンソル画像指標と社会機能との相関解析、第一回ヒト脳イメージング研究会、岡崎、9.1-2(1-2), 2017. ポスター
- 26) 田形弘実、辻野尚久、稲田健、渡邊衡一郎、**橋本亮太**、水野雅文、うつ病治療ガイドラインの教育効果についての検討、うつ病講習についての報告、第14回日本うつ病学会総会、7.21-23(22), 2017. ポスター
- 27) **橋本亮太**、リアルワールドの臨床精神医学—病態解明・診断法・治療法開発への問題点—、教育シンポジウム：進化する神経科学はリアルワールドの臨床精神医学を超えられるか？第40回日本神経科学大会、千葉、7.20-23(21), 2017. 講演・座長
- 28) 澤頭亮、橋本直樹、山本智也、稲田健、渡邊衡一郎、**橋本亮太**、久住一郎、精神科医療の普及と教育に対するガイドラインの効果に関する研究 北海道地区、うつ病講習についての報告、第14回日本うつ病学会総会、7.21-23(21), 2017. ポスター
- 29) **橋本亮太**、住吉太幹、住吉チカ、稲田健、中込和幸、臨床現場で使用できる統合失調症の認知機能障害の測定法-だれでもできる15分の簡便法-、ワークショップ、第113回日本精神神経学会学術総会、6.22-26(22), 2017. 講演、司会、コーディネーター
- 30) **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-、ワークショップ、第113回日本精神神経学会学術総会、6.22-26(23), 2017. 講演、司会、コーディネーター
- 31) **橋本亮太**、統合失調症薬物治療ガイドラインのポイントとしておくべき問題点、シンポジウム、第113回日本精神神経学会学術総会、6.22-26(23), 2017. 講演
- 32) **橋本亮太**、司会、日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病(DSM-5)/大うつ病性障害、シンポジウム、第113回日本精神神経学会学術総会、6.22-26(24), 2017. 司会
- 33) **橋本亮太**、山森英長、安田由華、藤本美智子、菊地正隆、斎藤竹生、池田匡志、中澤敬信、橋本均、岩田仲生、治療抵抗性統合失調症：ガイドラインから基礎研究まで、シンポジウム、第113回日本精神神経学会学術総会、6.22-26(24), 2017. 講演
- 34) 森田健太郎、三浦健一郎、藤本美智子、山森英長、安田由華、工藤紀子、畦地裕統、越山太輔、岡田直大、池田学、笠井清登、**橋本亮太**、統合失調症における眼球運動と認知機能の関連解析、第113回日本精神神経学会学術総会、6.22-24(22), 2017. ポスター
- 35) 安田由華、福永雅喜、岡田直大、山森英長、越山太輔、工藤紀子、森田健太郎、畦地裕統、藤本美智子、池田学、笠井清登、渡邊嘉之、**橋本亮太**、統合失調症の認知機能障害の脳構造基盤について、第113回日本精神神経学会学術総会、6.22-24(22), 2017. ポスター
- 36) 藤本美智子、三浦健一郎、森田健太郎、山森英長、安田由華、工藤紀子、奥田詩織、岩瀬真生、池田学、笠井清登、**橋本亮太**、統合失調症患者の眼球運動障害における治療抵抗性の影響、第113回日本精神神経学会学術総会、6.22-24(22), 2017. ポスター
- 37) **橋本亮太**、統合失調症患者の認知機能及び機能的な転帰(日常生活技能や社会機能の回復)を予測する簡便な手法(簡略版)、多職種が実施できる統合失調症患者の簡易認知機能評価トレーニングコース、大阪、5.27, 2017 ワークショップ

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

ベンゾジアゼピン系薬物の効果的な減薬・休薬法に関するエビデンスの レビューに関する研究

研究分担者 稲田健 東京女子医科大学医学部精神科医学講座 講師

研究要旨

ベンゾジアゼピン (Benzodiazepine: BZ) 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。BZ 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。

A. 目的

ベンゾジアゼピン (benzodiazepine: BZ) 系薬は、GABA/BZ/Cl⁻ イオンチャンネル複合体受容体の BZ 部位に結合し作動薬として作用する薬物の総称である。優れた鎮静催眠作用、抗不安薬、筋弛緩作用といった作用を有するために、広く使用されている。

日本における診療報酬データベースを用いた処方調査⁶⁾によると、2009 年の抗不安薬と睡眠薬の推定処方率はそれぞれ、5.00%と 4.72%であった。当時の日本において、抗不安薬と睡眠薬のほとんどは BZ 系薬であったので、この数字は BZ 系薬の処方率と近似される。米国の調査では、外来患者の BZ 系薬処方率は 3.8%であり⁴⁾、オランダの高齢者調査では 8%であった⁵⁾。精神科の外来での調査によると、患者の 5 分の 1 が BZ 系薬を処方されており、大部分は長期にわたり使用されていた³⁾。

日本での処方調査研究での推定処方力価は抗不安薬のジアゼパム換算値で 4.7 mg/日、睡眠薬のフルニトラゼパム換算値で 0.96 mgであった。単剤使用率については、どちらも約 70%であっ

た。

以上より、日本での BZ 系薬の処方率は海外と同等かやや高いこと、多くは単剤処方であり、用量も通常の範囲であるが、一部に多剤併用や高用量使用者がいることが示唆された。

高用量や長期間の BZ 系薬の使用は、副作用(例えば、ふらつきや転倒といった運動機能障害や、健忘、せん妄などの認知機能障害)を生じたり、依存を発症したりするリスクがあり、短期使用に比べて相対的にリスクが増加する。このため、高用量や長期間の BZ 系薬使用を抑止し、あるいは離脱する方法が求められている。

厚生労働省は、多剤併用大量処方や長期漫然投与といった問題を解決するために、以下のような施策を段階的に行ってきた。すなわち、2009 年の処方実態調査、2011 年の多剤処方に対する注意喚起文書の発出、2012 年度からの診療報酬改定による減薬誘導である。

診療報酬改定による減薬誘導は、多剤併用に焦点化しており、多剤併用に対する減算と、多剤併用を解消する取り組みに対する加算の両面から行われてきた。さらに、日本精神神経学会の薬

物療法特別委員会と協力して、研修も行い、臨床現場の混乱を最小化しつつも、適正使用を推進することに役立っていると評価できる。

今後の課題としては、引き続きの長期漫然投与や多剤併用大量処方に対する対応と、単剤適正用量となった後のBZ系薬の中止方法についての検討が挙げられる。

BZ系薬の漸減や中止が困難となることの一つは、離脱症状を生じることがあるためと考えられる。したがって、BZ系薬の依存と離脱症状の特徴を把握し、どのような介入がBZ系薬の漸減・中止を促進するかどうかを調査することは、長期漫然投与されていたケースでの中止に役立つものと考えられる。

B．研究方法

BZ系薬の中止方法について、文献検索を行った。文献検討は系統的レビューを行うことが望ましいが、時間的制約を考慮し、過去に行われた系統的レビューやメタ解析を中心に検討を行った。

この結果、以下の文献 Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. が該当したので、まずはここから検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、文献的な研究であり、倫理審査は必要としない。

C．結果

1．心理社会的介入について

Catherine D Darker らによる系統的レビュー¹⁾によると、BZ系薬の中止について、心理社会的介入を扱った質の高い研究として、25の研究が該当した。

認知行動療法 (cognitive behavioral therapy: CBT) は11の研究、動機づけ面接 (motivational interview: MI) は4つの研究があり、研究が活発になされていた。他の研究は10ほどあったが、これらは小規模な研究であった。これらの小規模な研究には、一般医からの助言、BZ系薬の使用を減らすまたは中止するように患者に教える手紙、インターネットカウンセ

リング、リラクゼーション技法、標準化されたインタビューなどが含まれていた。

1) 認知行動療法 (CBT) の効果

BZ系薬を漸減するのみの群と、CBTを併用しながらBZ系薬を漸減する群を比較すると、CBT併用群は、介入後4週間以内にBZ系薬の中断を成功させる可能性がより高かった (リスク比 (RR) 1.40, 95%信頼区間 (CI) 1.05~1.86; 9試験, 423人)。

また、介入終了後3ヶ月のフォローアップでもCBT併用群のほうがBZ系薬中止を成功させる可能性が高いことが示された (RR 1.51, 95%CI 1.15~1.98; 575人)。しかし、6, 11, 12, 15および24カ月のフォローアップでは、効果はあまり確実ではなかった。

BZ系薬を50%以上減少させることに対するCBTの効果は、エビデンスの質が低く不確実であった。ドロップアウトに及ぼす影響については、エビデンスの質が非常に低かった。3ヶ月の追跡調査 (RR 1.71, 95%CI 0.16~17.98) および6ヶ月の追跡調査 (RR 0.70, 95%CI 0.17~2.88) であった。

2) 動機づけ面接 (MI) の効果

MIの効果は、利用可能なエビデンスの質が非常に低いために、すべての時間間隔において不明であった [Post treatment (RR 4.43, 95%CI 0.16~125.35; 2試験, 34名の参加者)、3ヶ月フォローアップ (RR 3.46, 95%CI 0.53~22.45; 4試験, 80名の参加者)、6ヶ月のフォローアップ (RR 0.14, 95%CI 0.01~1.89) および12ヶ月フォローアップ (RR 1.25, 95%CI 0.63~2.47)]。3カ月間のフォローアップ (RR 1.52, 95%CI 0.60~3.83) および12カ月間のフォローアップ (RR 0.87, 95%CI 0.52~1.47) でMIがBZ系薬を減少させる効果を判定するための証拠は非常に低かった。2つのグループ間の時間間隔のいずれかでの治療による脱落に対する効果は、広範なCIのために不確実であった [post treatment (RR 0.50, 95%CI 0.04~7.10)、3カ月後のフォローアップ (RR 0.46, 95%CI 0.06~3.28)、6カ月後のフォローアップ (RR 8.75, 95%CI 0.61~124.53)、12ヶ月フォローアップ (RR 0.42, 95%CI 0.02~7.71)]

3) その他の介入の効果

以下の介入はBZ系薬の使用を減少させた。

総合診療医 (General Practitioner:GP) からのBZ系薬の使用を中止するよう指示した手紙を手紙を渡すことは12カ月間のフォローアップで有効である可能性があった。12カ月間のフォローアップ (RR 1.70, 95%CI 1.07~2.70; 1試験、322人の参加者)

リラクセーション

リラクセーション法を提供することによりBZ系薬の中断が成功した。3カ月間のフォローアップ (RR 2.20, 95%CI 1.23~3.44) および12ヶ月のフォローアップ (RR 4.97, 95%CI 2.23~11.11)。

標準化されたインタビュー

標準化された面接を行いながら、BZ系薬を減量することは、ただ単に減量するよりも、6ヶ月と12ヶ月間で有益だったが、36ヶ月ではなかった (139人の参加者)。

その他

セルフヘルプブックレット、e-カウンセリング、セルフヘルプブックレット、漸減を組み合わせないCBTなどの様々な介入を用いた他の研究では、BZ系薬の使用を減らすことについて、介入の裏付けとなる証拠は不十分であった。

2. 薬理的介入について

薬理的介入についての系統的レビューは、2013年に公表されているものの情報が古いことから論文取り下げとなっている²⁾。近日新しい版が公表予定となっている。

D. 考察

文献レビューの結果、BZ系薬については、世界的な課題となっていることは明らかとなった。

各国によって規制の程度や方法は異なり、使用の実態は異なると思われる。規制が厳しいところにおいては、中止方法についての検討も行われるべきであろうが、中止方法について高い

エビデンスレベルを持った研究はほとんどないというのが現状である。

BZ系薬の効果や依存の問題は、個人差が非常に大きく、個人の不安が影響しているというものは共通した認識であり、不安に対応する方法を重視していることも共通している。

非薬物療法的介入の多くは、認知行動療法と動機づけ面接法である。エビデンスレベルの高い強力な介入方法であるとの証拠は見いだせなかったが、それぞれを組み合わせる多様な介入を行うことには意義があると思われる。

薬物療法としての介入については、今回の検討では十分な検討ができなかった。次年度の課題としたい。

規制当局に対する提言が行われうるとすれば、急激な変化を起こすことによって、臨床現場に不安を惹起することは、患者のためにはならない。時間をかけながら、丁寧に情報提供を行い、適正な使用を呼びかけることが最も求められる。

E. 結論

BZ系薬の漸減中止のために、さまざまな方法が検討されている。BZの漸減中止時に生じる症状は、個体差が大きく、多様な介入方法を検討する必要がある。

本分担研究の成果は、研究班の全体の課題である、向精神薬適正使用ガイドラインの作成に役立てるようにする。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文 なし
2. 口頭発表

「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.シンポジウム・ワークショップ・パネル等.稲田健.2017/09/09.横浜市
「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.シンポジウム.稲田健.2017/12/09.横浜市.

3. その他 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

<引用文献>

1. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, et al. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(5):Cd009652.
2. Denis C, Fatseas M, Lavie E, et al. WITHDRAWN: Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(6):Cd005194.
3. Huthwaite MA, Andersson V, Stanley J, et al. Hypnotic sedative prescribing in outpatient psychiatry. *International clinical psychopharmacology*. 2013;28(4):157-163.
4. Paulose-Ram R, Safran MA, Jonas BS, et al. Trends in psychotropic medication use among U.S. adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(5):560-570.
5. Sonnenberg CM, Bierman EJ, Deeg DJ, et al. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2012;47(2):293-301.
6. 中川敦夫, 稲垣中, 三島和夫. 診療報酬および診療録データを用いた向精神薬処方に関する実態調査. *臨床精神医学*. 2013;42(2):153-158.

系統的レビューとメタ解析を用いた精神疾患に対する抗不安薬・睡眠薬の有用性の検討

研究分担者 岸 太郎 藤田保健衛生大学 医学部 精神神経科
准教授

研究要旨

【目的】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。

【方法】この系統的レビューとメタ解析は、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines に基づいて行われた。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。

【結果】4本の無作為割付試験が同定された(1 alpidem 研究:n = 66, 2 eszopiclone 研究:n = 60, 1 eszopiclone と鍼灸の併用の研究:n = 96)。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。

【考察と結論】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。しかしながら、本研究に包括した試験数と患者数は少ない為、決定的な研究結果を得るためには、更なる検討が必要である。

A. 緒言

統合失調症患者の約44%が睡眠障害を患い(Palmese et al., 2011)、その睡眠障害は抑うつなどの精神症状、生活の質の低下、代謝異常と関連している(Hung et al., 2014; Ritsner et al., 2004; Ritsner et al., 2002)。

The World Federation of Societies of Biological Psychiatry のガイドラインによれば、十分量のベンゾジアゼピンは精神疾患に続発する苦痛、不眠、行動障害を改善する可能性があり、抗精神病薬はその効果を認めると示されている。しかしながら、長時間作用型ベンゾジアゼピンと抗精神病薬の併用については、ほとんどエビデンスがない。一方でベンゾジアゼピンは統合失調症患者の死亡率の増加との関連を指摘されている(Hasan et al., 2012)。ベンゾジアゼピンは眠気、薬物乱用、離脱症状、反跳性不眠(Lader, 2011)、大腿骨近位部骨折(Saarelainen et al., 2017)、転倒(Woolcott et al., 2009)、認知機能障害、自動車の事故/違反(Rapoport et al.,

2009)と関連すると報告されている。ベンゾジアゼピンは、 γ -アミノ酪酸A受容体(GABA_AR)サブユニットに結合し、GABA_AR関連塩化物チャネルの透過性を増強し、同時にニューロン興奮性を阻害することによって鎮静作用を生じる(Rudolph and Knoflach, 2011)。1サブユニットへの結合は鎮静作用を特異的に生じるが、2、3、および5サブユニットへの結合は抗不安、依存、鎮痛、記憶障害および筋弛緩を生じる(Rudolph and Knoflach, 2011)。Z薬は2、3、5サブユニットよりも1サブユニットに選択的に結合するため、ベンゾジアゼピンより安全であると考えられているが(Rudolph and Knoflach, 2011)、ほとんどの統合失調症治療ガイドラインでZ薬は取り扱われていない(Hasan et al., 2012; NICE, 2014)。Z薬は、非ベンゾジアゼピンとも呼ばれ、alpidem、eszopiclone、zaleplon、zolpidem、zopicloneがある。

今日まで、統合失調症の治療のためのZ薬に関する3つの無作為化比較試験(Minervini et al., 1990; Tek et al., 2014; Wamsley et al., 2013)がある。しかし、その研究結果には矛盾がある。

1つの研究では eszopiclone は重度の不眠症の治療に対してプラセボよりも優れていることが示されたが (Tek et al., 2014)、別の研究では eszopiclone 治療群とプラセボ治療群の間でこの結果に差は見られなかった (Wamsley et al., 2013)。この矛盾は研究のサンプルサイズが小さいこと (合計 21-39 人の被験者) と異なる評価項目尺度を使用していることに起因する可能性がある。メタ解析は群比較の統計力を高めることができ、検出力の低い研究においてサンプルサイズの限界を克服することができる (Cohn and Becker, 2003)。さらに、標準化された平均差 (SMD) 分析を使用して、異なる測定基準の評価項目を組み合わせることができる (DerSimonian and Laird, 1986)。したがって個々の研究の小さなサンプルサイズの限界を克服し、統合失調症のZ薬の有効性と安全性/忍容性と、この分野における今後の研究の方向性に関する情報を提供するために、統合失調症患者におけるZ薬の効果に関するメタ解析を実施した。

B. 研究方法

本研究の系統的レビューとメタ解析は、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines (Moher et al., 2009) に沿って行われた。我々はPICO戦略に従って系統的な文献レビューを行った。[Patients (患者): 統合失調症; Intervention (介入): Z薬; Comparators (比較): プラセボまたは非薬物的介入; Outcomes (評価項目): 1) 統合失調症の症状全体の改善、2) 睡眠障害の改善、3) 治療中断率、4) 個々の有害事象]。

1. 包含基準、検索戦略、データ抽出

本研究では、統合失調症患者に対するZ薬についての無作為化試験のみを包括した。可能な限り多くのデータを得るために非盲検無作為化試験は除外しなかった。関連する研究を特定するために、我々は主要な医療データベース (PubMed, Cochrane Library databases, PsycINFO) と臨床試験登録簿 [ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)、WHO International Clinical Trials Registry Platform (<http://www.who.int/ictrp/en/>)] を検索した。言語の制限はなく、2017年3月20日までに公開されたすべての研究を対象とした。我々は以下のキーワードを使用した: (schizophrenia) AND (nonbenzodiazepine OR Z

drug OR abecarnil OR alpidem OR divaplon OR eszopiclone OR faspilon OR gedocarnil OR indiplon OR lorediplon OR necopidem OR ocinaplon OR pagoclone OR panadiplon OR pazinaclone OR saripidem OR SL-651,498 OR suproclonone OR suriclone OR taniplon OR zaleplon OR ZK-93423 OR zolpidem OR zopiclone)。追加で基準を満たす研究が主要論文の参考文献リストから検索された。この系統的レビューとメタ解析の3人の著者 (Kishi T, Inada K, および Matsunaga S) は、同定された研究の患者の包含基準および除外基準を確認し、このメタ解析に必要なデータが欠落している場合は、第1筆者および/または連絡著者に連絡して追加データを入手した。無作為化プラセボ対照試験のみを含むメタ解析を実施した。同じ著者が、独立して Review Manager (Windows 用バージョン 5.3.5、Cochrane Collaboration、<http://ims.cochrane.org/revman>) を使用しデータを抽出、評価、入力した。また、Cochrane risk of bias criteria に基づいて、包括した研究の方法論的品質を評価した (Higgins and Green, 2011)。

2. データ合成と統計解析

評価項目に関するデータが2つ以上の無作為化プラセボ対照試験によって報告されていた場合、我々はこれらのデータを組み合わせるためにメタ解析を実施した。(すなわちプールされたZ薬対プラセボ)。主要評価項目は「全ての理由による治療中断率」だった。有効性の副次評価項目は統合失調症の症状全体 [Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall and Gorham, 1962) and Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) scores (Kay et al., 1989)]、総睡眠時間、および中途覚醒時間の改善であった。安全性/忍容性の副次評価項目は、有害事象による治療中断率と個々の有害事象であった (少なくとも1つの有害事象および鎮静の出現頻度)。

研究を組み合わせるために、DerSimonian と Laird によるランダム効果モデルを使用した (DerSimonian and Laird, 1986)。ランダム効果モデルは、固定効果モデルよりも控えめであり、より広い信頼区間 (CI) を有する。二値変数のデータの場合、リスク比は 95%CI で推定された。連続変数のデータについては、効果量データを組み合わせさせた SMD を使用した (Hedges' g)。主要評価項目尺度において I² 50% である場合 (Higgins and Green, 2011)、感度分析を行い異質性の原因を調べる予定であったが、主要評価項目において有意な異質性は認められなかった。最後に、Cochrane Handbook によると、10以上の研

究がメタ解析に含まれている場合は、一般にファネルプロットが使用されるが、我々の研究では同定された研究は4つであるため、潜在的な出版バイアスを探るためにこのプロットを利用しなかった。

C. 結果

1. 研究特性

我々はコンピューターを使い文献検索を行った。重複する研究を除外後、48の研究を同定し (Supplementary figure 1)、そのうちタイトルとアブストラクトをレビューし43の研究を除外した。また、1つの研究は総説論文であったためフルテキストレビュー後に除外した。ClinicalTrials.gov に該当する研究 (NCT00833547) があったが、未公開であり、ウェブサイトでは研究の手順と結果に関する詳細は報告されていなかった。そのため、我々は NCT00833547 を実施した Dr. Dara S. Manoach (研究責任者) に連絡した。しかし、この研究に関する未発表のデータは得ることは出来なかった。我々は以下の計4つの研究を同定した。1つの alpidem プラセボ対照試験 (n = 66) (Minervini et al., 1990)、2つの eszopiclone プラセボ対照試験 (n = 60) (Tek et al., 2014; Wamsley et al., 2013)、1つの eszopiclone 鍼灸対照試験 (n = 96) (Huang and Zheng, 2015)。alpidem は抗不安薬として、eszopiclone は睡眠薬として使用された。

本研究に包括した研究の特徴を Table 1 にまとめた。研究のサンプルサイズは、21~96人の範囲であった。研究期間は1~10週間の範囲であった。全ての研究は成人患者が対象であった。2つの eszopiclone プラセボ対照試験が米国で実施され、製薬業界から後援を受けていた (Tek et al., 2014; Wamsley et al., 2013)。3つの研究が二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった (Minervini et al., 1990; Tek et al., 2014; Wamsley et al., 2013)。2つの eszopiclone プラセボ対照試験 (Tek et al., 2014; Wamsley et al., 2013) の研究デザインは Cochrane risk of bias criteria に則って評価すると高品質であった (Supplementary Figure 2)。eszopiclone 鍼灸対照試験 (Huang and Zheng, 2015) は、オープンラベル試験であり、選択バイアスと症例減少バイアスに関する詳細な情報はなかった。

2. メタ解析の結果

我々は、メタ解析にプラセボ対照試験を包括した (Minervini et al., 1990; Tek et al., 2014; Wamsley et al., 2013)。alpidem 研究は、睡眠関連評価項目 (総睡眠時間、中途覚醒時間の改善) 以外のすべての評価項目においてメタ解析に包括された (Minervini et al., 1990)。メタ解析は、プールされた Z 薬群とプラセボ群の結果に有意差がなかったことを示した (Table 2)。

3. 個々の研究に関する系統的レビュー

Minervini et al., 1990

Minervini らは、統合失調症患者を対象として alpidem 単独療法群とプラセボ単独療法群を比較した4週間の二重盲検無作為化プラセボ対照試験を実施した。Alpidem 群は BPRS total score、visual analog scale for anxiety、Hamilton Anxiety Rating Scale insomnia score をプラセボ群に比べより改善した。すべての患者が試験を完了した。重篤な有害事象と鎮静作用を認める患者はいなかった。

Tek et al., 2014

Tek らは、統合失調症患者を対象として eszopiclone の抗精神病薬増強療法群とプラセボの抗精神病薬増強療法群を比較した10週間の二重盲検無作為化プラセボ対照試験を実施した。Eszopiclone 群は Insomnia Severity Index score をプラセボ群と比べより改善した。しかし、群間の PANSS scores と他の睡眠関連評価項目の改善に有意差は認めなかった。eszopiclone 群では6人 (31.6%)、プラセボ群では3人 (17.6%) が試験を完了しなかった。両方の治療群における最も一般的な有害事象は鎮静作用であった (eszopiclone 群 = 42.1%、プラセボ群 = 41.2%)。

Wamsley et al., 2013

Wamsley らは、統合失調症患者を対象として eszopiclone の抗精神病薬増強療法群とプラセボの抗精神病薬増強療法群を比較する1週間の二重盲検無作為化プラセボ対照試験を実施した。この試験は精神症状の改善を評価していない。群間の睡眠関連評価項目に有意差はなかった。すべての患者が試験を完了した。個々の有害事象の出現頻度は報告されていない。

Huang and Zheng, 2015

Huang らは、統合失調症患者を対象として eszopiclone の抗精神病薬増強療法群と鍼灸の抗精神病薬増強療法群を比較した8週間のオープンラベル無作為試験を実施した。群間で PANSS score と Pittsburgh Sleep Quality Index score

の改善に有意差はなかった。eszopiclone 群の患者 2 人 (4.2%) と鍼灸群の患者 1 人 (2.1%) は、この試験を完了しなかった。個々の有害事象の出現頻度は報告されていない。

D . 考察

本研究は、統合失調症患者を対象とし、Z 薬とプラセボの有用性を比較した初めての包括的な系統的レビューとメタ解析であるが、包括した研究の数や患者数は少なく、研究期間も短かった。我々のメタ解析の結果から、有効性、安全性、忍容性において Z 薬群とプラセボ群の間で有意差を示さなかった (table 2)。しかしながら、包括した研究において 1 つの eszopiclone に関する研究は Insomnia Severity Index scores の改善において eszopiclone 群がプラセボ群より優れていることを示した (Tek et al., 2014)。Minervini の研究によれば、alpidem 群は統合失調症の全体の症状を改善する点でプラセボ群よりも優れていた (Minervini et al., 1990)。これらのエビデンスより、eszopiclone は統合失調症患者の睡眠障害治療に有用である可能性があるが、Z 薬の使用に警告する他の臨床研究もある。我々のメタ解析では、統合失調症患者に対する鎮静のリスクは Z 薬とプラセボで同程度であることを示しているが、ベンゾジアゼピン系薬および Z 薬の両方とも、誤使用の可能性、眠気、感情鈍麻、急性認知機能障害 (Lader, 2011; Stranks and Crowe, 2014)、依存と離脱症状のリスクの上昇 (Kapil et al., 2014; Rudolph and Knoflach, 2011) を有していると報告されている。さらに、長時間作用型ベンゾジアゼピン系薬と抗精神病薬との組み合わせは、統合失調症患者の死亡率の増加と関連することが報告されている (Hasan et al., 2012)。また、メタ解析に包括された研究の研究期間が短かったため、統合失調症患者における睡眠障害などの症状に対して長期的な影響があるかどうかは不明である。これらのエビデンスより、統合失調症治療における Z 薬の使用は短期間にすべきである。

本研究にはいくつかの限界がある。第 1 に、この研究に含まれる研究および患者の数が少ないことである。しかしながら、メタ解析による統計学的検出力は、個々の研究結果よりも高いはずである。第 2 に、症状の重症度、包含基準、人種および民族性といった患者の特徴は研究ごとで異なるため、系統的レビューおよびメタ解析を実施しデータを統合する際に異質性を生じる可能性がある。第 3 に、評価されたすべての研究は研究

期間が短かったため、Z 薬が睡眠障害を含む統合失調症患者における種々の症状に対して長期的効果を及ぼすかどうかは不明である。第 4 に、ファンネルプロットはメタ解析に 10 以上の研究が含まれる場合にのみ使用されるため、潜在的な出版バイアスの可能性を探るためのファンネルプロットは利用できなかった。第 5 に、例えば死亡率 (Weich et al., 2014)、姿勢の不安定性、大腿骨近位部骨折、転倒リスクの増加 (Allain et al., 2005)、自動車事故 (Gunja, 2013) といった有害事象に関して、ベンゾジアゼピンと Z 薬の両方が、成人若年者に比べて高齢者において有害である可能性がある。しかしながら、本研究のメタ解析に含まれる患者は高齢者ではなかった。したがって、本研究は、高齢の統合失調症患者における睡眠障害の治療に Z 薬の使用を推奨しない。最後に、zolpidem、zopiclone、または zaleplon に関する研究はなかった。

E . 結論

本研究によれば、研究の数と患者の数は少なかったが、Z 薬は統合失調症患者の治療に有用ではないであろう。しかし、1 件の研究では、睡眠障害の改善において eszopiclone がプラセボより優れていると報告されていた。この研究は、統合失調症の治療における Z 薬の使用の有効性は示さなかったが、短期間の eszopiclone の使用は、これらの患者の慢性睡眠障害を治療においては許容可能な方法であることを示した。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. **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*. 2018 in press
2. **Kishi T**, Ikuta T, Matsuda Y, Iwata N. Response to the letter from Dr. Veerman and colleagues. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Dec;234(23-24):3537-3538.

3. Nomura I, Kishi T, Ikuta T, Iwata N. Statin add-on therapy in the antipsychotic treatment of schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2017 Nov 11;260:41-47.
4. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017 in press
5. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017 in press
6. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Matsunaga S, Oya K, Iwata N. Comparative Efficacy and Safety of Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: a Network Meta-analysis in a Japanese Population. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017 in press
7. 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.
8. Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. Memantine add-on to antipsychotic treatment for residual negative and cognitive symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychopharmacology* 2017 in press
9. Kishi T, Short-term adjunct of topiramate to antipsychotics in schizophrenia improves the psychopathology and has weight maintenance. *Evid Based Mental Health Month* 2017 May;20(2):61.
10. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. A meta-analysis of memantine for depression. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(1):113-121.

2. 学会発表

なし

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

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

引用文献

- Allain, H., Bentue-Ferrer, D., Polard, E., Akwa, Y., Patat, A., 2005. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly: a comparative review. *Drugs Aging* 22 (9), 749-765.
- Cohn, L.D., Becker, B.J., 2003. How meta-analysis increases statistical power. *Psychol Methods* 8 (3), 243-253.
- DerSimonian, R., Laird, N., 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7 (3), 177-188.
- Gunja, N., 2013. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol* 9 (2), 163-171.
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W.F., Thibaut, F., Moller, H.J., World Federation of Societies of Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for, S., 2012. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 13 (5), 318-378.

- Higgins, J., Green, S., 2011. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 The Cochrane Collaboration www.cochrane-handbook.org.
- Huang, Y., Zheng, Y., 2015. [Sleep disorder of schizophrenia treated with shallow needling: a randomized controlled trial]. *Zhongguo Zhen Jiu* 35 (9), 869-873.
- Hung, C.C., Liao, C.C., Wu, P.L., Lee, S.D., Lane, H.Y., 2014. Metabolic Abnormality and Sleep Disturbance are Associated with Clinical Severity of Patients with Schizophrenia. *Biomedicine (Taipei)* 4, 6.
- Kapil, V., Green, J.L., Le Lait, C., Wood, D.M., Dargan, P.I., 2014. Misuse of benzodiazepines and Z-drugs in the UK. *Br J Psychiatry* 205 (5), 407-408.
- Kay, S.R., Opler, L.A., Lindenmayer, J.P., 1989. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry Suppl*(7), 59-67.
- Kishi, T., Matsunaga, S., Iwata, N., 2015. Suvorexant for Primary Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *PLoS One* 10 (8), e0136910.
- Kuriyama, A., Honda, M., Hayashino, Y., 2014. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 15 (4), 385-392.
- Lader, M., 2011. Benzodiazepines revisited-- will we ever learn? *Addiction* 106 (12), 2086-2109.
- Minervini, M.G., Priore, P., Farolfi, A., Cesana, B., Morselli, P.L., 1990. Double blind, controlled study of the efficacy and safety of alpidem in the treatment of anxiety in schizophrenic in-patients. *Pharmacopsychiatry* 23 (2), 102-106.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., Group, P., 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 339, b2535.
- NICE, 2014. Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014, Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014, London.
- Overall, J.E., Gorham, D.R., 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep* 10, 799-812.
- Palmese, L.B., DeGeorge, P.C., Ratliff, J.C., Srihari, V.H., Wexler, B.E., Krystal, A.D., Tek, C., 2011. Insomnia is frequent in schizophrenia and associated with night eating and obesity. *Schizophr Res* 133 (1-3), 238-243.
- Rapoport, M.J., Lanctot, K.L., Streiner, D.L., Bedard, M., Vingilis, E., Murray, B., Schaffer, A., Shulman, K.I., Herrmann, N., 2009. Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 70 (5), 663-673.
- Ritsner, M., Kurs, R., Ponizovsky, A., Hadjez, J., 2004. Perceived quality of life in schizophrenia: relationships to sleep quality. *Qual Life Res* 13 (4), 783-791.
- Ritsner, M., Modai, I., Ponizovsky, A., 2002. Assessing psychological distress in psychiatric patients: validation of the Talbieh Brief Distress Inventory. *Compr Psychiatry* 43 (3), 229-234.
- Rudolph, U., Knoflach, F., 2011. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov* 10 (9), 685-697.
- Saarelainen, L., Tolppanen, A.M., Koponen, M., Tanskanen, A., Sund, R., Tiihonen, J., Hartikainen, S., Taipale, H., 2017. Risk of Hip Fracture in Benzodiazepine Users With and Without Alzheimer Disease. *J Am Med Dir Assoc* 18 (1), 87 e15-87 e21.
- Stranks, E.K., Crowe, S.F., 2014. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 36 (7), 691-700.
- Tek, C., Palmese, L.B., Krystal, A.D., Srihari, V.H., DeGeorge, P.C., Reutenauer, E.L., Guloksuz, S., 2014. The impact of eszopiclone on sleep and

- cognition in patients with schizophrenia and insomnia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 160 (1-3), 180-185.
- Trauer, J.M., Qian, M.Y., Doyle, J.S., Rajaratnam, S.M., Cunnington, D., 2015. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 163 (3), 191-204.
- Wamsley, E.J., Shinn, A.K., Tucker, M.A., Ono, K.E., McKinley, S.K., Ely, A.V., Goff, D.C., Stickgold, R., Manoach, D.S., 2013. The effects of eszopiclone on sleep spindles and memory consolidation in schizophrenia: a randomized placebo-controlled trial. *Sleep* 36 (9), 1369-1376.
- Weich, S., Pearce, H.L., Croft, P., Singh, S., Crome, I., Bashford, J., Frisher, M., 2014. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 348, g1996.
- Woolcott, J.C., Richardson, K.J., Wiens, M.O., Patel, B., Marin, J., Khan, K.M., Marra, C.A., 2009. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 169 (21), 1952-1960.

Table 1. Characteristics of included randomized controlled trials and single-arm studies

| (1) Study (total n), (2) Trial duration, (3) Trial design, (4) Country, (5) Sponsorship | (1) Patients (diagnosis), (2) Inclusion criteria | Treatment (antipsychotic) | Age [range] (years old) | Male (%) | Race | Severity of psychiatric symptoms at baseline | Severity of insomnia at baseline | Efficacy for psychiatric symptoms | Efficacy for insomnia symptoms |
|---|---|---|-------------------------|----------|--------------|--|---|--|--|
| ALP versus PLA | | | | | | | | | |
| (1) <u>Minervini</u> 1990 (n=66), (2) 4 wk (including 1 wk PLA run-in phase), (3) DBRPCT, (4) Italy, (5) non industry | (1) <u>schizophrenia</u> (NR). (2) Anxious chronic inpatients with controlled psychotic symptoms in remission and not receiving any antipsychotic. | ALP 100mg <u>b.i.d.</u> or <u>t.i.d.</u> (none) | NR, [28-65] | 0 | NR | HAMA= 30.4±5.6, BPRS-T = 67.6±9.2, VAS for anxiety=32.0±12.4 | NR | BPRS-T: ALP>PLA, VAS for anxiety: ALP>PLA | HAMA insomnia: ALP>PLA |
| | | PLA (none) | NR, [28-65] | 0 | NR | HAMA= 32.3±6.7, BPRS-T = 67.0±9.8, VAS for anxiety=26.7±14.2 | NR | | |
| ESC versus PLA | | | | | | | | | |
| (1) <u>Tek</u> 2014 (n=39), (2) 10 wk (including 2 wk PLA run-in phase), (3) DBRPCT, (4) USA, (5) industry | (1) SZ or SA (DSM-IV, SCID). (2) Outpatients with insomnia (self-reported sleep difficulties ≥ 2/wk in the preceding 1 mon and ISI ≥ 10). Patient were symptomatically stable (≥ 2 mon) prior to the study with a stable dose of antipsychotic for ≥ 1 mon, and no changes in antipsychotic within ≥ 2 mon. | ESZ3 (FGA) use=21.0%, CHL <u>eq</u> =536.38±390.26) | 45.7±7.4, [18-64] | 52.6 | NR | PANSS-T=59.2±13.5, PANSS-P=14.8±3.9, PANSS-N=14.5±4.5, PANSS-G=29.4±6.9 CDSS=6.6+/-5.4 | ISI=17.5±4.5, SL=39.9±37.6, TST=378.3±143.8, WASO=53.4±65.2 | PANSS-T: ESC=PLA, CDSS: ESC=PLA | ISI: ESC>PLA, SL: ESC=PLA, TST: ESC=PLA, WASO: ESC=PLA |
| | | PLA (FGA) use=17.6%, CHL <u>eq</u> =780.29±579.63) | 47.5±10.2, [18-64] | 47.1 | NR | PANSS-T=64.4±11.4, PANSS-P=17.8±4.6, PANSS-N=15.3±4.1, PANSS-G=31.4±5.8 CDSS=5.3±3.7 | ISI=15.5±3.5, SL=47.7±48.9, TST=367.3±135.7, WASO=48.9±34.6 | | |
| ESC versus shallow needling | | | | | | | | | |
| (1) <u>Huang</u> 2015 (n=96), (2) 6 wk (3) OLRT, (4) China, (5) non industry | (1) SZ, (CCMD-10). (2) Sleep disturbance ≥ 3 nights/wk for ≥ 1 mon prior to study entry | ESZ3 (PAL6mg) | 41+/-12, [NR] | 50.0% | 100% Chinese | PANSS-T=85.34±13.92 | PSQI-T=13.95±2.03 | PANSS-T: ESC= shallow needling | PSQI-T: ESC= shallow needling |
| | | shallow needling: once a day, 5 times/wk (PAL6mg) | 41+/-13, [NR] | 52.1% | 100% Chinese | PANSS-T=85.67±14.75 | PSQI-T=13.80±2.01 | | |

Table 1. Study, patient and treatment characteristics of included randomized controlled trials

ALP: alpidem, BPRS-T: Brief Psychiatric Rating Scale total score, CCMD-10: Chinese classification of mental disorders, DBRPCT: double blind, randomized, placebo-controlled trial, DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, ESZ: eszopiclone, HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale, ISI: Insomnia Severity Index, mo: month, NR: not report, OLRT: open label, randomized trial, PANSS-T(P.N.G): Positive and Negative Syndrome Scale total score (positive, negative, general subscale score), PLA: placebo, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, SCID: Structured Clinical Interview for DSM, SL (minutes): sleep latency, TST (minutes): total sleep time, WASO (minutes): wake after sleep onset, wk: week

Table 2. The results of meta-analysis

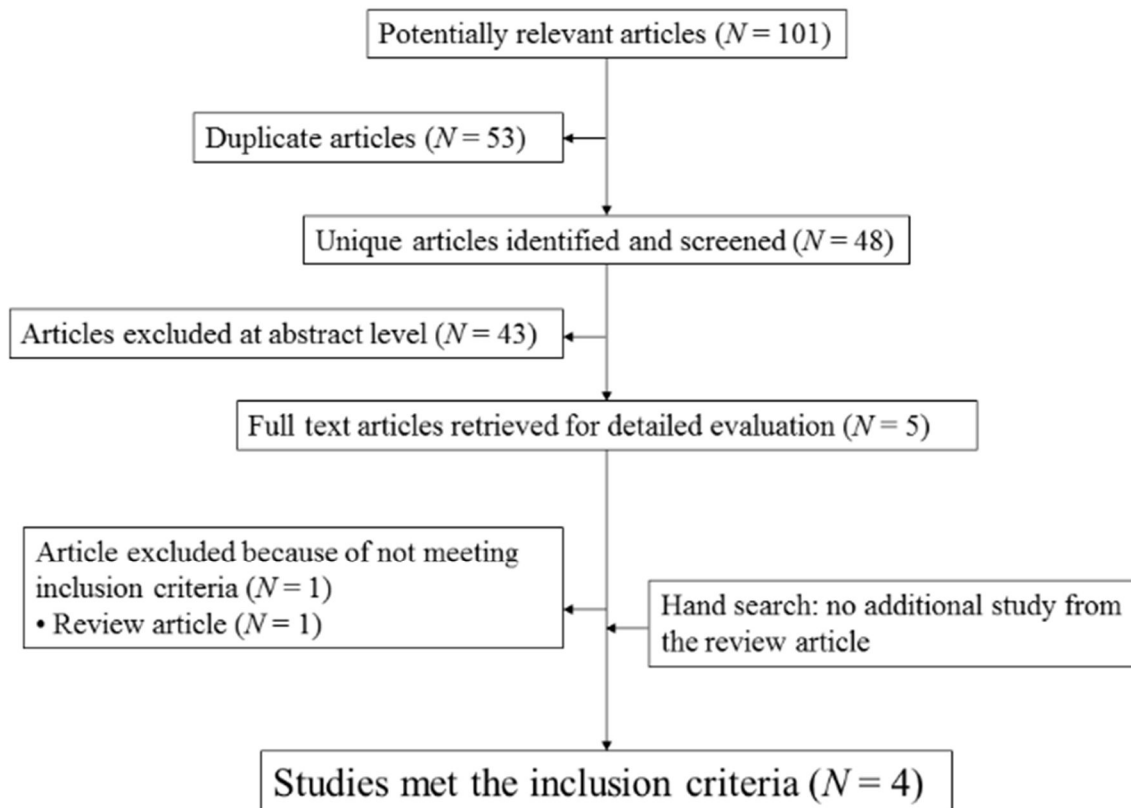
| Efficacy | | | | | | |
|---------------------------------------|---|-----|-------|---------------|------|----------------|
| Overall schizophrenia symptom | N | n | SMD | 95% CI | p | I ² |
| Pooled Z drugs | 2 | 102 | -0.92 | -2.42 to 0.58 | 0.23 | 92% |
| | | | | | | |
| Total sleep time | N | n | SMD | 95% CI | p | I ² |
| Pooled Z drugs | 2 | 57 | -0.04 | -0.56 to 0.48 | 0.87 | 0% |
| | | | | | | |
| Wake after sleep onset | N | n | SMD | 95% CI | p | I ² |
| Pooled Z drugs | 2 | 57 | 0.05 | -0.51 to 0.61 | 0.86 | 10% |
| | | | | | | |
| Safety/acceptability | | | | | | |
| All-cause discontinuation* | N | n | RR | 95% CI | p | I ² |
| Pooled Z drugs | 3 | 123 | 1.79 | 0.53-6.07 | 0.35 | not applicable |
| | | | | | | |
| Discontinuation due to adverse events | N | n | RR | 95% CI | p | I ² |
| Pooled Z drugs | 3 | 123 | 1.79 | 0.18-18.02 | 0.62 | not applicable |
| | | | | | | |
| At least one adverse event | N | n | RR | 95% CI | p | I ² |
| Pooled Z drugs | 2 | 102 | 1.16 | 0.70-1.91 | 0.57 | 6% |
| | | | | | | |
| Sedation | N | n | RR | 95% CI | p | I ² |
| Pooled Z drugs | 2 | 102 | 1.02 | 0.47-2.22 | 0.96 | not applicable |

Table 2. The results of meta-analysis

95% CI: 95% confidence interval, N: number of comparisons, n: number of patients, RR: risk ratio, SMD: standardized mean difference

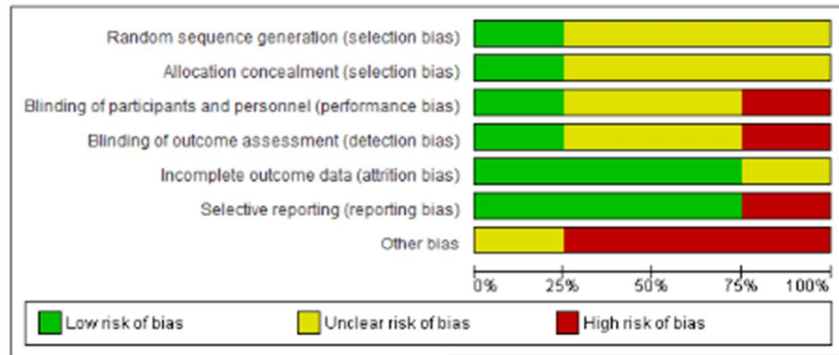
*primary outcome

Supplementary Figure 1. The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Flow Diagram



Supplementary Figure 2. Risk of bias assessment

Risk of bias graph



Risk of bias summary

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Huang 2015 | ? | ? | + | + | ? | + | + |
| Minervini 1990 | ? | ? | + | ? | + | + | ? |
| Tek 2014 | + | + | ? | ? | + | + | + |
| Wamsley 2013 | ? | ? | ? | + | + | + | + |

向精神薬の適正処方、減薬基準、減薬方法などに関するエビデンスの抽出方法の策定

研究分担者 渡辺 範雄 京都大学大学院医学研究科 健康増進・行動学分野 准教授

研究要旨

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。

本分担研究では、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の指針を検討した

まず、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。

A. 研究目的

本補助金研究班全体では、向精神薬(抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬、気分安定薬、精神刺激薬等)が高用量・多剤使用、または長期漫然と投与されるのを避けるため、これら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のが目標である。

このガイドラインや応用指針を作成するためには、臨床的慣例やエキスパートの経験に重きを置いて策定するのではなく、国内外のよくデザインされた臨床研究の結果を収集し、またより現時点で妥当性の高い方法で研究の質を評価したうえでそれに応じた重み付けを行って解釈する必要がある。また、臨床研究では資金・人的資源やエフォートの関係から、どうしてもサンプルサイ

ズが小さく偶然誤差の影響を受けてしまうため、決定的結論に至らないものも多い。そのような場合、異質性に留意しながらメタアナリシス等の統計学的方法を用いて量的統合を行うことで、個々の研究の偶然誤差を克服できる場合がある。そのため、量的統合を含み、かつ再現性かつ透明性を担保した系統的レビューを行うことが必要である。

ただし、系統的レビュー・メタアナリシスでは定式化された研究疑問に対して回答を与えることはできるものの、それだけではガイドラインの推奨には至らない。例えばある治療に関して治療対象者に推奨するためには、その治療によってもたらされる益のアウトカムが害のアウトカムを上回らなければいけない。いうまでもなく、向精神薬には症状緩和という益作用だけではなく、代

謝系・循環器系・神経学的有害事象や耐性・依存等の有害事象があり、両方のアウトカムを同時に勘案しないと推奨には至らない。

また精神科疾患の臨床研究には特有の問題点がある。有害事象には、認知機能低下のように長期追跡して初めて明らかになるものや、転倒・大腿骨頸部骨折のように因果関係の特定が難しくまた頻度が低く無作為割り付け対照試験では把握が難しいアウトカムがある。さらに、アウトカムは精神症状の重症度や、治療反応・寛解・再燃・再発の定義は、質問紙や重症度評価表などのソフトアウトカムで定義されるため、測定の問題からある一つの研究内だけではなく研究間の異質性も高いことが容易に予想される。

本研究のガイドライン作成では、向精神薬の種類・また精神疾患のカテゴリーを超えてこれらの問題を最小化し、統一した方法で系統的レビューを行う必要がある。本分担研究では、これらの問題を同定し、それに対する方法論を確立し、各向精神薬に関する系統的レビュー・ガイドライン作成の際の基礎確立することを目的とする。

B．研究方法

本分担研究では、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、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。まず、各国の向精神薬適正化のためのガイドラインを見て問題抽出を行い、次に下記の精神疾患のみならず広くヘルス・ケアの系統的レビューを行う際の標準となっている下記の2つの資料をもとに、本研究での方法論的指針をまとめた。

1．Cochrane Handbook of Systematic reviews

コクラン共同計画がまとめている、主に無作為割り付け対照試験を集積して系統的レビュー・メタアナリシスを行うためのガイドライン。方法論的進歩があるたびに不定期に改訂され、進化している。本ガイドラインを利用して、コクラン・レビューチームと著者らによって作成されるコクラン・レビューは、世界中のガイドラインに影響を与えている。

2．GRADE ハンドブック

GRADE システムはコクラン共同計画の方法論からさらに発展して作成され、系統的レビューの結果からガイドライン等で用いられる具体的推奨に至るまでの再現性・妥当性・透明性を担保するための指針として作成された。近年では、各国のガイドライン作成に用いられ、やはり標準的方法論となっている。

3．Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017

Minds は厚生労働省による委託を受けて日本医療機能評価機構が運営する事業で、日本で作成されたガイドラインを収集し、またガイドライン作成のためのマニュアル作成や講習会を行っている。Minds はコクランやGRADE のやり方を踏襲している部分が非常に多く、わが国での進め方の参考になる。

本研究では、これらの資料をもとに向精神薬のガイドラインを作成する上での問題点を勘案して、本研究班全体の方法論と統一指針を作成した。

C．研究結果

1．スコープ作成

再現性・透明性を担保したうえで、真に必要とされる研究疑問を設定するため、複数のエキスパートによる各向精神薬のグループで、系統的レビュー作成のためのスコープ作成をまずは行うことを定めた。スコープの内容・意義は下記のとおりである。

- A) 疾患トピックの基本的特徴をまとめる
- B) 今回カバーする臨床課題・範囲・臨床疑問 (clinical question: CQ)を作成する (狭義のスコープ)
- C) 系統的レビューの計画を記載
- D) 推奨作成・公開方法の方法を述べる

CQの構成要素は、今や世界標準となっているPICO形式でまとめることとした。PICOは下記である。

P: population (対象者)

I: intervention (介入)

C: comparison (比較)

O: outcomes (アウトカム)

アウトカムに関しては、下記とした。

- a) 益と害の両方のアウトカムを列記する
- b) 検査値等ではなく、患者にとって重要な臨床アウトカムを取り上げる
- c) アウトカムの重要性を9段階評価し、複数で投票することで合意形成する：1-3: 重要でない、4-6: 重要、7-9: 重大
- d) 重大、次いで重要なものを最大7項目選択益と害の両方のアウトカムを盛り込む

またCQは広すぎると包括的になるが異質性が增大するため結論が出にくくなり、レビュー作成の労力も増える。逆に狭すぎると一部の対象者にしか役に立たない限定的なものになるため、各向精神薬のグループのスコープは統括委員会で第三者的視点から客観的に再吟味することとした。

2. 文献検索

系統的レビューを行う際には、言語や出版年・出版国の制約を用いず網羅的検索を行い、世界中で行われたすべての臨床研究を収集しないと、出版バイアスの影響で治療介入の過大評価につながる事が知られている。そのため、本研究では感度を最大限に上昇した網羅的検索を行うため、検索戦略を下記とした。

- a) 文献データベースは、PubMedだけではなく、最低でもMedline、EMBASE、CENTRALの3つを用いる。また研究登録レジストリーも検索して、将来のアップデートに備える。
- b) 言語・出版年・出版国等で制限を入れない。
- c) 検索式は、出版バイアスの影響を最低限にするため、先述のPIC04要素の全部は使わず、PIだけとする。
- d) これのPIには類義語やシソーラスを用いて該当論文を最大限に収集できることを目指す
- e) PubMed等のインデックスを用いて無作為割り付け対照試験を同定するのではなく、コクランで準備された専用のフィルターを用いる。例えば、PubMedでのフィルターは下記である。

```
#1 randomized controlled trial [pt]
#2 controlled clinical trial [pt]
#3 randomized [tiab]
#4 placebo [tiab]
#5 drug therapy [sh]
#6 randomly [tiab]
#7 trial [tiab]
```

```
#8 groups [tiab]
#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
OR #8
#10 animals [mh] NOT humans [mh]
#11 #9 NOT #10
もしこの検索式で、登録基準チェックが不可能な量の文献が同定された際には、やはりコクランで開発された高感度と高特異度を併せ持つ下記フィルターを利用する。
#1 randomized controlled trial [pt]
#2 ontrolled clinical trial [pt]
#3 randomized [tiab]
#4 placebo [tiab]
#5 clinical trials as topic [mesh: noexp]
#6 randomly [tiab]
#7 trial [ti]
#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9 animals [mh] NOT humans [mh]
#10 #8 NOT #9
```

3. 登録基準チェック・研究の質の同定

登録基準チェックは、タイトル・要約のみで判断する第一段階と、それを通過したものの全文をチェックする第二段階とに分ける。各段階は二人以上の独立した評価者が行い、不一致の場合はディスカッションにて決定する。質の評価はCochrane Risk of Bias toolを用いるが、現在第二版がコクラン側で開発中であるため、こちらが採用された場合には当研究班でもアップデートを検討する。

4. 統計解析

無作為割り付け対照試験が複数集積され、かつ臨床的視点から異質性が少なく量的統合が可能と判断された場合、RevMan等のソフトウェアを利用して量的統合を行う。

量的統合の際には、下記で行う。

- a) 臨床的重要性の評価と、わかりやすさを重視して、重症度評価は連続尺度だけではなく、再燃・再発などの二値アウトカムを連続尺度から計算して行う。
- b) 統合結果はオッズ比ではなくリスク比を用いて示す。これも解釈を容易にするためである
- c) 統合モデルは、固定効果モデルではなくラン

ダム効果モデルを用いる。本研究では研究間に一定以上の異質性が予想され、固定効果モデルでは信頼区間が不適切に狭くなり、結果の誤解につながる。

5. 解釈・推奨作成

GRADEの手法を用いる。具体的には下記である。

- a) アウトカムごとにエビデンスの質を4段階(High, Moderate, Low, Very low)で評価する。無作為割り付け対照試験だけで統合を行った場合には、highでスタートする。
- b) これには、研究デザインの限界点、データの不正確さ、結果の非一貫性、エビデンスの直接性欠如、出版バイアス等の程度を勘案して、上述のエビデンスの質を再評価する
- c) これに、全体のエビデンスの質、益と害のバランス、文化的に許容される患者の立場からの価値観・好み、コスト(費用, 身体的, 時間的)・資源を勘案して推奨の有無、強弱を決定する。特に本研究班では、わが国の医療事情にも明るく患者になりうる市民にも研究班に参画してもらい、推奨作成の参考とする。

D. 考察

上記、暫定的に系統的レビュー・推奨作成の統一指針を作成した。現在考えうる限りの最善のものになったとは考えられるが、次年度には実際の作業になるため、現場の問題点を解決しながらブラッシュアップすることが必要になることが予想される。

E. 結論

系統的レビュー・ガイドライン作成には、主観的偏りや利益相反の影響がなく、再現性・妥当性・透明性が高い方法論が必要である。本分担研究でこれを担うことで、より有用な向精神薬使用ガイドラインが作成されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

I. 論文発表

1. Watanabe N, Matsuoka Y, Kumachi M, Hamazaki K, Horikoshi M, Furukawa TA. Omega-3 fatty acids for a better mental state in working populations - Happy Nurse Project: A 52-week randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2018;102:72-80.
2. Jike M, Itani O, Watanabe N, Buysse DJ, Kaneita Y. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Med Rev*. 2018;39:25-36
3. Yamazaki H, So R, Matsuoka K, Kobayashi T, Shinzaki S, Matsuura M, Okabayashi S, Kataoka Y, Tsujimoto Y, Furukawa TA, Watanabe N. Certolizumab pegol for induction of remission in Crohn's disease: protocol. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018.
4. Nishizaki D, Ganeko R, Hoshino N, Hida K, Obama K, A Furukawa T, Sakai Y, Watanabe N. Roux-en-Y versus Billroth-I reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer: protocol. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018.
5. Furukawa TA, Horikoshi M, Fujita H, Tsujino N, Jinnin R, Kako Y, Ogawa S, Sato H, Kitagawa N, Shinagawa Y, Ikeda Y, Imai H, Tajika A, Ogawa Y, Akechi T, Yamada M, Shimodera S, Watanabe N, Inagaki M, Hasegawa A. Cognitive and Behavioral Skills Exercises Completed by Patients with Major Depression During Smartphone Cognitive Behavioral Therapy: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *JMIR Ment Health*. 2018;5(1):e4.

6. Tateno M, Jovanovic N, Beezhold J, Uehara-Aoyama K, Umene-Nakano W, Nakamae T, Uchida N, Hashimoto N, Kikuchi S, Wake Y, Fujisawa D, Ikari K, Otsuka K, Takahashi K, Okugawa G, Watanabe N, Shirasaka T, Kato TA. Suicidal ideation and burnout among psychiatric trainees in Japan. *Early Interv Psychiatry*. 2017.
7. Kusaka K, Shinohara K, Tada M, Watanabe N, Furukawa TA. Concerns About Selective Outcome Reporting. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):688.
8. 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. 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: 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; 11月1日, 2017; 鹿児島.
2. 渡辺 範雄. 精神療法の最適化. シンポジウム うつ病治療最適化. 第14回日本うつ病学会総会. 7月21日, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 |
|-------------------|----------------------|----------------|----------------------------------|----------|-----|------|----------|
| 三島和夫 | 睡眠薬の特徴と選択基準 | 三島和夫 | 不眠症治療のパラダイムシフト | 医薬ジャーナル社 | 東京 | 2017 | pp109-16 |
| 松本俊彦 | 講義05 アディクション（依存症） | 近藤直司、田中康雄、本田秀夫 | こころの医学入門 医療・保健・福祉・心理専門職をめざす人のために | 中央法規 | 東京 | 2017 | pp.51-61 |
| 近藤真前、 <u>渡辺範雄</u> | 不眠症患者のライフスタイルと睡眠衛生教育 | 三島和夫 | 不眠症治療のパラダイムシフト | 医薬ジャーナル社 | 東京 | 2017 | |

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 |
|---|--|---------------------|--------|-----------|--------|
| 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 |
| 三島 和夫 | 不眠症の薬物療法 | 医薬ジャーナル | 53 | 63-9 | 2017 |
| 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 | 2017/8 |
| 松本 俊彦 | 診療報酬減算や保険給付からの除外「懲罰」偏重で、難しい向精神薬の多剤処方抑制 | 公明 | 143 | 36-41 | 2017 |
| Okada M, Kitamura S, Iwadare Y, Tachimori H, Kamei Y, Higuchi S, <u>Mishima K</u> | Reliability and validity of a brief sleep questionnaire for children in Japan. | J Physiol Anthropol | 36 (1) | 35 | 2017 |

| | | | | | |
|--|---|---|----------|----------|------|
| Fujino H, Sumiyoshi C, Yasuda Y, (23), <u>Hashimoto R</u> , | Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: a multi-center study. | Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: a multi-center study. | 71(5) | 294-300 | 2017 |
| Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Iwase M, Kasai K, <u>Hashimoto R</u> . | Eye movement as a biomarker of schizophrenia: Using an integrated eye movement score. | Psychiatry Clin Neurosci | 71(2) | 104-114, | 2017 |
| <u>Kishi T</u> , 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 | In press | 2018 |
| <u>Kishi T</u> , Inada K, Matsui Y, Iwata N | Z-drug for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. | Psychiatry Res | 17;256 | 365-370 | 2017 |
| Itani O, Jike M, <u>Watanabe N</u> , Kaneita Y | Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression | Sleep Med | 32 | 246-256 | 2017 |