

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30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三島 和夫

平成31（2019）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	-----	33
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	-----	39
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	-----	53
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	-----	59
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	-----	63
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	-----	71
7 . ADHD治療薬の適正処方、減薬基準、減薬方法などに関するエビデンス 岡田 俊	-----	93

III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	99
----------------------	-------	----



## 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

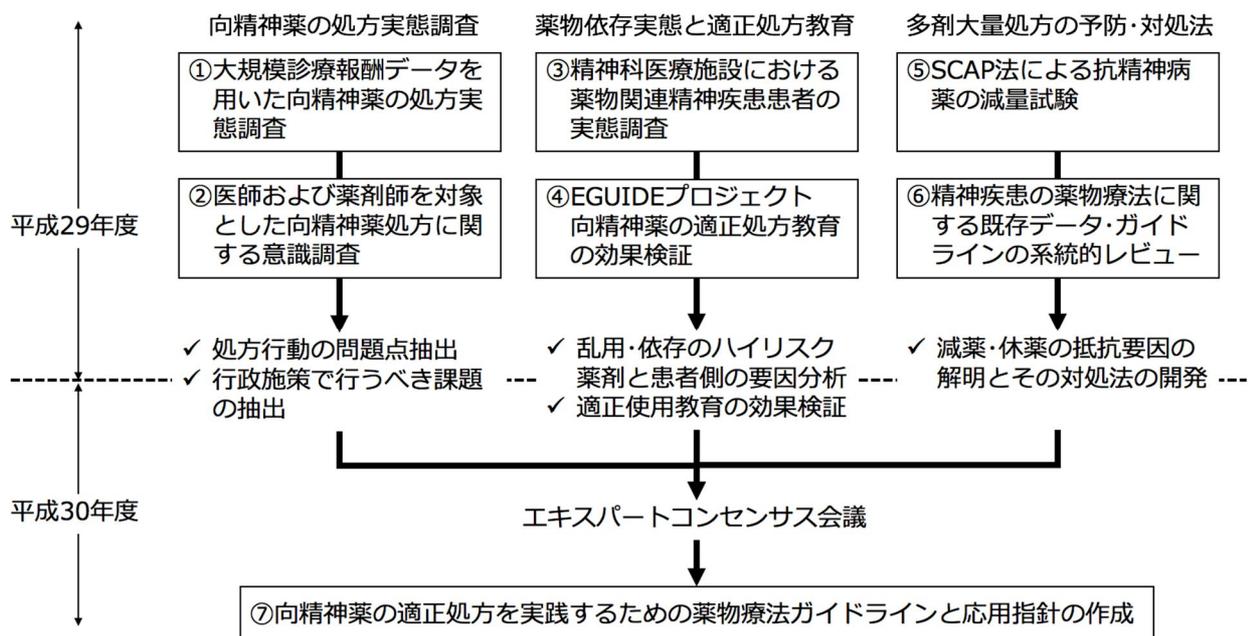
研究代表者 三島和夫 秋田大学大学院医学系研究科精神科学講座 教授  
 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 客員研究員

### 研究要旨

本研究班では、1) 国内の6種の向精神薬(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)の処方実態とその臨床的問題点を明らかにし、2) 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て政策提言を行い、3) 専門家によるコンセンサスメETINGを通じて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した。

目的を達成するため以下の課題に取り組んだ。各分担研究班は関連領域の研究協力者を募り学際的に研究を進め、定期的に班会議を開催し、相互に連携してデータの分析と解釈を行った。

- 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
- 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
- 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研究
- 4) EGUIDEプロジェクトと連動した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
- 5) 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
- 6) 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



## 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 )

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 )

橋本亮太( 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神疾患病態研究部 )

稲田 健 ( 東京女子医科大学医学部 精神医学講座 )

岸 太郎 ( 藤田医科大学医学部 精神神経科学 )

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 )

岡田 俊 ( 名古屋大学医学部附属病院 親と子どもの心療科 )

## A . 研究目的

向精神薬 ( 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、本研究班では各分担研究者が個別の課題に取り組んだ。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した。具体的な研究課題は以下の通りである。

## B . 研究方法

各分担研究班は関連領域の研究協力をを募り学際的に研究を進めた。また、定期的に班会議を開催し、相互に連携してデータの分析と解釈を行う。

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 ( 研究分担者 : 三島和夫、山之内芳雄 )

2 ) 医師を対象とした向精神薬処方に関する意識調査 ( 三島和夫、分担研究者 )

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 )

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、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の ) 及びうつ病治療ガイドライン ( 日本うつ病学会 ) の講習によって向精神薬処方、理解度、診療の質指標 ( Quality Indicator: QI ) の向上が得られるか調査する。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。

5 ) 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、岡田俊 )

6 ) 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 ( 全職員 )

( 倫理面への配慮 )

全ての研究課題について、担当研究者の所属施設、ならびに調査実施施設の倫理委員会の承認を得て行っている。薬剤疫学データは連結不可能匿名化されたデータを用いた。

## B C D . 研究方法・結果・考察

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

本研究では、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 / 28 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った。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した。平成 29 年度に引き続き、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。抗うつ薬が処方された者は、大凡 200 万人であり、その中での 3 種類以上処方者の割合は平成 28 年 4 月の診療報酬前後で 1.8% から 0.8% へ減少した (  $\chi^2=7069.9$ ,  $p=0.000$  )。抗不安薬が処方された者は、大凡 400 万人であり、その中での 3 種類以上処方者の割合は平成 28 年 4 月の診療報酬前後で 0.5% から 0.4% へ減少した (  $\chi^2=290.8$ ,  $p=0.000$  )。睡眠薬が処方された者は、大凡 600 万人であり、その中での 3 種類以上処方者の割合は平成 28 年 4

月の診療報酬前後で1.9%から1.6%へ減少した( $\chi^2=886.1$ ,  $p=0.000$ )。最後に抗不安薬または睡眠薬のどちらかでもあるいは両方とも処方された者は、大凡800万人であった。28年度の診療報酬改定では規定はないが、その中での3種類以上処方者の割合は平成28年4月の診療報酬前後で7.0%から6.8%へ減少した( $\chi^2=114.2$ ,  $p=0.000$ )。

## 2) 医師を対象とした向精神薬処方に関する意識調査

本事業では、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た。

平成30年度は、精神科・心療内科の医師(319名; M/F=286/33)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、減薬方法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、向精神薬の使用頻度が高く経験値が高い精神科医・心療内科医でさえも、薬物療法の出口戦略に関する認識や知識に治療者間で大きな差異があり、ガイドラインの必要性が浮き彫りになった。調査結果の概要を巻末に掲載した(添付資料2)。

## 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

本研究では、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した。

「2018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」のデータベースから、睡眠薬・抗不安薬を主たる薬物とし、直近1年間の当該薬物乱用を呈した症例343例を抽出し、これを対象として設定した。一方、同じデータベースから、覚せい剤を主たる薬物とし、直近1年以内の当該薬物乱用を呈した症例452例、ならびに、市販薬を主たる薬物とし、直近1年以内の当該薬物乱用を呈した症例105例を抽出し、これらを対照群とした。この3群間で、人口動態学的データや生活背景、犯罪歴、薬物入手経路、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)を比較した。

睡眠薬・抗不安薬関連障害患者はその臨床的特徴において、覚せい剤関連障害患者とは様々な相違点がある一方で、市販薬関連障害患者とは共通

した部分が多いことが明らかにされた。そして、そのような相違点や共通点は、それぞれの乱用薬物が規制されている違法薬物であるか、あるいは治療目的での使用が許容されている医薬品であるか、さらにはその薬物が持つ薬理作用による違いが関係していると考えられた。また、睡眠薬・抗不安薬関連障害と市販薬関連障害の違いには、前者は精神障害による心理的苦痛に対する医学的治療の過程で生じるのに対し、後者では若年であるゆえに医療にアクセスできないまま、手近な市販薬で対処する結果生じることが考えられた。

睡眠薬・抗不安薬関連障害患者は、わが国の体表的な規制薬物である覚せい剤の関連障害患者とは様々な点で異なる臨床的特徴を持っている。その点では、むしろ市販薬の関連障害と共通した特徴を持っているが、患者の年代や発症プロセスなどの点で若干の差異がある。

## 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

本研究では、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した。

大学病院を中心に、全国42大学131医療機関が参加している(平成31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29年度は75病院から2,894症例(統合失調症1,856例、うつ病1,038例)のデータを収集し、主治医が受講者である割合は、それぞれ48.7%と56.0%であった。平成30年度処方調査は、現在、進行中である。

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% 53%)、抗不安薬・睡眠薬(ベンゾジアゼピン含)処方なし(32% 36%)、

抗不安薬・睡眠薬（ベンゾジアゼピン含）処方量減少（25% 24%）、抗不安薬・睡眠薬（ベンゾジアゼピン含）種類数減少（19% 17%）、抗うつ薬処方なし（92% 92%）、気分安定薬・抗てんかん薬処方なし（63% 66%）、持効性注射剤の導入（4% 4%）、クロザピン治療（8%）、mECT治療（6% 6%）であった。診療の質指標（QI）は、2年間でほぼ変化がなかったため、講習によって理解度が向上してから、実際の治療行動に結びつくまでには時間がかかることが示唆された。

#### 5) 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

本研究では、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った。

平成30年度には、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。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、本研究班で使用する指針としてまとめた。次いで、指針をマニュアルとしてまとめ、各向精神薬班に使用してもらうことで、各班の系統的レビューや推奨作成の質の担保を計ると同時に、マニュアルの改訂を行った。また各班の作業過程に、コメントやアドバイスという形で支援を行った。系統的レビュー作成統一方法論については分担研究報告書を参照（渡辺範雄分担研究報告書）。

#### 6) 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

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80名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。システマ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、システマ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。設定したクリニカルクエスチョンおよび推奨は巻末の資料を参照（添付資料1）。

#### 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った。とりわけ、平成24年度～28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。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。向精神薬の適正使用ガイドラインの普及により多剤併用、高用量処方の主因である向精神薬の漫然長期処方に歯止めがかかり、精神科薬物療法の質の向上と均てん化を進める効果が期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ayabe N, Okajima I, Nakajima S, Inoue Y, Watanabe N, Yamadera W, Uchimura N, Tachimori H, Kamei Y, Mishima K. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for pharmacotherapy-resistant chronic insomnia: a multi-center randomized controlled trial in Japan. *Sleep Med.* 2018;50:105-112. doi:10.1016/j.sleep.2018.1005.1038. Epub 2018 Jun 1018.
- 2) Kishi T, Ikuta T, Matsui Y, Inada K, Matsuda Y, Mishima K, Iwata N. Effect of discontinuation v. maintenance of

- antipsychotic medication on relapse rates in patients with remitted/stable first-episode psychosis: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2018;18:1-8.
- 3) Okada M, Kitamura S, Iwaware Y, Tachimori H, Kamei Y, Higuchi S, Mishima K. Reliability and validity of a brief sleep questionnaire for children in Japan. *J Physiol Anthropol.* 2017;36:35. doi: 10.1186/s40101-40017-40151-40109.
  - 4) Okada M, Otaga M, Tsutsui T, Tachimori H, Kitamura S, Higuchi S, Mishima K. Association of sleep with emotional and behavioral problems among abused children and adolescents admitted to residential care facilities in Japan. *PLoS One.* 2018;13:e0198123. doi: 0198110.0191371/journal.pone.0198123. eCollection 0192018.
  - 5) Oya K, Sakuma K, Esumi S, Hashimoto Y, Hatano M, Matsuda Y, Matsui Y, Miyake N, Nomura I, Okuya M, Iwata N, Kato M, Hashimoto R, Mishima K, Watanabe N, Kishi T. Efficacy and safety of lithium and lamotrigine for the maintenance treatment of clinically stable patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials with an enrichment design. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2019;26:12056.
  - 6) 三島和夫. 睡眠を考える 睡眠薬の種類と正しい使い方. *日本成人病(生活習慣病)学会準機関誌 成人病と生活習慣病.* 2018;48:879-885.
  - 7) 三島和夫. 不眠治療の出口戦略を考える -睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドラインから-. *精神科.* 2018;33:57-63.
  - 8) 三島和夫. 睡眠障害の治療 -薬物療法を中心に. *臨床と研究.* 2018;95:6-14.
  - 9) 三島和夫. 睡眠薬の種類と正しい使い方. *精神科薬物療法の実践と治療哲学.* 2018;47:167-172.
  - 10) 三島和夫. 不眠症の薬物療法. *日本精神科病院協会雑誌.* 2018;37:12-17.
  - 11) 三島和夫. 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドラインの臨床的意義. *精神医学.* 2018;60:949-956.
  - 12) 三島和夫. 診療報酬改定の概要と睡眠薬と抗不安薬の処方にあらず影響. *精神科治療学.* 2019;34:285-291.
  - 13) 三島和夫. 日本における向精神薬の使用実態とその問題点. *ねむりとマネージメント.* 2019;6:5-9.
  - 14) 山之内芳雄: 多剤処方患者を引き継いだとき -投薬整理のコツ- *臨床精神医学* 47 増刊号: 47-51, 2018.12.28
  - 15) 山之内芳雄: 医療者と患者・家族が協働してくすりを減らす工夫. *こころの科学* 203 : 79-82, 2019.1.1
  - 16) Hamamura T, Suganuma S, Takano A, Matsumoto T, Shimoyama H: The Efficacy of a Web-Based Screening and Brief Intervention for Reducing Alcohol Consumption Among Japanese Problem Drinkers: Protocol for a Single-Blind Randomized Controlled Trial. *JMIR Res. Protoc.* 2018;7(5):e10650) doi:10.2196/10650
  - 17) Tanibuchi Y, Matsumoto T, Funada D, Shimane T: The influence of tightening regulations on patients with new psychoactive substance-related disorders in Japan. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2018 Oct 19. doi: 10.1002/npr2.12035.
  - 18) 引士絵美, 岡崎重人, 加藤隆, 山本大, 山崎明義, 松本俊彦: 治療共同体エンカウンター・グループの効果とその要因について. *日本アルコール薬物医学会雑誌* 53(2) : 83-94, 2018.
  - 19) 花岡晋平, 平田豊明, 谷淵由布子, 宋龍平, 合川勇三, 山崎信幸, 撰尚之, 加賀谷有行, 津久江亮太郎, 門脇亜理紗, 今井航平, 佐々木浩二, 松本俊彦: わが国の精神科救急医療施設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* 53(85) : 212-225, 2018.
  - 20) 松本俊彦: 嗜癮性障害. *最新精神医学* 23(2) : 121-129, 2018.
  - 21) 松本俊彦: 薬物依存症と対人関係. *精神科治療学* 33(4) : 435-440, 2018.
  - 22) 松本俊彦: 向精神薬乱用・依存を防ぐために精神科医と薬剤師にできること. *日本精神薬学会誌* 1(2) : 12-15, 2018.
  - 23) 松本俊彦: 最近の危険ドラッグ関連障害患者における臨床的特徴の変化: 全国の精神科医療施設における薬物関連障害の実態調査: 2012年と2014年の比較. *精神神経学雑誌* 120(5): 361-368, 2018.

- 24) 松本俊彦：ワークブックを使った認知行動療法的アプローチはどのようなものか教えてください。モダンフィジシャン 38(8)：844-846, 2018.
- 25) 松本俊彦：物質使用障害とトラウマ。臨床精神医学 47(7)：799-804, 2018.
- 26) 谷淵由布子, 大宮宗一郎, 松本陽一郎, 石田恵美, 松本俊彦：薬物事犯の精神科的治療。精神科治療学 33(8)：959-964, 2018.
- 27) 松本俊彦：睡眠薬は是か非か - Pros and Cons: Cons の立場から - 睡眠薬は精神科薬物療法における「悪貨」である。精神医学 60(9)：1019-1023, 2018.
- 28) 松本俊彦：人はなぜ依存症になるのか - 子どもの薬物乱用 - . 児童青年精神医学とその近接領域 59(3)：278-282, 2018.
- 29) 松本俊彦：「やりたい」「やってしまった」「やめられない」 - 薬物依存症の心理 - . ころの科学 202 特別企画：40-46, 2018.
- 30) 高野歩, 熊倉陽介, 松本俊彦：刑の一部執行猶予制度以降の薬物依存症地域支援の課題 - 保護観察対象者コホート調査と地域支援体制構築 Voice Bridge Project . 日本アルコール関連問題学会雑誌 20(1)：39-41, 2018.
- 31) 松本俊彦：特集 依存と嗜癖-その現状と課題- 人はなぜ依存症になるのか。精神科 33(6)：463-468, 2018.
- 32) 松本俊彦：なぜオピオイド鎮痛薬依存症に陥るのか～臨床の立場から～. ペインクリニック 39(12)：1570-1578, 2018.
- 33) 高野歩, 郡健太, 熊倉陽介, 佐瀬満雄, 松本俊彦：ハームリダクションの理念と実践。日本アルコール・薬物医学会雑誌 53(5)：151-170, 2018.
- 34) Hiroko Kotajima-Murakami, Ayumi Takano, Yasukazu Ogai, Shotaro Tsukamoto, Maki Murakami, Daisuke Funada, Yuko Tanibuchi, Hisateru Tachimori, Kazushi Maruo, Tsuyoshi Sasaki, Toshihiko Matsumoto, Kazutaka Ikeda. Study of effects of ifenprodil in patients with methamphetamine dependence: protocol for an exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neuropsychopharmacol Rep. 2019 (in press).
- 35) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kelly S, Jahanshad N, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, Hashimoto R. Role of frontal white matter and corpus callosum on social function in schizophrenia. Schizophr Res, 202:180-187, 2018
- 36) Morita K, Miura K, Fujimoto M, Shishido E, Shiino T, Takahashi J, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Hirano Y, Koshiyama D, Okada N, Ikeda M, Onitsuka T, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R. Abnormalities of eye movement are associated with work hours in schizophrenia. Schizophr Res, 202:420-422, 2018
- 37) Sumiyoshi C, Fujino H, Yamamori H, Kudo N, Azechi H, Fujimoto M, Yasuda Y, Ohi K, Sumiyoshi T, Hashimoto R. Predicting work outcome in patients with schizophrenia: Influence of IQ decline. Schizophr Res, 201:172-179, 2018
- 38) Kikuchi M, Miura K, Morita K, Yamamori H, Fujimoto M, Ikeda M, Yasuda Y, Nakaya A, Hashimoto R. Genome-wide Association Analysis of Eye Movement Dysfunction in Schizophrenia. Sci Rep, 8(1):12347, 2018
- 39) Kudo N, Yamamori H, Ishima T, Nemoto K, Yasuda Y, Fujimoto M, Azechi H, Niitsu T, Numata S, Ikeda M, Iyo M, Ohmori T, Fukunaga M, Watanabe Y, Hashimoto K, Hashimoto R. Plasma Levels of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (sTNFR2) Are Associated with Hippocampal Volume and Cognitive Performance in Patients with Schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol, 21(7): 631-639, 2018
- 40) 岡田 俊:成人のADHDの薬物療法のコツ、臨床精神医学、47 巻増号、183-186、2018.
- 41) 岡田 俊:注意欠如・多動症:病因と病態、最新医学 7:75-79, 2018.
- 42) 岡田 俊:最新知見にもとづき大人の発達障害を再考する、保健の科学 61:41-46, 2019.
- 43) 岡田 俊:こどもへの向精神薬の使い方、日本小児臨床薬理学会誌 30:79-84, 2018.
- 44) 岡田 俊:成人期 ADHD 総合病院精神医学 30:127-132, 2018.
- 45) 岡田 俊;AD/HDの病態、日本臨床 76:549-553, 2018.
- 46) Kishi T, Ikuta T, Matsui Y, Inada K, Matsuda Y, Mishima K, et al. Effect of discontinuation v. maintenance of

- antipsychotic medication on relapse rates in patients with remitted/stable first-episode psychosis: a meta-analysis. *Psychol Med* 2018; 1-8.
- 47) Kishi T, Ikuta T, Oya K, Matsunaga S, Matsuda Y, Iwata N. Anti-dementia Drugs for Psychopathology and Cognitive Impairment in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018.
- 48) Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. Combination Therapy of Serotonin Reuptake Inhibitors and Memantine for Obsessive- Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Alzheimers Dis* 2018, 64(1): 43-48.
- 49) Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Memantine treatment for Japanese patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018, 14: 2915-2922.
- 50) Kishi T, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Response to the letter from Dr. Kim and colleagues. *Psychiatry Res* 2018, 263: 291-292.
- 51) Kishi T, Oya K, Matsui Y, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, et al. Comparison of the efficacy and safety of 4 and 2 mg/day brexpiprazole for acute schizophrenia: a meta-analysis of double-blind, randomized placebo-controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018, 14: 2519-2530.
- 52) Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, et al. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2018, 17(10): 1053-1061.
- 53) Nguyen L, Kakeda S, Katsuki A, Sugimoto K, Otsuka Y, Ueda I, Kishi T, et al. Relationship between VEGF-related gene polymorphisms and brain morphology in treatment-naive patients with first-episode major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018.
- 54) Nomura I, Kishi T, Ikuta T, Iwata N. Statin add-on therapy in the antipsychotic treatment of schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2018, 260: 41-47.
- 55) Okuya M, Matsunaga S, Ikuta T, Kishi T, Iwata N. Efficacy, Acceptability, and Safety of Intravenous Immunoglobulin Administration for Mild-To-Moderate Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2018, 66(4): 1379-1387.
- 56) Sakuma K, Kishi T, Iwata N. Response to the Letter from Dr. Jacob Peedicayil. *Psychopharmacology (Berl)* 2018.
- 57) Sakuma K, Matsunaga S, Nomura I, Okuya M, Kishi T, Iwata N. Folic acid/methylfolate for the treatment of psychopathology in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2018, 235(8): 2303-2314.
- 58) Yoshimura R, Kishi T, Atake K, Katsuki A, Iwata N. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Plasma Catecholamine Metabolites in People with Major Depression: Preliminary Cross-Sectional Study. *Front Psychiatry* 2018, 9: 52.

#### 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

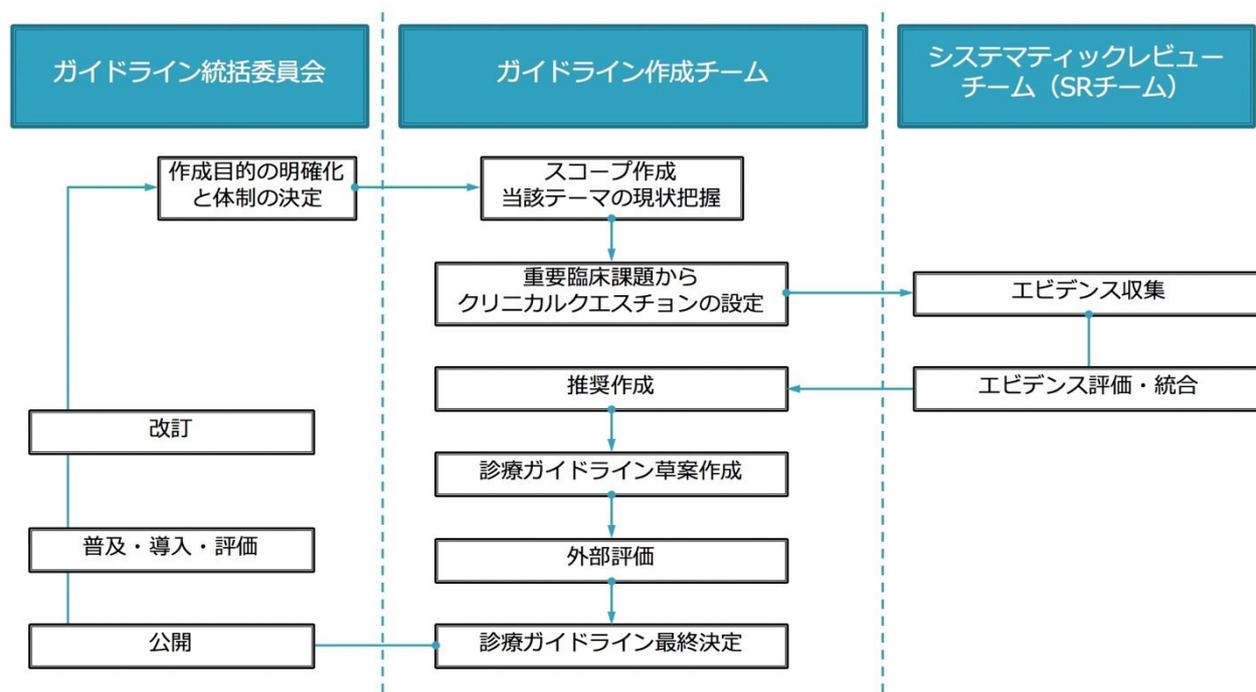
##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

添付資料 1：向精神薬の適正処方を実践するための出口戦略ガイドライン（仮称）



63名のレビューチームが6つの向精神薬チームに分かれ、Minds法に準じて、スコープ（クリニカルクエスチョン；CQ）の作成、検索式の作成と文献検索、スクリーニング、システマティックレビュー、メタ解析を実施した。最終的に9つのCQに対してレビューを完遂し、推奨を決定した。

### 抗精神病薬

CQ：通常用量を超える高用量の抗精神病薬で治療されている統合失調症患者に対して、抗精神病薬の減量は勧められるか？

推奨：通常用量（クロルプロマジン換算平均 600 mg/日）を超える高用量の抗精神病薬（クロルプロマジン換算平均約 1,700 mg/日）で治療されている統合失調症患者において、用量を減量することは維持することと比較して精神症状（B）、全ての理由による治療中断（B）、錐体外路症状（D）、自律神経系副作用（D）に関して有意な差を認めず、明らかな害も益もない（C）。しかし、薬剤コストなどを考慮すると、通常用量を超える高用量の抗精神病薬を継続している統合失調症患者においては、抗精神病薬の減量を弱く推奨する（2C）。ただし、減量が推奨される患者の特徴や最適な減量方法については不明である。

CQ：抗精神病薬多剤によって治療されている統合失調症患者において、抗精神病薬の単剤化は勧められるか？

推奨：抗精神病薬 2 剤併用によって治療されている統合失調症患者において、単剤化することは全ての理由による治療中断を増加させる（B）。精神症状（B）、錐体外路症状（C）、体重（C）、認知機能障害（C）に関しては有意な差を認めなかった。したがって、抗精神病薬 2 剤併用を継続している統合失調症患者においては、単剤化しないことを弱く推奨する（B）。

### 抗うつ薬

CQ：抗うつ薬治療にて寛解し安定している患者に対して抗うつ薬を中止は推奨できるのか再燃率は上がるのか？

推奨：抗うつ薬治療寛解後、同抗うつ薬を 1 年～1 年半程度継続することは、うつ病の再燃（B）と、全ての理由による治療中断率（B）を低下させる。抗うつ薬の継続は副作用による治療中断率を増加させない（B）ため、同抗うつ薬を継続することを強く推奨する 1（B）。

## 気分安定薬

CQ：リチウム単剤療法により臨床的に安定した成人双極性障害患者に対し、リチウムの継続は、その中止に比し、推奨できるか？

推奨：リチウム単剤治療で臨床的に安定した双極性障害患者に対して、リチウムの継続は全ての気分症状の再発・再燃率と全ての理由による治療中断率を低下させる（いずれもA）。また、副作用による治療中断率、全死亡率と自殺率に関しては、観察期間内におけるイベント発生率が稀であったため、リチウム群とプラセボ群との間の差を検討することが困難であった（いずれもD）。したがって、リチウム単剤治療で臨床的に安定した成人双極性障害患者に対して、リチウムの継続は、2年に限り強く推奨される（1B）。今後、更に長期的なリチウム維持療法の有用性に関して検討する必要がある。

CQ：ラモトリギン単剤療法により臨床的に安定した成人双極性障害患者に対し、ラモトリギンの継続は、その中止に比し、推奨できるか？

推奨：ラモトリギン単剤治療で臨床的に安定した双極性障害患者に対して、ラモトリギンの継続は、全ての気分症状の再発・再燃率(A)と全ての理由による治療中断率(B)を低下させる。ラモトリギン維持群は、うつ症状による再発・再燃率(B)と躁・混合症状による再発・再燃率(B)を減少させることができなかった。また、副作用による治療中断率、全死亡率と自殺率に関しては、観察期間内におけるイベント発生率が稀であったため、ラモトリギン群とプラセボ群との間の差を検討することが困難であった（いずれもD）。したがって、ラモトリギン単剤治療で臨床的に安定した成人双極性障害患者に対して、ラモトリギンの継続は、0.5~1.5年に限り弱く推奨される（2B）。今後、更に長期的なラモトリギン維持療法の有用性に関して検討する必要がある。

## 睡眠薬

CQ：睡眠薬を長期服用している不眠症患者において、心理社会療法を併用した睡眠薬の減薬・中止は推奨されるか？

推奨：睡眠薬を1カ月以上長期服用している不眠症患者に対して、減薬指導に心理社会療法の一つである認知行動療法（CBT-I）を併用した場合、併用しない単なる減薬指導に比べて、CBT-I終了時点の不眠症状が改善し（B）、睡眠薬の中止成功率を上昇させた（A）。しかし、日中機能（C）および睡眠薬の50%減量率（B）を有意に改善しなかった。また、CBT-I終了1年後の長期維持効果において、不眠症状（C）の改善率および中止成功率（C）は、統計的有意差を認めなかった。介入による副作用については、7つの試験において重篤な副作用の報告はないと記載されており、1つの試験では副作用の報告がなかった。以上により、睡眠薬を1カ月以上長期使用している不眠症患者が睡眠薬の減薬・中止を希望する場合には、減薬指導や睡眠衛生指導に加えてCBT-Iを併用することを弱く推奨する（2C）。

## 抗不安薬

CQ：抗不安薬を長期服用している不安症患者において、認知行動療法を併用した抗不安薬の減量・中止は一般診療における減量・中止と比べて推奨されるか？

推奨：抗不安薬を長期服用している不安症患者において、抗不安薬を減量・中止する際に不安症における認知行動療法を併用すると、一般診療における減量・中止と比較して、3ヶ月後と12ヶ月後の中止率を改善させる（A）。中止後の不安症状の悪化は認めなかったが（D）、あらゆる理由による治療中断率に有意差はなかった（B）。したがって、抗不安薬を長期服用している不安症患者において、認知行動療法を併用した抗不安薬の減量・中止は、一般診療における減量・中止と比較して弱く推奨する（2B）。

## ADHD 治療薬

CQ：ADHD 治療薬を用いて治療を受けて機能的寛解にある小児において、薬物療法の中止は薬物療法の継続に比べて推奨されるか？

推奨：ADHD 治療薬を用いて治療を受けて機能的寛解にある小児において、ADHD 治療薬を中止すると、継続した群に比べて、再燃・再発(C)、生活の質(C)が有意に悪化した。中止後の評価期間は6

週から9ヶ月までであった。したがって、ADHD治療薬を用いて治療を受けて機能的寛解にある小児において、薬物療法の中止に比べて薬物療法の継続を9ヶ月は弱く推奨する(2C)。特に、6週間未満でADHD治療薬を中止しないことを弱く推奨する(2C)。しかし、解析の対象となった論文は、4文献(アトモキセチン2文献、guanfacine 1文献、lisdexamfetamine 1文献)であり、メチルフェニデート徐放錠については文献が同定されなかった。それぞれの文献数は少なく、治療薬ごとの相違は検討できなかった。また、長期的な薬物療法の要否についても明らかにされておらず、今後の検討が必要である。

CQ：ADHD治療薬を用いて治療を受けて機能的寛解にある成人において、薬物療法の中止は薬物療法の継続に比べて推奨されるか？

推奨：ADHD治療薬を用いて治療を受けて機能的寛解にある成人において、ADHD治療薬を中止すると、継続した群に比べて、生活の質には有意な差はなかったが(C)、再燃・再発が有意に悪化した(C)。しかし、中止後の評価期間は4週から25週までであった。したがって、薬物療法の中止に比べて薬物療法の継続を25週間は弱く推奨する(2C)。特に、4週間未満でADHD治療薬を中止しないことを弱く推奨する(2C)。しかし、解析の対象となった論文は、4文献(メチルフェニデート徐放錠2文献、アトモキセチン1文献、lisdexamfetamine 1文献)で、それぞれの文献数は少なく治療薬ごとの相違は検討できなかった。また、長期的な薬物療法の要否についても明らかにされておらず、今後の検討が必要である。

## 添付資料 2：向精神薬の使い方に関する意識調査（医師用）

### 質問票

調査にご協力いただき誠にありがとうございます。

本調査は、厚生労働科学研究費補助金・障害者政策総合研究事業「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）」の事業の一環として行われます。向精神薬の選択基準、継続期間、治療終結に関する医師および薬剤師の意識を明らかにし、実用性に優れたガイドラインと応用指針を作成することに活用させていただきます。

なお、本調査で対象とする向精神薬とは以下の5種です。代表的な薬品は下記にリストアップしましたのでご参照ください。

抗精神病薬  
抗うつ薬  
睡眠薬  
抗不安薬  
ADHD 治療薬

---

Q1：先生のご年代を教えてください

20代 30代 40代 50代 60代 70代 80代以上

---

Q2：先生の性別を教えてください

男性 女性

---

Q3：先生の主要診療科を下記よりお選びください。

神経内科  
一般内科  
その他の内科  
代謝・内分泌・糖尿病科  
循環器科/循環器内科  
リウマチ科  
アレルギー科  
呼吸器科/呼吸器内科  
消化器科/消化器内科  
小児科  
産婦人科  
一般外科  
脳神経外科  
脳外科  
心臓血管外科  
消化器外科  
呼吸器外科  
その他の外科  
整形外科  
その他の整形外科

放射線科  
 泌尿器科  
 眼科  
 耳鼻咽喉科  
 皮膚科  
 麻酔科  
 その他の科

Q4：先生の平均的な診療日を想定した際の、「1日」あたりの各向精神薬の処方患者数を教えてください

抗精神病薬 \_\_\_\_\_人/日  
 抗うつ薬 \_\_\_\_\_人/日  
 睡眠薬 \_\_\_\_\_人/日  
 抗不安薬 \_\_\_\_\_人/日  
 ADHD 治療薬 \_\_\_\_\_人/日

Q5：先生はどのような症状に対して向精神薬を処方することが多いでしょうか？当てはまるものを全てお選びください。

（複数回答可）

抗精神病薬	精神病症状	抑うつ症状	不眠症状	不安症状	注意欠陥・多動	せん
妄 疼痛	不定愁訴	その他の症状				
抗うつ薬	精神病症状	抑うつ症状	不眠症状	不安症状	注意欠陥・多動	せん
妄 疼痛	不定愁訴	その他の症状				
睡眠薬	精神病症状	抑うつ症状	不眠症状	不安症状	注意欠陥・多動	せん
妄 疼痛	不定愁訴	その他の症状				
抗不安薬	精神病症状	抑うつ症状	不眠症状	不安症状	注意欠陥・多動	せん
妄 疼痛	不定愁訴	その他の症状				
ADHD 治療薬	精神病症状	抑うつ症状	不眠症状	不安症状	注意欠陥・多動	せん
妄 疼痛	不定愁訴	その他の症状				

Q6：各向精神薬を処方する際の第一選択肢を教えてください。代表的な薬物リストをご参照ください（標準的な症状を呈し、合併症など複合要因のないケースへの処方を想定してお答えください）

抗精神病薬（統合失調症）

第一世代 / 定型抗精神病薬

（例：セレネース、ヒルナミン、コントミン、PZC、インプロメン、トロペロン、バルネチール、エミレース など）

第二世代 / 非定型抗精神病薬 （例：リスパダール、ジブレキサ、セロクエル、ロナセン、エビリファイ、インヴェガ など）

その他（ ）

決めていない

分からない

抗うつ薬（うつ病・大うつ病性障害）

新規抗うつ薬 （例：パキシル、ジェイゾロフト、レクサプロ、ルボックス、トレドミン、サインバルタ、レメロン など）

上記以外の抗うつ薬 （例：トリプタノール、アナフラニール、ルジオミール、テ

トラミド、レスリン など)

スルピリド (例: ドグマチール など)

その他( )

決めていない

分からない

睡眠薬 (不眠症)

ベンゾジアゼピン系 (例: レンドルミン、サイレース、ロラメット、ネルボン、  
ドラール、ハルシオン、ユーロジン など)

非ベンゾジアゼピン系 (例: マイスリー、アモバン、ルネスタ など)

メラトニン受容体作動薬 (ロゼレム)

オレキシン受容体拮抗薬 (スポレキサント)

その他( )

決めていない

分からない

抗不安薬 (不安障害)

ベンゾジアゼピン系 (例: デパス、セルシン、リーゼ、ソラナックス、レキソタ  
ン、メイラックス、ワイパックス など)

アザピロン系 (例: セディール など)

その他( )

決めていない

分からない

ADHD 治療薬 (注意欠陥・多動性障害)

メチルフェニデート塩酸塩 (コンサータ)

アトモキセチン (ストラテラ)

グアンファシン塩酸塩 (インチュニブ)

その他( )

決めていない

分からない

---

---

Q7: 先生が Q6 で下記薬剤を第一選択薬とされた主な理由を教えてください (複数回答可)。

抗精神病薬 れた 薬価	効果の強さ	安全性 (副作用)	使い慣れた薬	(同僚や講演等で) 薦めら
抗うつ薬 れた 薬価	効果の強さ	安全性 (副作用)	使い慣れた薬	(同僚や講演等で) 薦めら
睡眠薬 れた 薬価	効果の強さ	安全性 (副作用)	使い慣れた薬	(同僚や講演等で) 薦めら
抗不安薬 れた 薬価	効果の強さ	安全性 (副作用)	使い慣れた薬	(同僚や講演等で) 薦めら
ADHD 治療薬 た 薬価	効果の強さ	安全性 (副作用)	使い慣れた薬	(同僚や講演等で) 薦められ
	その他( )			

---

---

Q8: 先生は向精神薬に関する情報は主にどこから入手されるか教えてください (複数回答可)。

医学雑誌や学会誌 学会や講演会 製薬会社パンフレット ガイドライン 経験 イン  
ターネット 薬価情報 その他( )

---

Q9：薬物療法によって症状が改善した後、向精神薬はいずれ中止すべき（薬物療法を終結すべき）だと思いますか。お考えを教えてください

抗精神病薬（統合失調症の薬物療法）

中止すべきでない（長期服用すべきである）

抗精神病薬を「中止すべきでない」理由について最も当てはまるものを教えてください

- 再発防止効果があるので十分量を継続すべき
- 減薬・休薬が難しいため
- 患者が継続を望むことが多いから
- 副作用の懸念が少ないから
- わからない
- その他の理由（                      ）

中止すべきである

1. 抗精神病薬を「中止すべき」理由について最も当てはまるものを教えてください

- 長期服用が必要なほど再発リスクが高いと思わない
- 再発しても治療を再開すればよい
- 減薬・休薬が容易だから
- 患者が中止を望むことが多いから
- 副作用の懸念が大きい
- わからない
- その他の理由（                      ）

2. 薬物療法によって症状が改善した後、抗精神病薬を中止（減薬を開始）するまでの期間を教えてください

- 1年以上（可能であれば具体的な期間を教えてください：      年）
- 6ヶ月以上1年未満
- 3ヶ月以上6ヵ月未満
- 3ヶ月未満
- 決めていない
- わからない

抗うつ薬（うつ病・大うつ病性障害の薬物療法）

中止すべきでない（長期服用すべきである）

抗うつ薬を「中止すべきでない」理由について最も当てはまるものを教えてください

- 再発防止効果があるので十分量を継続すべき
- 減薬・休薬が難しいため
- 患者が継続を望むことが多いから
- 副作用の懸念が少ないから
- わからない
- その他の理由（                      ）

中止すべきである

1. 抗うつ薬を「中止すべき」理由について最も当てはまるものを教えてください  
長期服用が必要なほど再発リスクが高いと思わない  
再発しても治療を再開すればよい  
減薬・休薬が容易だから  
患者が中止を望むことが多いから  
副作用の懸念が大きい  
わからない  
その他の理由 ( )

2. 薬物療法によって症状が改善した後、抗うつ薬を中止（減薬を開始）するまでの期間を教えてください

- 1年以上（可能であれば具体的な期間を教えてください： 年）
- 6ヶ月以上1年未満
- 3ヶ月以上6ヵ月未満
- 3ヶ月未満
- 決めていない
- わからない

睡眠薬（不眠症の薬物療法）

中止すべきでない（長期服用すべきである）

- 睡眠薬を「中止すべきでない」理由について最も当てはまるものを教えてください
- 再発防止効果があるので十分量を継続すべき
  - 減薬・休薬が難しいため
  - 患者が継続を望むことが多いから
  - 副作用の懸念が少ないから
  - わからない
  - その他の理由 ( )

中止すべきである

1. 睡眠薬を「中止すべき」理由について最も当てはまるものを教えてください  
長期服用が必要なほど再発リスクが高いと思わない  
再発しても治療を再開すればよい  
減薬・休薬が容易だから  
患者が中止を望むことが多いから  
副作用の懸念が大きい  
わからない  
その他の理由 ( )

2. 薬物療法によって症状が改善した後、睡眠薬を中止（減薬を開始）するまでの期間を教えてください

- 1年以上（可能であれば具体的な期間を教えてください： 年）
- 6ヶ月以上1年未満
- 3ヶ月以上6ヵ月未満
- 3ヶ月未満
- 決めていない
- わからない

抗不安薬（不安障害の薬物療法）



わからない  
その他の理由 ( )

2. 薬物療法によって症状が改善した後、ADHD 治療薬「小児」を中止（減薬を開始）するまでの期間を教えてください

1年以上（可能であれば具体的な期間を教えてください： 年）  
6ヶ月以上1年未満  
3ヶ月以上6ヵ月未満  
3ヶ月未満  
決めていない  
わからない

ADHD 治療薬（成人の注意欠陥・多動性障害の薬物療法）  
中止すべきでない（長期服用すべきである）

ADHD 治療薬「成人」を「中止すべきでない」理由について最も当てはまるものを教えてください

再発防止効果があるので十分量を継続すべき  
減薬・休薬が難しいため  
患者が継続を望むことが多いから  
副作用の懸念が少ないから  
わからない  
その他の理由 ( )

中止すべきである

1. ADHD 治療薬「成人」を「中止すべき」理由について最も当てはまるものを教えてください

長期服用が必要なほど再発リスクが高いと思わない  
再発しても治療を再開すればよい  
減薬・休薬が容易だから  
患者が中止を望むことが多いから  
副作用の懸念が大きいため  
わからない  
その他の理由 ( )

2. 薬物療法によって症状が改善した後、ADHD 治療薬「成人」を中止（減薬を開始）するまでの期間を教えてください

1年以上（可能であれば具体的な期間を教えてください： 年）  
6ヶ月以上1年未満  
3ヶ月以上6ヵ月未満  
3ヶ月未満  
決めていない  
わからない

---

Q10：過去に各向精神薬の減薬・休薬を試みた際に問題点や困りごとをお感じになったでしょうか

抗精神病薬（統合失調症の治療で減薬・休薬する際）（複数回答可）

減薬・休薬法が分からない  
減薬・休薬する時期（タイミング）が分からない

症状が再燃 / 悪化するため減薬・休薬しにくい  
離脱症状（と思われる症状）のために減薬・休薬できない  
患者が減薬・休薬を嫌がる / 不安がるために減薬・休薬できない  
特に困難を感じたことはない  
減薬・休薬をしたことがない  
その他の問題点（ ）

抗うつ薬（うつ病・大うつ病性障害の治療で減薬・休薬する際）（複数回答可）

減薬・休薬法が分からない  
減薬・休薬する時期（タイミング）が分からない  
症状が再燃 / 悪化するため減薬・休薬しにくい  
離脱症状（と思われる症状）のために減薬・休薬できない  
患者が減薬・休薬を嫌がる / 不安がるために減薬・休薬できない  
特に困難を感じたことはない  
減薬・休薬をしたことがない  
その他の問題点（ ）

睡眠薬（不眠症の治療で減薬・休薬する際）（複数回答可）

減薬・休薬法が分からない  
減薬・休薬する時期（タイミング）が分からない  
症状が再燃 / 悪化するため減薬・休薬しにくい  
離脱症状（と思われる症状）のために減薬・休薬できない  
患者が減薬・休薬を嫌がる / 不安がるために減薬・休薬できない  
特に困難を感じたことはない  
減薬・休薬をしたことがない  
その他の問題点（ ）

抗不安薬（不安障害の治療で減薬・休薬する際）（複数回答可）

減薬・休薬法が分からない  
減薬・休薬する時期（タイミング）が分からない  
症状が再燃 / 悪化するため減薬・休薬しにくい  
離脱症状（と思われる症状）のために減薬・休薬できない  
患者が減薬・休薬を嫌がる / 不安がるために減薬・休薬できない  
特に困難を感じたことはない  
減薬・休薬をしたことがない  
その他の問題点（ ）

ADHD 治療薬（小児の注意欠陥・多動性障害の治療で減薬・休薬する際）（複数回答可）

減薬・休薬法が分からない  
減薬・休薬する時期（タイミング）が分からない  
症状が再燃 / 悪化するため減薬・休薬しにくい  
離脱症状（と思われる症状）のために減薬・休薬できない  
患者が減薬・休薬を嫌がる / 不安がるために減薬・休薬できない  
特に困難を感じたことはない  
減薬・休薬をしたことがない  
その他の問題点（ ）

ADHD 治療薬（成人の注意欠陥・多動性障害の治療で減薬・休薬する際）（複数回答可）

減薬・休薬法が分からない



## 添付資料2：医師を対象とした向精神薬処方に関する意識調査

### 医師を対象とした向精神薬処方に関する意識調査

- ▶ 主要な6種の向精神薬をその主要標的疾患に用いる際の薬剤の**選択基準**、**症状改善後の中止の是非**、**減薬/中止を開始するまでの期間**等に関する処方医の意識を明らかにする。

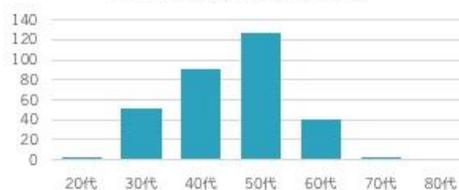


多剤併用、長期処方の背景要因の分析

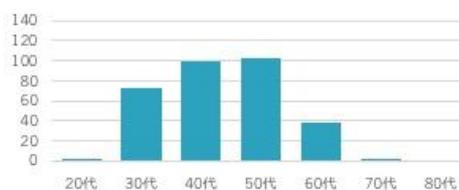


向精神薬の適正使用ガイドラインと応用指針に反映させる。

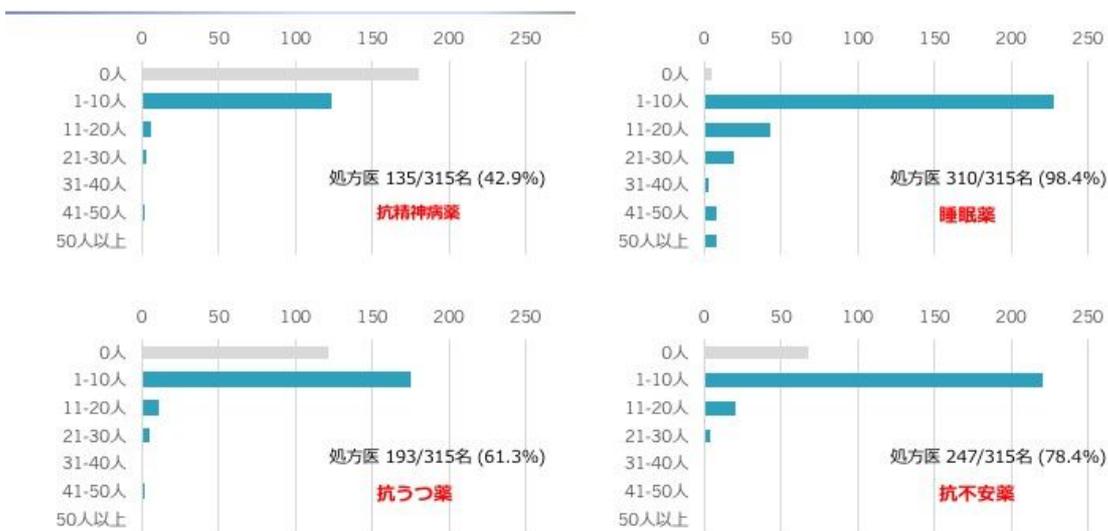
一般診療科医師（精神科/心療内科を除く）  
回答者数（315名；M/F=291/24）



精神科(310)/心療内科(9)医師  
回答者数（319名；M/F=286/33）



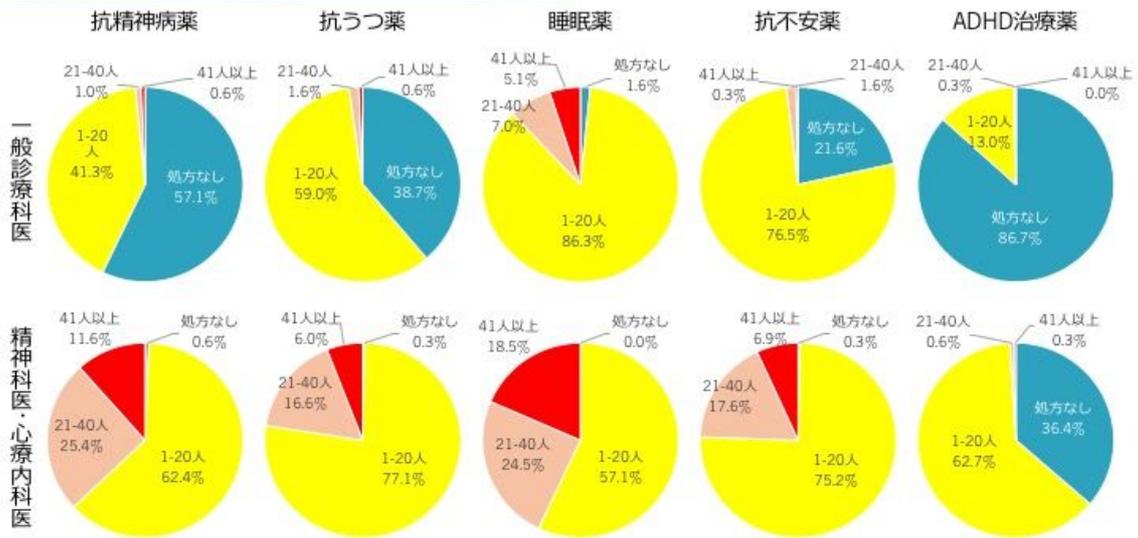
## 向精神薬の一日当たりの処方患者数（一般心療科医師）



## 向精神薬の一日当たりの処方患者数（一般心療科医師）

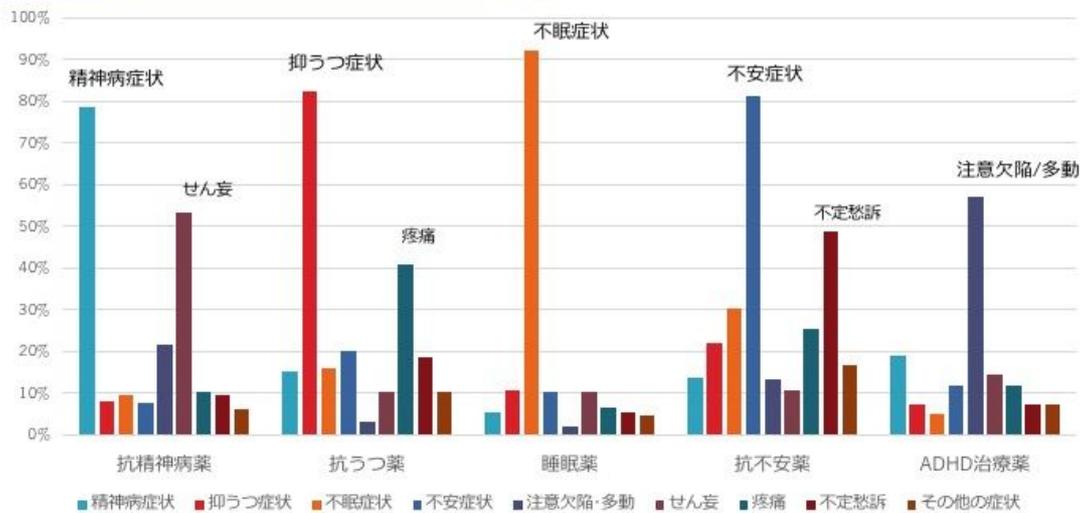


## 向精神薬の一日当たりの処方患者数



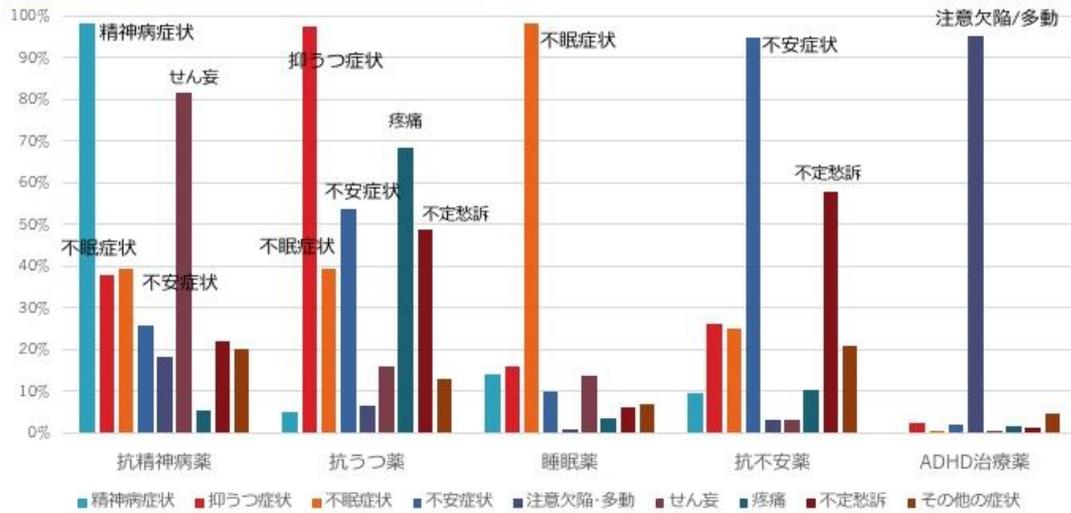
## 向精神薬の使用目的（一般診療科医）

複数回答可

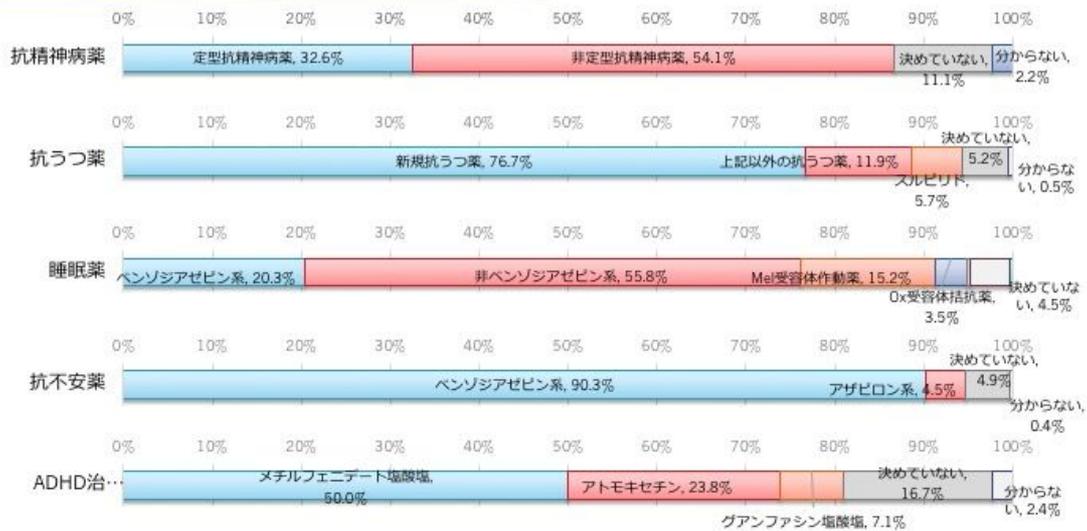


## 向精神薬の使用目的（精神科・心療内科医）

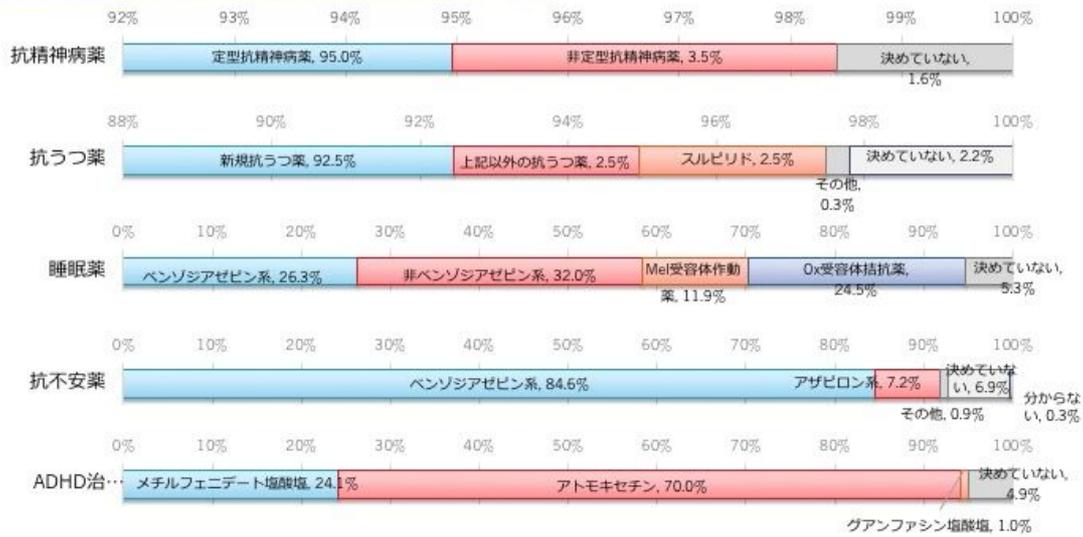
複数回答可



## 向精神薬の第一選択薬（一般診療科医）

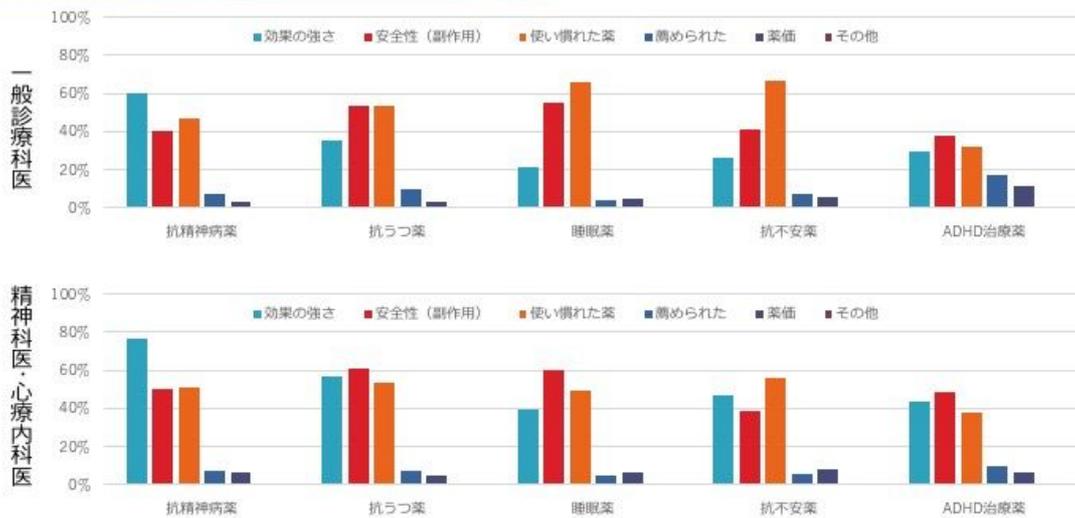


## 向精神薬の第一選択薬（精神科・心療内科医）

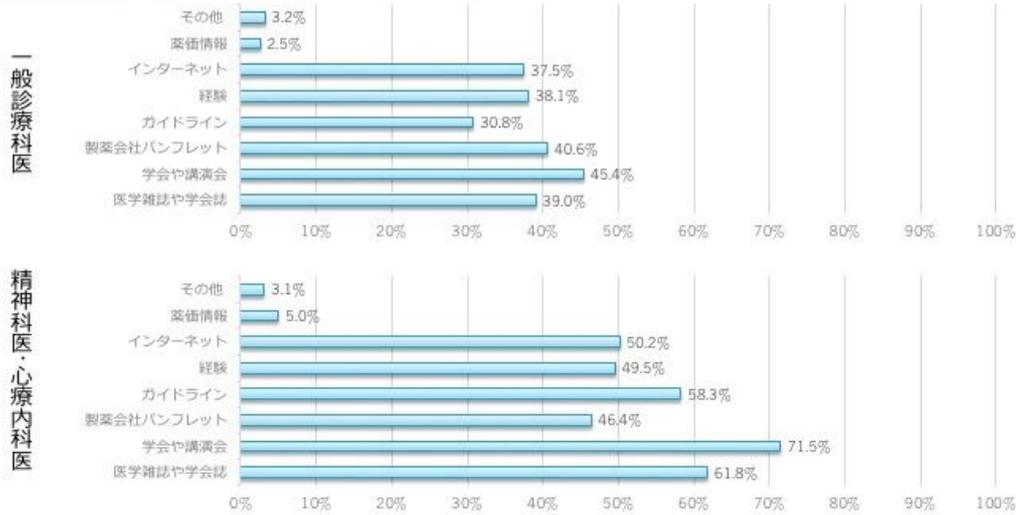


## 第一選択薬とする根拠

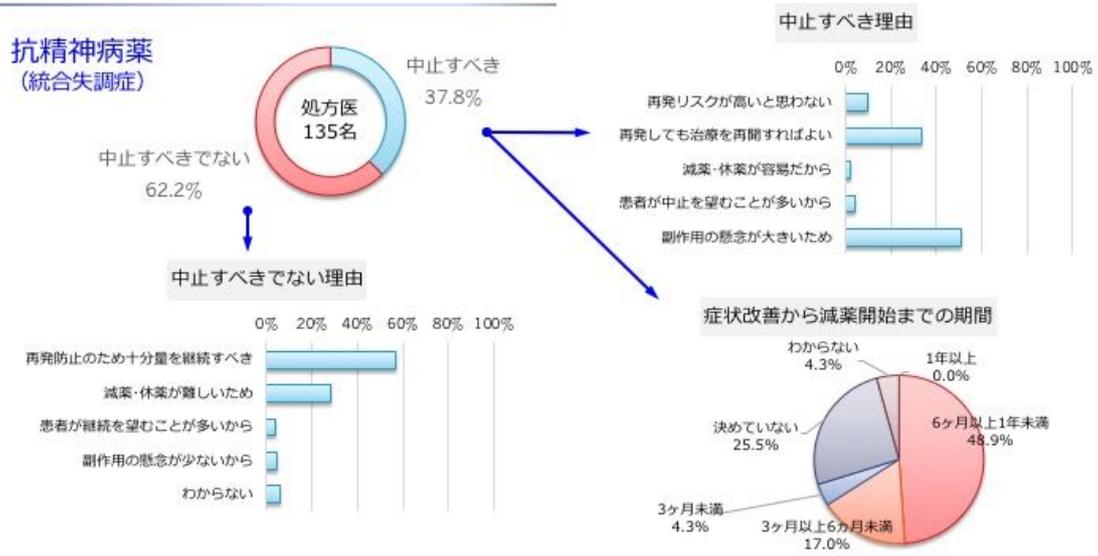
複数回答可



# 向精神薬に関する情報の入手先

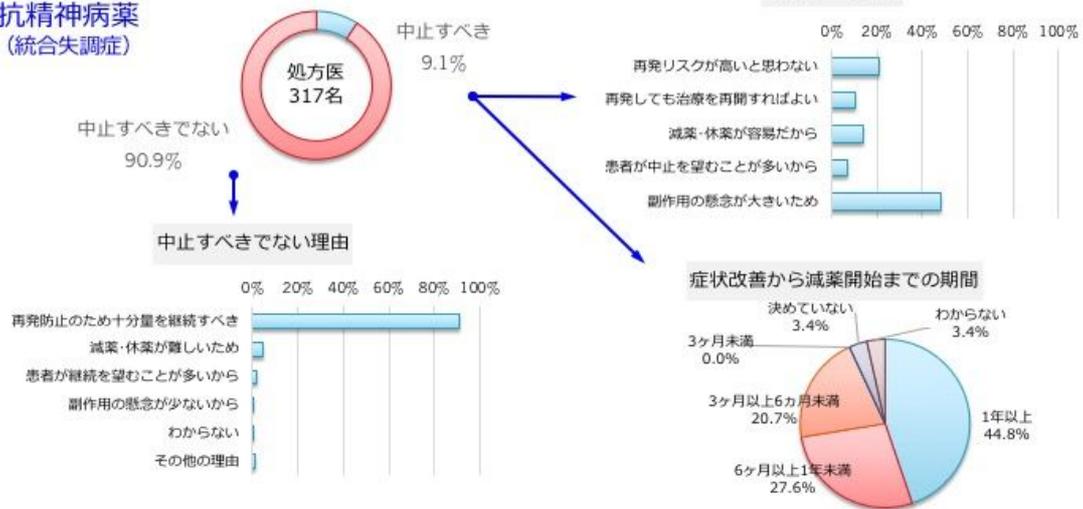


## Q：症状改善後に抗精神病薬は中止すべきか？（一般診療科医）



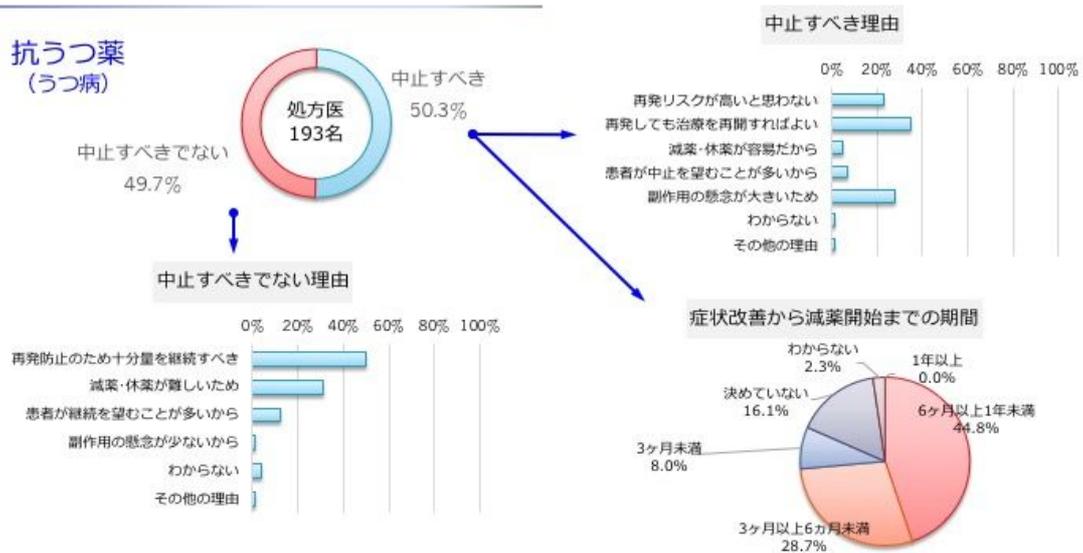
## Q : 症状改善後に抗精神病薬は中止すべきか？（精神科医・心療内科医）

### 抗精神病薬 (統合失調症)



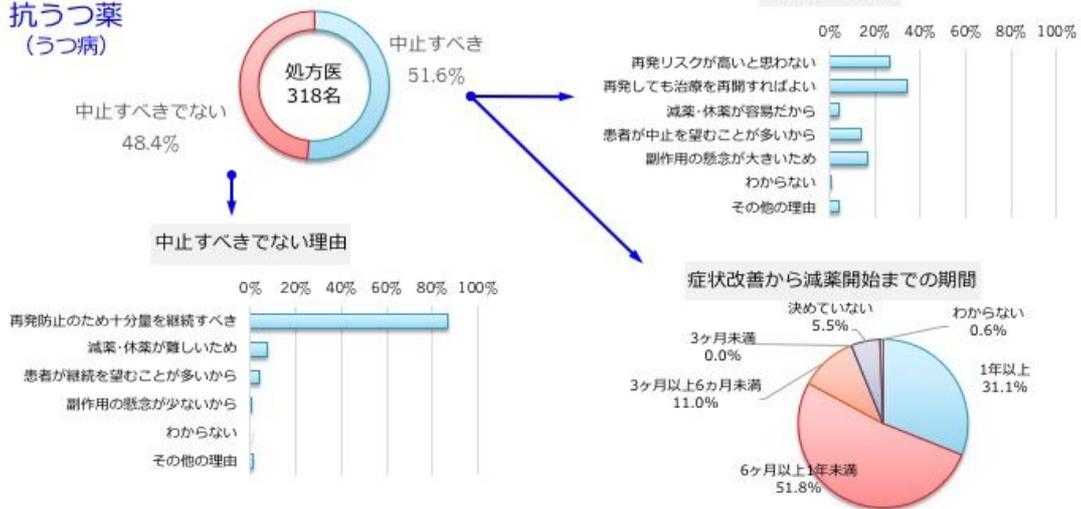
## Q : 症状改善後に抗うつ薬は中止すべきか？（一般診療科医）

### 抗うつ薬 (うつ病)



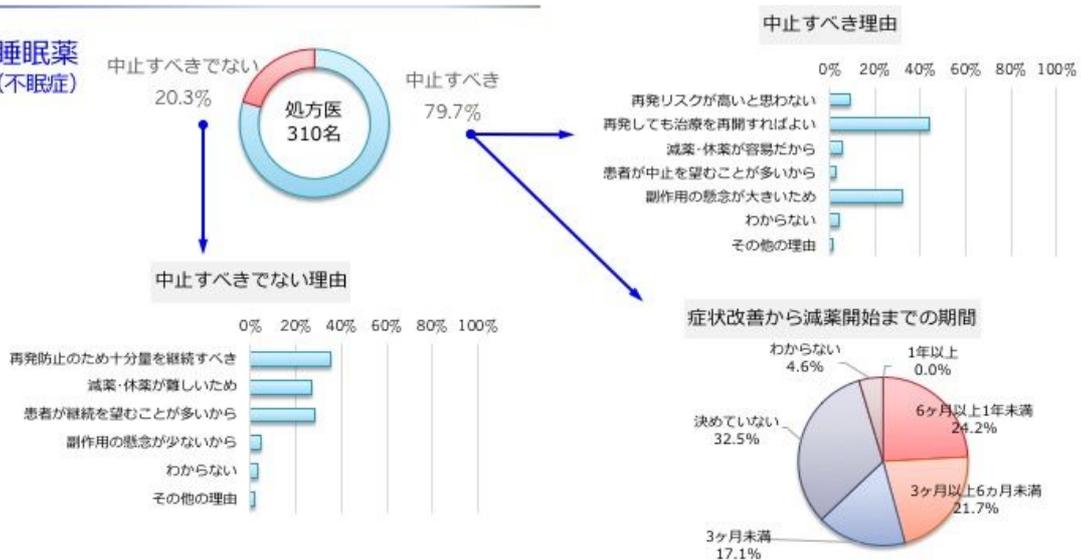
## Q : 症状改善後に抗うつ薬は中止すべきか？（精神科医・心療内科医）

### 抗うつ薬 (うつ病)

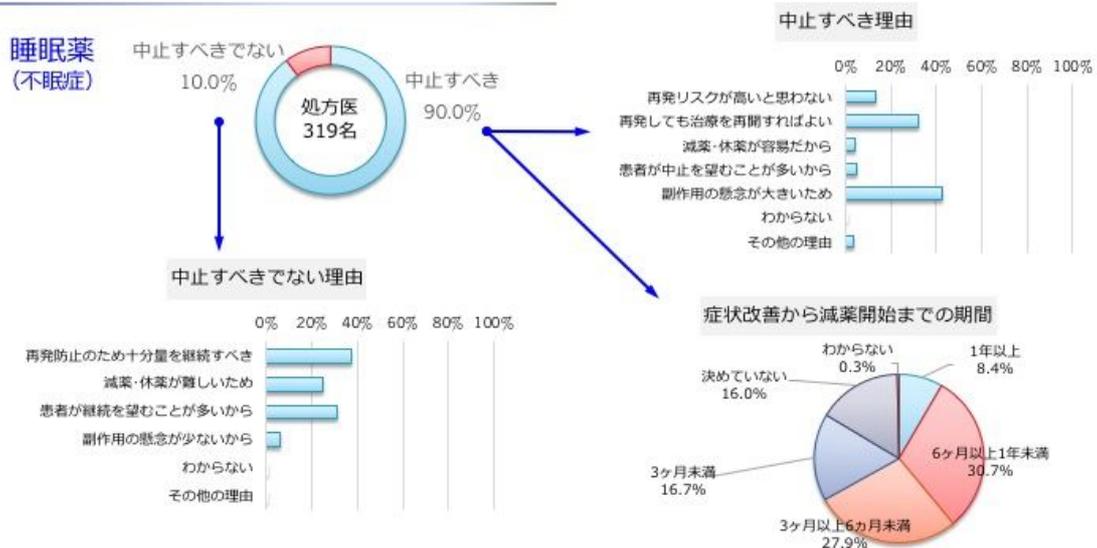


## Q : 症状改善後に睡眠薬は中止すべきか？（一般診療科医）

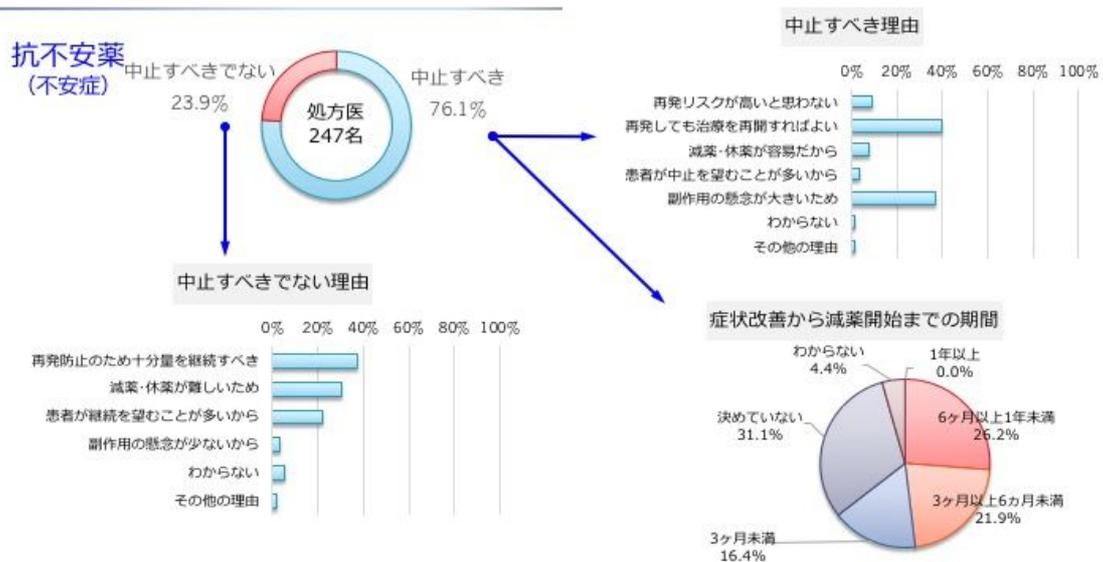
### 睡眠薬 (不眠症)



## Q : 症状改善後に睡眠薬は中止すべきか？（精神科医・心療内科医）



## Q : 症状改善後に抗不安薬は中止すべきか？（一般診療科医）

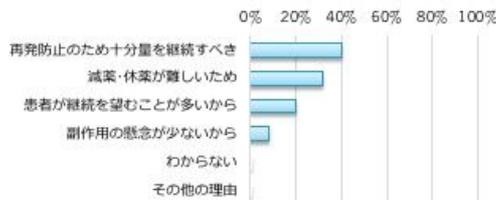


## Q : 症状改善後に抗不安薬は中止すべきか？（精神科医・心療内科医）

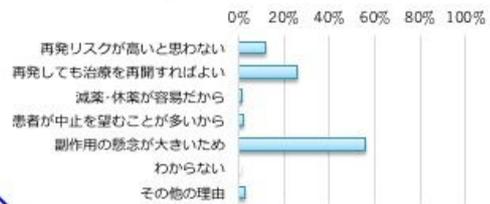
### 抗不安薬 (不安症)



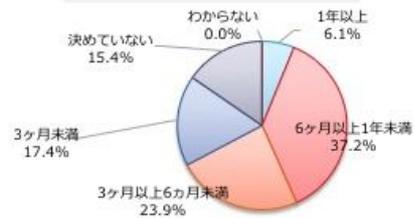
#### 中止すべきでない理由



#### 中止すべき理由



#### 症状改善から減薬開始までの期間

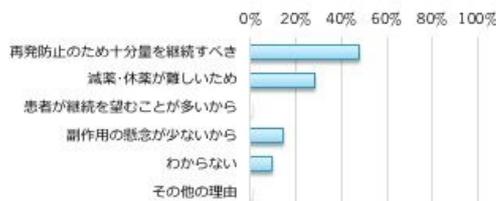


## Q : 症状改善後にADHD治療薬(小児)は中止すべきか？（一般診療科医）

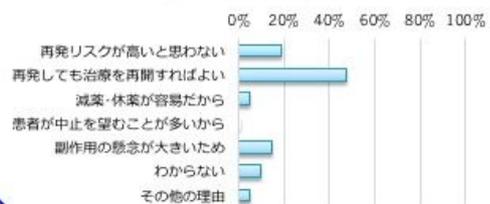
### ADHD薬 /小児 (ADHD)



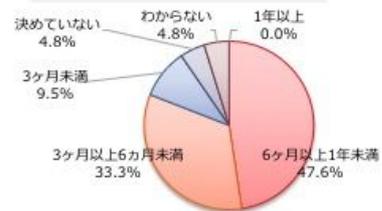
#### 中止すべきでない理由



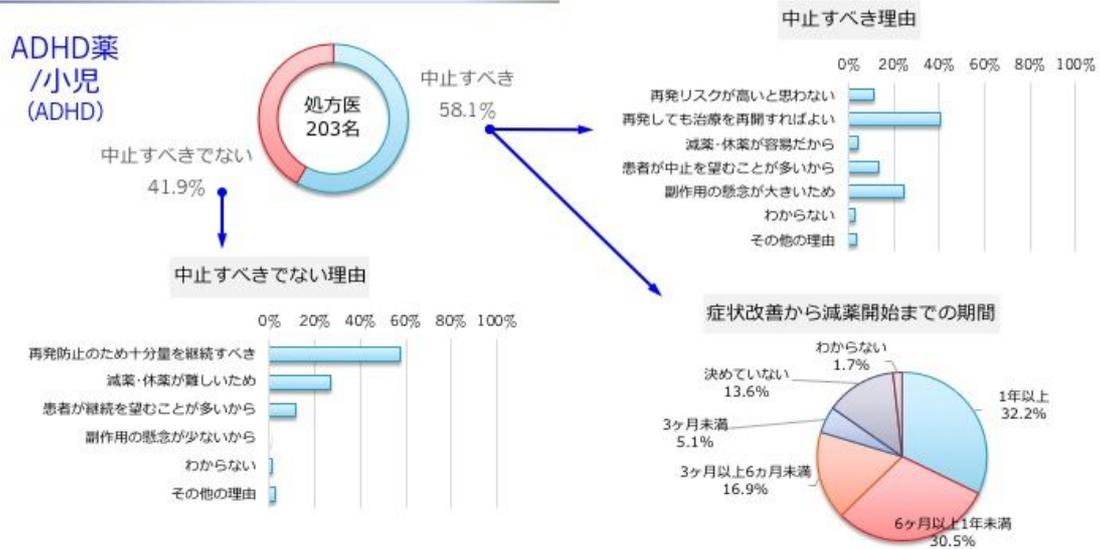
#### 中止すべき理由



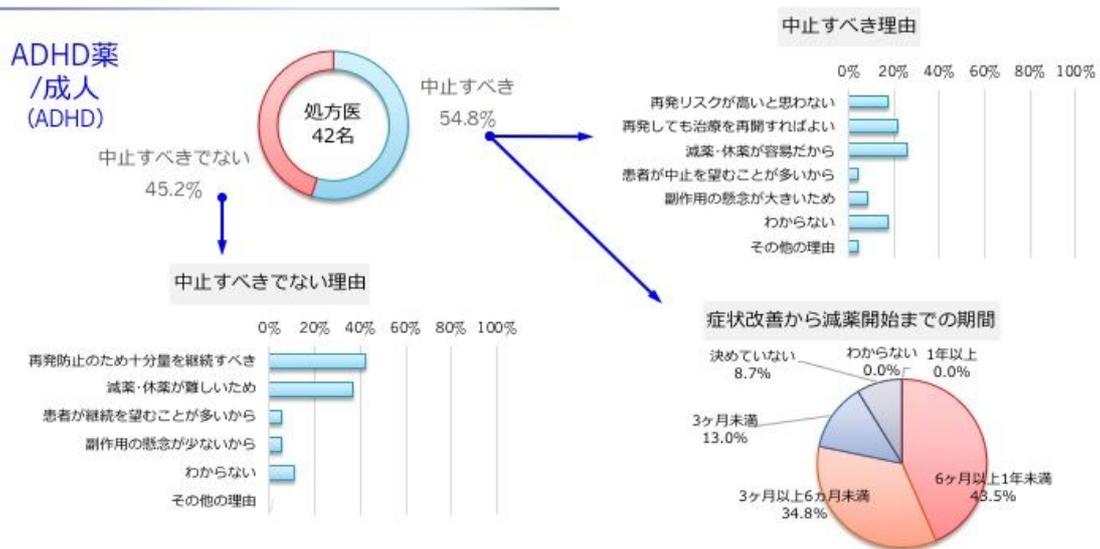
#### 症状改善から減薬開始までの期間



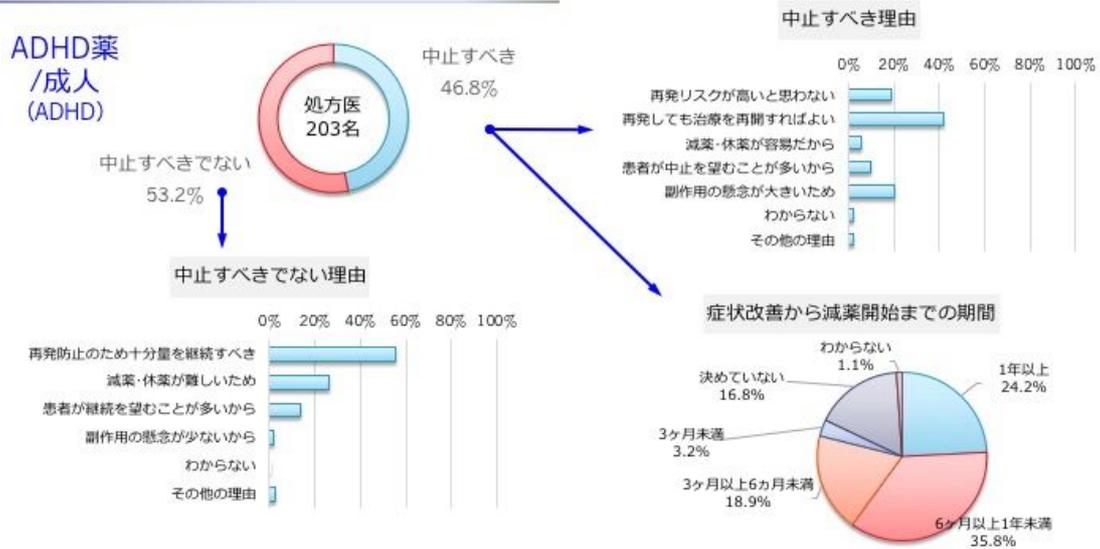
Q : 症状改善後にADHD治療薬(小児)は中止すべきか？ (精神科医・心療内科医)



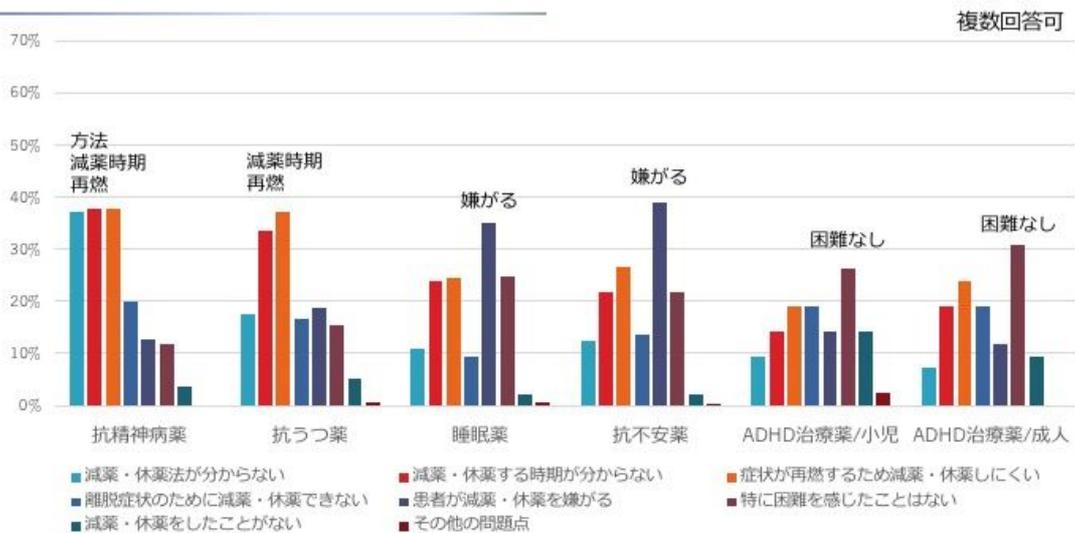
Q : 症状改善後にADHD治療薬(成人)は中止すべきか？ (一般診療科医)



## Q : 症状改善後にADHD治療薬(成人)は中止すべきか？ (精神科医・心療内科医)

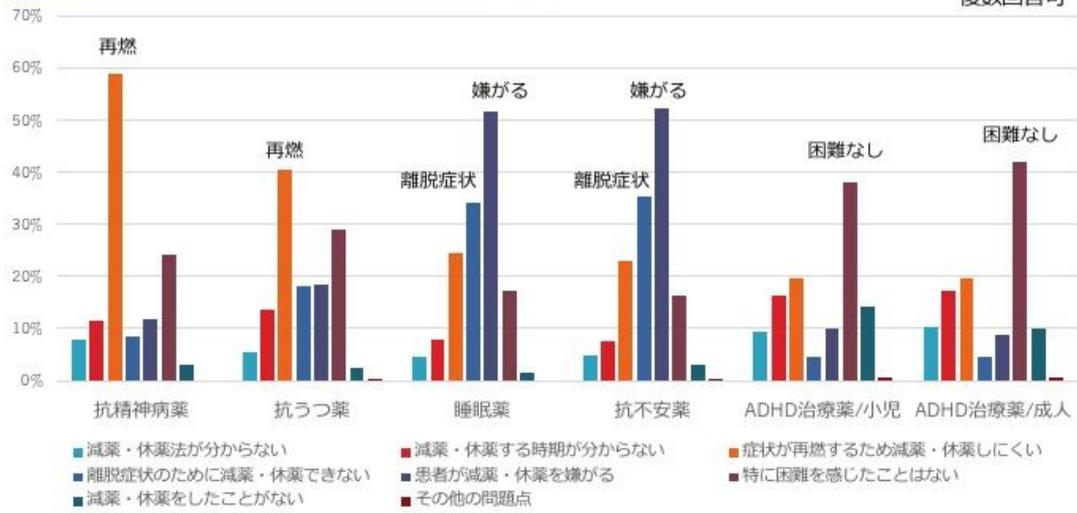


## 向精神薬の減薬・休薬を試みた際の問題点 (一般診療科医)



## 向精神薬の減薬・休薬を試みた際の問題点（精神科医・心療内科医）

複数回答可



平成 30 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

## 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医療政策研究部・部長

### 研究要旨

【背景と目的】平成 29 年度に引き続き、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。

【方法】平成 27 年 2 月から 29 年 3 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 月の各種向精神薬処方における多剤処方された者の割合とその変化を検討した。

【結果】NDB による全レセプト集計データより、抗うつ薬が処方された者は、大凡 200 万人であり、その中で 3 種類以上処方者の割合は平成 28 年 4 月の診療報酬前後で 1.8%から 0.8%へ減少した( $\chi^2=7069.9$ ,  $p=0.000$ )。一方で、抗不安薬・睡眠薬に関しては、統計検定では有意となったものの大量データであり、その減少は限定的であった。

【考察】わが国の抗うつ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。抗不安薬・睡眠薬においては、平成 30 年の診療報酬改定の影響もモニタが望まれるが、その薬剤特性から減量が難しいこともあり、他の方策も望まれるところであろう。

### A．研究目的

診療報酬において多剤処方に対しては平成 22 年から評価されるようになった。まず、平成 22 年の診療報酬改訂から 2 種類以下の非定型抗精神病薬処方に加算が設けられ（現在は必要条件に変わっている）、平成 26 年からは 3 種類以上の抗精神病薬処方が減算の対象となった。平成 30 年改訂では、3 種類以上の抗精神病薬・抗うつ薬・抗不安薬・睡眠導入薬に加え、抗不安薬と睡眠導入剤を合わせて 4 種類以上しても減算対象となり、その規制が厳しくなっている。平成 30 年の診療報酬改訂においては、抗不安薬・催眠鎮静薬の依存性に関する記載がある。その影響に関しては、一部サンプルデータ等での検証はあるも

の、全国的な影響に関してはわかっていない。

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。

### 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 月の抗精神病薬以外の各種向精神病処方があった全レセプトから、各種向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 種類以上の各種向精神病薬が処方された者の実数のデータである。各種向精神病薬は、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬、抗不安薬と睡眠薬の合計、の 4 種類である。それぞれの定義は、診療報酬情報提供サービス（厚生労働省保険局 <http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/>）が公表している医薬品マスタにおいて、薬効分類と適応症に基づいてマスタを作成した。抗精神病薬に関しては、昨年度の本研究で報告した。また平成 28 診療報酬改定の影響をみるため、28 年 3 月分と 10 月分に関しては 2 乗検定した。SPSS23.0(J)を用いた。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。（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以外の各種向精神病薬の 3 剤以上処方者割合の推移について、図 1～4 に示した。抗うつ薬が処方された者は、

大凡 200 万人であり、その中での 3 種類以上処方者の割合は平成 28 年 4 月の診療報酬前後で 1.8% から 0.8% へ減少した ( $\chi^2=7069.9, p=0.000$ )。抗不安薬が処方された者は、大凡 400 万人であり、その中での 3 種類以上処方者の割合は平成 28 年 4 月の診療報酬前後で 0.5% から 0.4% へ減少した ( $\chi^2=290.8, p=0.000$ )。睡眠薬が処方された者は、大凡 600 万人であり、その中での 3 種類以上処方者の割合は平成 28 年 4 月の診療報酬前後で 1.9% から 1.6% へ減少した ( $\chi^2=886.1, p=0.000$ )。最後に抗不安薬または睡眠薬のどちらかでもあるいは両方とも処方された者は、大凡 800 万人であった。28 年度の診療報酬改定では規定はないが、その中での 3 種類以上処方者の割合は平成 28 年 4 月の診療報酬前後で 7.0% から 6.8% へ減少した ( $\chi^2=114.2, p=0.000$ )。

## D．考察

NDB における各種向精神病薬 3 剤以上の処方者の推移では、抗うつ薬において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。抗不安薬・睡眠薬においても 2 乗検定では有意となったものの、その割合の減少推移は限定的であり、検定結果は多数データであるため参考には値しないと考えている。これは抗不安薬と睡眠薬の合算においても同様である。抗不安薬や睡眠薬はどちらかでも処方されている患者数が 800 万人を超え、本データでは集計していないが精神科以外での処方機会が多いと思われる。また、ベンゾジアゼピン系役が多く、抗精神病薬や抗うつ薬に比べて、減量が難しい薬剤種であることが想定される。このため、抗不安薬、睡眠薬においては診療報酬改定の影響が、昨年度報告した抗精神病薬や抗うつ薬と比べて限定的であったのではないかと考えられる。なお、最後の集計で行った抗不安薬と睡眠薬を合算して 3 種類以上になった際の診療報酬減産が平成 30 年 4 月から始まった。今回のデータではその影響はわからないが、今後の処方動向についてモニタが望まれる。

## E．結論

NDBによる全レセプト集計データより、わが国の抗うつ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。一方で、抗不安薬・睡眠薬に関しては、統計検定では有意となったものの大量データであり、その減少は限定的であったと考えられる。平成30年の診療報酬改定の影響もモニタが望まれるが、その薬剤特性から減量が難しいこともあり、他の方策も望まれるところであろう。

## F．研究発表

### 1. 論文発表

山之内芳雄：多剤処方患者を引き継いだとき - 投薬整理のコツ - . 臨床精神医学

47増刊号：47-51, 2018.12.28

山之内芳雄：医療者と患者・家族が協働してくすりを減らす工夫. こころの科学

203 : 79-82, 2019.1.1

### 2. 学会発表

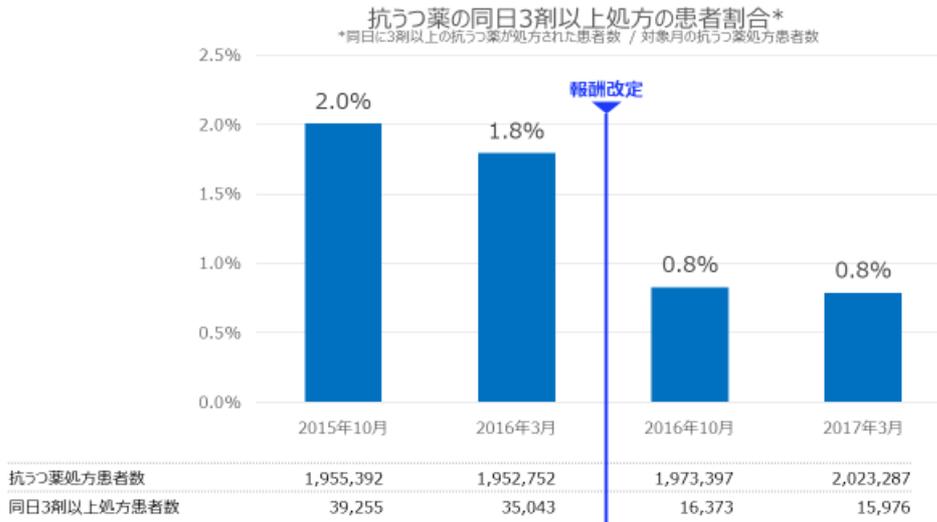
なし

## G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

## 図1 抗うつ薬の同日3剤以上処方の患者割合

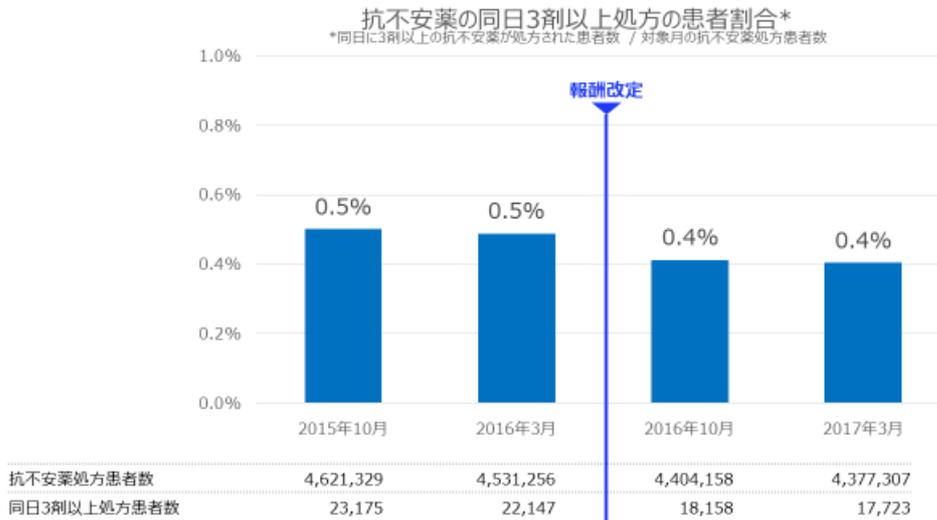
2016年4月の診療報酬の改定前後で、処方率が低くなる傾向あり。



1

## 図2 抗不安薬の同日3剤以上処方の患者割合

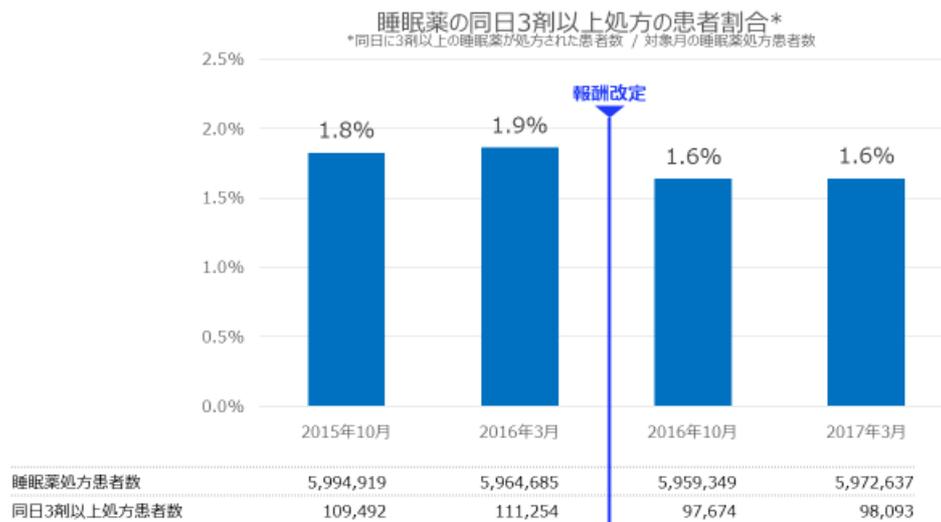
2016年4月の診療報酬の改定前後で、処方率が低くなる傾向あり。



2

### 図3 睡眠薬の同日3剤以上処方の患者割合

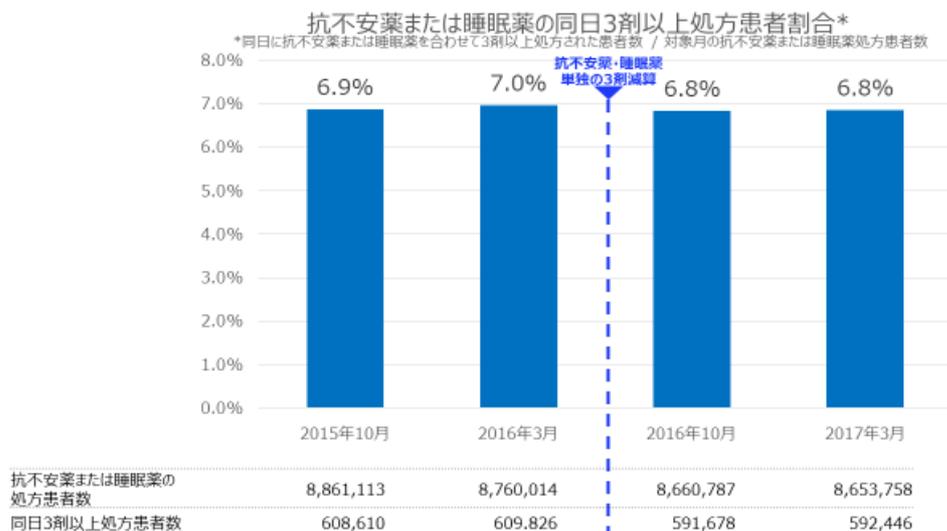
2016年4月の診療報酬の改定前後で、処方率が低くなる傾向あり。



3

### 図4 抗不安薬または睡眠薬の同日3剤以上処方患者割合

2016年4月の抗不安薬・睡眠薬単独の3剤減算の改定前後では、処方率の大きな変化はみられなかった。



4



平成30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	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
	村上真紀	国立精神・神経医療研究センター病院 精神科医師
	宇佐美貴士	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
	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
	原 恵子	国立精神・神経医療研究センター病院 薬剤科 薬剤師

### 研究要旨

【目的】わが国代表的な乱用薬物である覚せい剤の関連障害患者、ならびに、睡眠薬・抗不安薬と同じく非規制乱用薬物である市販薬の関連障害患者との比較を通じて、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者の臨床的特徴を明らかにする。

【方法】「2018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」のデータベースから、睡眠薬・抗不安薬を主たる薬物とし、直近1年間の当該薬物乱用を呈した症例343例を抽出し、これを対象として設定した。一方、同じデータベースから、覚せい剤を主たる薬物とし、直近1年以内の当該薬物乱用を呈した症例452例、ならびに、市販薬を主たる薬物とし、直近1年以内の当該薬物乱用を呈した症例105例を抽出し、これらを対照群とした。この3群間で、人口動態学的データや生活背景、犯罪歴、薬物入手経路、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)を比較した。

【結果】睡眠薬・抗不安薬関連障害患者はその臨床的特徴において、覚せい剤関連障害患者とは様々な相違点がある一方で、市販薬関連障害患者とは共通した部分が多いことが明らかにされた。そして、そのような相違点や共通点は、それぞれの乱用薬物が規制されている違法薬物であるか、あるいは治療目的での使用が許容されている医薬品であるか、さらにはその薬物が持つ薬理作用による違いが関係していると考えられた。また、睡眠薬・抗不安薬関連障害と市販薬関連障害の違いには、前者は精神障害による心理的苦痛に対する医学的治療の過程で生じるのに対し、後者では若年であるゆえに医療にアクセスできないまま、手近な市販薬で対処する結果生じることが考えられた。

【結論】睡眠薬・抗不安薬関連障害患者は、わが国の体表的な規制薬物である覚せい剤の関連障害患者とは様々な点で異なる臨床的特徴を持っている。その点では、むしろ市販薬の関連障害と共通した特徴を持っているが、患者の年代や発症プロセスなどの点で若干の差異がある。

## 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動薬の安易な処方が問題となってきた。そのなかで研究分担者は、薬物関連障害患者の実態調査から、向精神薬乱用・依存患者の増加を報告するとともに(2011)、そうした患者の多くが不眠や不安、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可能性を指摘してきた(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。しかし、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者そのものの臨床的特徴についていまだ明らかにされていないことが多い。

そこで本分担研究では、昨年度、「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における男女間の比較を行った。その結果、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傾向があること、そして男性の場合には、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背景を持ち、アルコール問題や他の違法薬物使用歴を持つ者が多いことを確認した。

今年度は、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者の臨床的特徴を明らかにするために、「2018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、わが国の代表的な乱用薬物である覚せい剤の関連障害患者と、睡眠薬・抗不安薬と同じく非規制乱用薬物である市販薬の関連障害患者との比較を行った。よって、ここにその結果を報告するとともに、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者の臨床的特徴に関して若干の考察を行いたい。

## B . 研究方法

### 1. 2018年全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査(以下、病院調査)について

#### 1) 対象施設

調査対象施設は、全国の精神科病床を有する医療施設で、内訳は国立病院(正確には、国立研究開発法人・独立行政法人国立病院機構)45施設、自治体立病院125施設(都道府県立病院66施設、市町村立病院59施設)、大学病院83施設、そして民間精神病院1,313施設の計1,566施設である。

#### 2) 方法

調査期間および対象症例: 調査期間は従来と同様に、2018年9月1日から10月31日までの2ヶ月間とした。対象症例は、調査期間内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」のすべてである。

調査用紙の発送および回収: 調査対象施設に対して、あらかじめ2018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1)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2018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、2019年1月中旬までに返送された症例も集計に加えた。

調査項目: 調査票の質問項目は、経時的な傾向の把握のために、毎回、以下のような項目を設定している。すなわち、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

アルコールの「有害な使用」もしくは「依存症候群」に該当する飲酒様態)、現在における「主たる薬物」(後述)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)(複数選択)、併存精神障害に関する診断(ICD-10分類)(複数選択)である。

「主たる薬物」の定義: 該当症例の「主たる薬物」とは、「調査時点における『主たる薬物』(=現在の精神科的症状に関して臨床的に最も関連が深いと思われる薬物)」として、記載した医師によって選択された薬物とした。また、複数の薬物が選択されている症例については、「多剤」症例とした。

主たる薬物のカテゴリーは、「覚せい剤」「揮発性溶剤(トルエン、シンナー、ガスパン)」「大麻」「コカイン」「ヘロイン」「MDMA」「MDMA以外の幻覚剤」「危険ドラッグ」「睡眠薬・抗不安薬」「鎮痛薬(処方非オピオイド)」「鎮痛薬(処方オピオイド)」「市販薬(鎮咳薬、感冒薬、鎮痛薬、睡眠薬など)」「ADHD(Attention-Deficit/Hyperactive disorder 注意欠陥・多動症)治療薬」「その他」「多剤」である。なお、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」の様態によるものだけを「使用」と見なした。

### 3) 調査の結果

2018年度の調査では、対象施設1566施設のうち、1264施設(80.7%)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1018施設(65.0%)であった。「該当症例あり」との報告は246施設(15.7%)から得られ、その症例数は計2767症例であった。しかし、報告された全症例のうち52例は面接調査による回答を拒否したため、有効症例としては2715症例であった。有効症例2715症例のうち、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症例を除外した2609症例を分析の対象とした。さらに全対象症例2609例中、生物学的な性別の構成は、男性1839例(70.5%)、女性769例(29.5%)、その他1例(0.0%)であった。このうち、1年以内に主たる薬物の使用が認められた症例(「1年

以内使用あり」症例)は、1149例(44.0%)であった。そして、「1年以内使用あり」症例における主たる薬物として最も多かったのは、覚せい剤452例(39.3%)であった。次いで、睡眠薬・抗不安薬343例(29.9%)、市販薬105例(9.1%)、多剤68例(5.9%)、大麻64例(5.6%)、揮発性溶剤49例(4.3%)、その他26例(2.3%)、危険ドラッグ14例(1.2%)、鎮痛薬(処方非オピオイド系)8例(0.7%)、鎮痛薬(処方オピオイド系:弱オピオイド含む)7例(0.6%)、ADHD治療薬5例(0.4%)、コカイン4例(0.3%)、ヘロイン3例(0.3%)、MDMA以外の幻覚剤1例(0.1%)という順であり、MDMAを主たる薬物とする者は1人もいなかった。

## 2. 本研究の対象と方法

2018年病院調査で収集された「1年以内使用あり」症例1149例から、睡眠薬・抗不安薬を主たる薬物とする症例343例を抽出し、これを本研究の対象とした。そして、覚せい剤を主たる薬物とする症例452例、ならびに市販薬を主たる薬物とする症例105例を抽出し、これらを対照群とした。

そのうえで、この3群間で、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」に該当する飲酒様態)、現在における「主たる薬物」(後述)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)(複数選択)、併存精神障害に関する診断(ICD-10分類)について比較を行った。

## 3. 倫理面への配慮

調査にあたり、あらかじめ各対象医療機関に、調査に関する案内文書を送付し、院内の適切な場所に掲示し、患者に周知してもらうように依頼した。その上で、面接にあたり原則的に口頭での同意を取得した上で調査を実施することとした。面接可能な状態で明らかに調査への協力を拒否する場合は、調査困難と判断し「調査への協力拒否」と

して該当例数の報告を求めた。また、病状やすでに退院しているなどの理由により面接困難な場合は、診療録からの転記とし、この場合、同意取得は不要とした。

なお、本調査研究は、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（承認番号 A2018-028）。

## C . 研究結果

表 1 に、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者、覚せい剤関連障害患者、市販薬関連障害患者の 3 群間で、人口動態的変数、ならびに心理社会的背景の比較を行った結果を示す。まず性差に関して有意差が認められ ( $p<0.001$ )、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者 (男性率 49.0%) と市販薬関連障害患者 (男性率 55.2%) では、男女比はほぼ 1:1 であったのに対し、覚せい剤関連障害患者では男性の割合が多かった (男性率 69.7%)。年代に関しても有意差が認められ ( $p<0.001$ )、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者と覚せい剤関連障害患者は 30~40 代に集中していたが、市販薬関連障害患者の場合には 20~40 代と、それよりは若い年代にも多く見られた。さらに高校卒業以上の学歴を持つ者の割合についても有意差が認められ ( $p<0.001$ ) 睡眠薬・抗不安薬関連障害患者 (65.3%) と市販薬関連障害患者 (64.8%) に比べると、覚せい剤関連障害患者は明らかに高校卒業以上の学歴を持つ者の割合が低かった (40.0%)。なお、薬物関連犯罪での補導・逮捕歴、薬物関連犯罪以外での補導・逮捕歴、矯正施設入所歴については覚せい剤関連障害患者で突出して多く、調査時点での有職率、現在のアルコール問題、薬物問題による精神科入院歴については、3 群間で有意差は認められなかった。

表 2 に、乱用薬物の入手経路を比較した結果を示す。薬物入手経路は各群でその違いが明確であり、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者では、精神科医療機関 79.0%、身体科医療機関 33.2% と、医療機関を入手経路とする者が大半を占め、覚せい剤関連障害患者は密売人 54.2%、知人 27.2% といった非公式の入手経路が大半を占め、市販薬関連障害患者では薬局 71.4%、店舗 23.8% であった。なお、興味深いことに、覚せい剤 (9.1%) と市販薬

(9.5%) の関連障害患者では 1 割程度にインターネットを入手経路としている者が認められた。

表 3 に、ICD-10 F1 診断下位分類を比較した結果を示す。3 群間で有意差が認められたのは、「急性中毒」 (7.9% vs. 2.0% vs. 7.6%,  $p<0.001$ )、 「有害な使用」 (23.9% vs. 13.3% vs. 23.8%,  $p<0.001$ )、 「離脱状態」 (4.4% vs. 1.5% vs. 7.6%,  $p=0.003$ )、 「せん妄を伴う離脱状態」 (7.0% vs. 0.7% vs. 3.8%,  $p<0.001$ )、 「精神病性障害」 (3.5% vs. 28.8% vs. 6.7%,  $p<0.001$ )、 「残遺性障害・遅発性精神病性障害」 (2.0% vs. 17.9% vs. 5.1%,  $p<0.001$ ) であった。以上から、睡眠薬・抗不安薬と市販薬の関連障害患者は、依存症未満の使用状態 (有害な使用) を呈する者も治療につながっており、また、様々な離脱を呈する者の割合が多く、一方、覚せい剤の関連障害患者では、乱用薬物による急性もしくは残遺性の精神病を呈する者の割合が多いことが明らかにされた。

表 4 に、併存精神障害の ICD-10 診断を比較した結果を示す。3 群間の比較において有意差が認められた併存精神障害は、「統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害」 (5.2% vs. 10.0% vs. 5.7%,  $p=0.034$ )、 「気分障害」 (27.7% vs. 12.6% vs. 20.0%,  $p<0.001$ )、 「神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現性障害」 (24.2% vs. 8.4% vs. 27.6%,  $p<0.001$ )、 「成人の人格及び行動の障害」 (13.1% vs. 8.6% vs. 21.0%,  $p=0.001$ ) であった。以上より、睡眠薬・抗不安薬および市販薬の関連障害患者では気分障害や神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現性障害の併存が目立つ一方で、覚せい剤関連障害患者では統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害の併存が多い傾向があることが明らかにされた。また、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者と市販薬関連障害患者とは併存精神障害において共通する面が多いが、若干ではあるものの、後者において成人の人格及び行動の障害の併存率が高い傾向があることも示唆された。

## D . 考察

本研究から明らかにされたのは、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者はその臨床的特徴において、覚せい剤関連障害患者とは様々な相違点がある一方

で、市販薬関連障害患者とは共通した部分が多いということである。そのような相違点や共通点は、それぞれの乱用薬物が規制されている違法薬物であるか、あるいは治療目的での使用が許容されている医薬品であるか、さらにはその薬物が持つ薬理作用による違いが関係していると考えられる。

まず、規制対象か否かの違いは、それぞれ患者の生活背景や薬物入手経路の違いに反映されている。睡眠薬・抗不安薬や市販薬の関連障害患者の場合、医薬品としての性質上、入手経路として医療機関や薬局が多く、そのような医薬品が必要となった背景には気分障害や神経症性障害などの併存精神障害の多さに影響を与えていると考えられる。このことは、たとえば規制薬物である覚せい剤の関連障害患者の場合、早期から学業から離脱し、反社会的な人間関係を通じて薬物を経験し、薬物関連犯罪を重ねる傾向があるのと好対照である。

一方、乱用薬物の薬理作用は、ICD-10 F1 診断の下位分類や併存精神障害の ICD-10 診断に影響を歌えている。睡眠薬・抗不安薬の中心をなすベンゾジアゼピン受容体作動薬は身体依存形成の強い薬剤であり、乱用される市販薬の大半が鎮咳薬・感冒薬であり、それらの含有されるリン酸ジヒドロコデインもまた身体依存形成が速やかな成分である。そのような事情から、両薬物の関連障害では、F1 診断下位分類として離脱状態やせん妄を伴う離脱状態を呈する者が多くなったと推測される。一方、覚せい剤をはじめとする中枢神経興奮薬の場合には、身体依存の形成が目立たない一方で、精神病惹起危険性が高いという特徴がある。その結果、覚せい剤関連精神障害では、F1 診断下位分類として精神病性障害や残遺性障害・遅発性精神病性障害に該当する者が多くなったと考えられる。また、同関連障害では併存精神障害として統合失調症およびその近縁病態を呈する者が多かったが、これはおそらく F1 診断下位分類 2 おける残遺性障害・遅発性精神病性障害のなかで、特に断薬後の症状持続遷延が長期にわたる者に対してそのような診断がなされた可能性が高いと推測される。

なお、睡眠薬・抗不安薬および市販薬の関連障害患者では、依存症候群と相互排除的な診断であ

る有害な使用に該当する者が、覚せい剤関連障害患者に比べて多かった。このことは、睡眠薬・抗不安薬および市販薬関連障害患者における薬物乱用、併存精神障害の治療過程で生じた二次的なものであることによる可能性がある。つまり、乱用の原因として併存精神障害の存在がある。一方、覚せい剤関連障害患者の場合には、まずは覚せい剤乱用が存在し、乱用の結果として、精神病性障害や残遺性障害・遅発性精神病性障害、あるいは統合失調症が存在すると考えるべきである。こうした発症過程の違いが、睡眠薬・抗不安薬および市販薬関連障害患者と覚せい剤関連障害患者における、「有害な使用 / 依存症候群」の比率の違いに影響を与えているように思われる。

それでは、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者と市販薬関連障害患者とのあいだには何らかの相違点はないのだろうか？ 同じ医薬品の関連障害として一括することができるのか、それとも処方薬と市販薬とで患者の属性や背景に違いはないのだろうか？

両者の相違点として本研究で明らかにされた知見は 3 つある。第一に年代である。市販薬関連障害は 20 ~ 40 代に中心層が集中しており、患者の 11.3% は 10 代である一方で、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者は 30 ~ 40 代を中心層とし、10 代の患者は 0.3% しか存在せず、50 代も 16.3% 存在する。つまり、市販薬関連障害患者の方が若年といえるのである。第二に入手経路である。睡眠薬・抗不安薬関連障害患者が医療機関から入手しているのに対し、市販薬関連障害患者は薬局や店舗、それから一部でインターネットである。そして最後に併存精神障害である。市販薬関連障害患者では、成人の人格及び行動の障害を併存する者の割合が高く、より複雑な生きづらさを抱えていると推測される。

したがって、睡眠薬・抗不安薬関連障害と市販薬関連障害の違いについて、次のように推測することが可能かもしれない。すなわち、前者は、気分障害や神経症性障害を抱えて医療にアクセスした結果、治療過程で二次的に生じてくる傾向があるが、後者の場合には、複雑かつ深刻な生きづらさを抱える若年者が、若年であるゆえに医療にアクセスすることもないまま、ドラッグストアやイン

ターネットを介して市販薬で対処する過程で生じてくる病態と考えられるかもしれない。

以上を総合すると、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者は、わが国の代表的な規制薬物である覚せい剤の関連障害患者とは様々な点で異なる臨床的特徴を持っている。その点では、むしろ市販薬の関連障害と共通した特徴を持っているが、患者の年代や発症プロセスなどの点で若干の差異がある可能性があるといえるであろう。

## E . 結論

本研究では、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者の臨床的特徴を明らかにするために、2018年度病院調査のデータベースを用い、わが国の代表的な乱用薬物である覚せい剤の関連障害患者と、睡眠薬・抗不安薬と同じく非規制乱用薬物である市販薬の関連障害患者との比較を試みた。その結果、睡眠薬・抗不安薬関連障害患者はその臨床的特徴において、覚せい剤関連障害患者とは様々な相違点がある一方で、市販薬関連障害患者とは共通した部分が多いことが明らかにされた。そして、そのような相違点や共通点は、それぞれの乱用薬物が規制されている違法薬物であるか、あるいは治療目的での使用が許容されている医薬品であるか、さらにはその薬物が持つ薬理作用による違いが関係していると考えられた。また、睡眠薬・抗不安薬関連障害と市販薬関連障害の違いには、前者は精神障害による心理的苦痛に対する医学的治療の過程で生じるのに対し、後者では若年であるゆえに医療にアクセスもできないまま、手近な市販薬で対処する結果生じることが考えられた。

## 謝辞

ご多忙の中、本実態調査にご協力いただきました全国の精神科医療施設の医師のみなさま、ならびに関係者の方々、患者のみなさまに心より厚く御礼申し上げます。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takano A, Miyamoto Y, Kawakami N, Matsumoto T: Web-Based cognitive behavioral relapse prevention program with tailored feedback for people with methamphetamine and other drug use problems: Development and Usability Study. JMIR Mental Health 3: 1-17, 2016.
- 2) Okumura Y, Shimizu S, Matsumoto T: Prevalence, prescribed quantities, and trajectory of multipleprescriber episodes for benzodiazepines: A 2-year cohort study. Drug and Alcohol Dependence 158:118- 125, 2016.
- 3) Matsumoto T, Tachimori H, Takano A, Tanibuchi Y, Funada D, Wada K: Recent changes in the clinical features of patients with new psychoactive-substances-related disorders in Japan: Comparison of the Nationwide Mental Hospital Surveys on Drug-related Psychiatric Disorders undertaken in 2012 and 2014. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 70: 560-566, 2016.
- 4) 近藤あゆみ, 佐藤嘉孝, 松本俊彦: 薬物依存症外来治療プログラム「STEM」の有効性評価 . 日本アルコール・薬物医学会雑誌 51(1) : 26-37, 2016 .
- 5) 谷淵由布子, 松本俊彦, 今村扶美, 若林朝子, 川地拓, 引土絵未, 高野歩, 米澤雅子, 加藤隆, 山田美紗子, 和知彩, 網干舞, 和田清: 薬物使用障害患者に対する SMARPP の効果 : 終了1年後の転帰に影響する要因の検討 . 日本アルコール・薬物医学会雑誌 51(1) : 38-54, 2016 .
- 6) 近藤あゆみ, 栗坪千明, 白川雄一郎, 松本俊彦 : 民間依存症回復支援 DARC 利用者を対象とした認知行動療法 SMARPP の有効性評価, 日本アルコール・薬物医学会雑誌, 51(6) , 414-424 , 2016 .
- 7) 大曲めぐみ, 嶋根卓也, 松本俊彦: 日本の刑事施設における薬物依存離脱指導の評価方法についての文献レビュー . 日本アルコール・薬物医学会雑誌 51(5) : 335-347, 2016 .
- 8) 池田朋広, 常岡俊昭, 松本俊彦, 高木のり子, 石坂理江, 種田綾乃, 小池純子, 齋藤 勲, 森田展彰, 稲本淳子, 岩波 明: 措置指定病院における精神病性障害と物質使用障害を併せ持つ「精神病性併存性障害者」への集団認知行

- 動療法プログラム実施の意義とその有効性の検討．日社精医誌 26：11-24，2017．
- 9) 伊藤絵美, 吉村由未, 森本雅理, 小畑輝海, 松本俊彦: 報告 女性覚せい剤乱用者に対する回復プログラムの構築と実践 - ローズカフェ第1報 - . 日本アルコール・薬物医学会雑誌 52(1): 34-55, 2017.
  - 10) 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.
  - 11) 松本俊彦: 健康問題としての薬物依存症 薬物依存症からの回復のために医療者は何ができるか. 日本医事新報 4808: 19-23, 2016.
  - 12) 松本俊彦: 薬物使用障害に対する外来治療プログラム「SMARPP」. 精神療法 42(4): 571-579, 2016.
  - 13) 松本俊彦: 物質使用障害における自殺 薬物療法のリスクとベネフィット. 臨床精神薬理 19(8): 1125-1136, 2016.
  - 14) 松本俊彦, 今村扶美: ワークショップ2: SMARPPの理念と実際 講義とデモセッション. 日本アルコール関連問題学会雑誌 18(1): 123-125, 2016.
  - 15) 谷淵由布子, 松本俊彦: 危険ドラッグ使用者への安全管理. 精神科治療学 31(11): 1449-1454, 11, 2016.
  - 16) 松本俊彦: 妊婦の薬物依存. 日産婦医会報 68(11): 10-11, 2016.
  - 17) 谷淵由布子, 松本俊彦: 危険ドラッグ使用者への安全管理. 精神科治療学 31(11): 1449-1454, 11, 2016.
  - 18) 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.
  - 19) 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.
  - 20) 松本俊彦: 5. オピオイド鎮痛薬による依存の現況と新たな展開 3) オピオイド鎮痛薬依存症並びにケミカルコーピングの予防と治療. ペインクリニック 38: S137-S146, 2017.
  - 21) 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.
  - 22) 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.
  - 23) 松本俊彦: 多剤処方規制と背景. 臨床精神薬理 20(9): 975-982, 2017.
  - 24) 松本俊彦: 特集 アルコール健康障害対策の推進 医療機関におけるアルコール・薬物依存症の治療プログラム. 公衆衛生 81(9): 730-736, 2017.
  - 25) 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.
  - 26) 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.
  - 27) 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, 21017.
  - 28) 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.
  - 29) 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.
  - 30) 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.
  - 31) 松本俊彦: 人はなぜ依存症になるのか. 日本アルコール関連問題学会雑誌 19(1): 31-34, 2017.
  - 32) 松本俊彦: 特集 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.
  - 33) 松本俊彦, 船田正彦, 嶋根卓也, 近藤あゆみ: 薬物関連問題とどう対峙するか 疫学研究, 毒性評価, 臨床実践, 政策提言, 精神保健研究, 30, 53-61, 2017.
  - 34) Hamamura T, Suganuma S, Takano A, Matsumoto T, Shimoyama H: The Efficacy of a Web-Based Screening and Brief Intervention for Reducing Alcohol Consumption Among Japanese Problem Drinkers: Protocol for a Single-Blind Randomized Controlled Trial. JMIR Res. Protoc. 2018;7(5):e10650 doi:10.2196/10650
  - 35) Tanibuchi Y, Matsumoto T, Funada D, Shimane T: The influence of tightening regulations on patients with new

- psychoactive substance-related disorders in Japan. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2018 Oct 19. doi: 10.1002/npr2.12035.
- 36) 引土絵美,岡崎重人,加藤隆,山本大,山崎明義,松本俊彦:治療共同体エンカウンター・グループの効果とその要因について. *日本アルコール薬物医学会雑誌* 53(2) : 83-94, 2018.
- 37) 花岡晋平,平田豊明,谷淵由布子,宋龍平,合川勇三,山崎信幸,撰尚之,加賀谷有行,津久江亮太郎,門脇亜理紗,今井航平,佐々木浩二,松本俊彦:わが国の精神科救急医療施設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* 53(5) : 212-225, 2018.
- 38) 松本俊彦:嗜癖性障害. *最新精神医学* 23(2) : 121-129, 2018.
- 39) 松本俊彦:薬物依存症と対人関係. *精神科治療学* 33(4) : 435-440, 2018.
- 40) 松本俊彦:向精神薬乱用・依存を防ぐために精神科医と薬剤師にできること. *日本精神薬学会誌* 1(2) : 12-15, 2018.
- 41) 松本俊彦:最近の危険ドラッグ関連障害患者における臨床的特徴の変化:全国の精神科医療施設における薬物関連障害の実態調査:2012年と2014年の比較. *精神神経学雑誌* 120(5) : 361-368, 2018.
- 42) 松本俊彦:ワークブックを使った認知行動療法的アプローチはどのようなものか教えてください. *モダンフィジシャン* 38(8) : 844-846, 2018.
- 43) 松本俊彦:物質使用障害とトラウマ. *臨床精神医学* 47(7) : 799-804, 2018.
- 44) 谷淵由布子,大宮宗一郎,松本陽一郎,石田恵美,松本俊彦:薬物事犯の精神科的治療. *精神科治療学* 33(8) : 959-964, 2018.
- 45) 松本俊彦:睡眠薬は是か非か - Pros and Cons: Consの立場から - 睡眠薬は精神科薬物療法における「悪貨」である. *精神医学* 60(9) : 1019-1023, 2018.
- 46) 松本俊彦:人はなぜ依存症になるのか - 子どもの薬物乱用 - . *児童青年精神医学とその近接領域* 59(3) : 278-282, 2018.
- 47) 松本俊彦:「やりたい」「やってしまった」「やめられない」 - 薬物依存症の心理 - . *こころの科学* 202 特別企画 : 40-46, 2018.
- 48) 高野歩,熊倉陽介,松本俊彦:刑の一部執行猶予制度以降の薬物依存症地域支援の課題 - 保護観察対象者コホート調査と地域支援体制構築 Voice Bridge Project. *日本アルコール関連問題学会雑誌* 20(1) : 39-41, 2018.
- 49) 松本俊彦:特集 依存と嗜癖-その現状と課題 - 人はなぜ依存症になるのか. *精神科* 33(6) : 463-468, 2018.
- 50) 松本俊彦:なぜオピオイド鎮痛薬依存症に陥るのか~臨床の立場から~. *ペインクリニック* 39(12) : 1570-1578, 2018.
- 51) 高野歩,郡健太,熊倉陽介,佐瀬満雄,松本俊彦:ハームリダクションの理念と実践. *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 53(5) : 151-170, 2018.
- 52) Hiroko Kotajima-Murakami, Ayumi Takano, Yasukazu Ogai, Shotaro Tsukamoto, Maki Murakami, Daisuke Funada, Yuko Tanibuchi, Hisateru Tachimori, Kazushi Maruo, Tsuyoshi Sasaki, Toshihiko Matsumoto, Kazutaka Ikeda. Study of effects of ifenprodil in patients with methamphetamine dependence: protocol for an exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2019 (in press).

## 2. 学会発表

- 1) 松本俊彦:教育講演 ト라우マとアディクション. 第15回日本トラウマティック・ストレス学会, 宮城, 2016.5.20.
- 2) 松本俊彦:教育講演 法医学との連携が精神医学を変える~薬物乱用と自殺に関する研究を通じて~. 第100次日本法医学会学術全国集会, 東京, 2016.6.17.
- 3) 松本俊彦:公開講座 人はなぜ依存症になり、回復ができるのか. 第38回日本アルコール関連問題学会秋田大会, 秋田, 2016.9.10.
- 4) 松本俊彦:教育講演 薬物依存症の治療~SMARPPを中心に~. 第51回アルコール・アディクション医学会新学会誕生記念特別研修プログラム, 東京, 2016.10.8.
- 5) 松本俊彦:特別企画シンポジウム 人はなぜ依存症になるのか? 第51回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 東京, 2016.10.8.
- 6) 松本俊彦:教育講演 SMARPPの理念と課題 プログラムの「学習」ではなく、支援ネットワークの交差点を目指して. 第51回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 東京, 2016.10.8.
- 7) 松本俊彦:特別講演 よくわかる SMARPP - あなたにも出来る薬物依存者支援. 集団認知行動療法研究会 第7回学術総会, 東京, 2016.10.30.

- 8) 松本俊彦：特別企画講演 専門家のいない薬物依存治療 依存症集団療法「SMARPP」.第34回日本神経治療学会総会 鳥取 2016.11.4.
- 9) 松本俊彦：記念講演 生き延びるための依存症、生き直すための回復.第23回関西アルコール関連問題学会滋賀大会,滋賀,2016.11.27.
- 10) 引土絵未,岡崎重人,加藤 隆,山本 大,山崎明義,松本俊彦：日本型治療共同体モデルとしてのエンカウンター・グループの効果とその要因について.第51回日本アルコール・アディクション医学会学術総会,東京,2016.10.8.
- 11) 近藤千春,藤城 聡,松本俊彦：依存症の認知行動療法のグループにおいける治療要因の測定結果からの考察.第51回日本アルコール・アディクション医学会学術総会,東京,2016.10.8.
- 12) 大曲めぐみ,嶋根卓也,松本俊彦：日本の刑事施設における薬物依存離脱指導の評価方法についての文献レビュー.日本アルコール・アディクション医学会学術総会,東京,2016.10.7.
- 13) 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って.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.
- 14) 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.
- 15) 松本俊彦：【シンポジウム64】さまざまな精神障害の「病識」をどのように治療するか 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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回日本エイズ学会学術集会・総会,東京,2017.11.24.
- 24) 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.
- 25) 熊倉陽介,高野歩,松本俊彦：(ポスター)保護観察の対象となった薬物依存症をもつ人の地域支援:Voice Bridges Projectの対象地域における展開.第37回日本社会精神医学会,京都,2018.3.1-2.
- 26) 松本俊彦：【特別講演】人はなぜ依存症になるのか?～依存症と環境・社会～.第37回日本社会精神医学会,京都,2018.3.2.
- 27) Yuko Tanibuchi, Toshihiko Matsumoto, Daisuke Funada, Yasunari Kawasoe, Satoshi Sakakibara, Nobuya Naruse, Shunichiro Ikeda, Takashi Sunami, Takeo Muto, Tetsuji Cho: A study on factors of better treatment outcome for patients with new psychoactive-substances-related disorders in specialized clinics or wards for drug dependence in Japan. The College on Problems of Drug dependence 80th Annual Scientific Meeting, San Diego, 2018.6.9-14.
- 28) 熊倉陽介,高野歩,松本俊彦：【シンポジウム33】保護観察の対象となった薬物依存症をもつ人を地域で支える Voice Bridges Project.第114回日本精神神経学会学術総会,兵庫,2018.6.21.
- 29) 谷淵由布子,松本俊彦：危険ドラッグ関連障害患者の急増と終息とその後.第114回日本精神神経学会学術総会,兵庫,2018.6.21.
- 30) 嶋根卓也,近藤あゆみ,米澤雅子,近藤恒夫,松本俊彦：【シンポジウム33】民間支援団体利用者のコホート調査と支援の課題に関する

- 研究(第二報).第114回日本精神神経学会学術総会,兵庫,2018.6.21.
- 31) 宇佐美貴士,神前洋帆,徳永弥生,本田洋子,熊倉陽介,高野歩,松本俊彦:保護観察の対象となった薬物依存症をもつ人の地域視点(Voice Bridges Project)の福岡市での実践報告.第114回日本精神神経学会学術総会,兵庫,2018.6.22.
- 32) 花岡晋平,廣瀬祐紀,松本俊彦,平田豊明:精神科救急病棟における尿中薬物検査の実施状況(第一報).第114回日本精神神経学会学術総会,兵庫,2018.6.22.
- 33) 神前洋帆,武藤由也,徳永弥生,本田洋子,宇佐美貴士,熊倉陽介,高野歩,松本俊彦:福岡市における保護観察対象の薬物依存者の地域支援(Voice Bridges Project).平成30年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会,京都,2018.9.10.
- 34) 田中紀子,松本俊彦,森田展彰,木村智和:病的ギャンブラーとギャンブル愛好家とを峻別するものは何か.平成30年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会,京都,2018.9.10.
- 35) 引土絵未,岡崎重人,加藤隆,山本大,山崎明義,松本俊彦,嶋根卓也:回復支援施設におけるTCエンカウンター・グループの適用に関する研究.平成30年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会,京都,2018.9.10.
- 36) Ayumi Takano, Yousuke Kumakura, Eriko Ban, Takashi Usami, Toshihiko Matsumoto: Cohort study and development of community-based support for drug users on probation in Japan, Voice Bridges Project. The 19th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism, Kyoto, 2018.9.9-13.
- 37) Ayumi Takano, Sachiko Ono, Hayato Yamana, Hiroki Matsui, Toshihiko Matsumoto, Hideo Yasunaga, Norito Kawakami: Risk factors for long-term prescription of benzodiazepine: cohort study using a large health insurance claim database in Japan. The 19th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism, Kyoto, 2018.9.9-13.
- 38) Ayumi Takano, Mitsuo Sase, Toshihiko Matsumoto, Norito Kawakami: Smartphone-based self-monitoring application for drug users: co-production with targeted users. The 19th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism, Kyoto, 2018.9.9-13.
- 39) 廣瀬祐紀,花岡晋平,井上翔,深見悟郎,平田豊明,松本俊彦:精神科救急病棟における尿中薬物検査の実施状況(第二報).第26回日本精神科救急学会学術総会,沖縄,2018.10.11.
- 40) 松本俊彦:【特別講演】刑の一部執行猶予制度以降の薬物依存症地域支援~Voice Bridges Project~.平成30年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会,京都,2018.9.9.
- 41) 松本俊彦:【特別講演】ランチョン・レクチャー 人はなぜ依存症になるのか.日本精神病理学会第41回大会「往還する精神病理学-原点回帰と越境と-」,兵庫,2018.10.5.
- 42) 松本俊彦:【教育講演】アディクション問題の理解と援助.第32回東京精神科病院協会学会,東京,2018.10.23.
- 43) 松本俊彦:【特別講演】薬物依存症からの回復のために必要なこと.第65回日本矯正医学会総会,東京,2018.10.25.
- 44) 松本俊彦:【ワークショップ】自傷行為の理解と援助.日本認知・行動療法学会第44回大会,東京,2018.10.28.
- 45) 松本俊彦:【特別講演】アディクション問題の理解と援助.第35回愛媛県精神神経学会,愛媛,2018.12.1.
- 46) 嶋根卓也,今村顕史,池田和子,山本政弘,辻麻理子,長与由紀子,松本俊彦:薬物使用経験のあるHIV陽性者における亜硝酸エステル使用が服薬アドヒアランスに与える影響.第32回日本エイズ学会学術集会・総会,大阪,2018.12.4.
- 47) 松本俊彦:【特別講演1】人はなぜ依存症になるのか~患者と同僚、そして自らを薬物依存症から守るために~.第25回日本静脈麻酔学会,栃木,2018.12.8.
- 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

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.

### 引用文献

表1: 人口動態的変数および心理社会的背景の比較

		主たる薬物			χ <sup>2</sup> 値	df	p*	
		睡眠薬・抗不安薬	覚せい剤	市販薬(鎮咳薬・感冒薬・鎮痛薬・睡眠薬など)				
		n=343	n=452	n=105				
生物学的性別	男	度数 168 %	49.0	315 <b>69.7</b>	58 55.2	36.063	2	<0.001
	その他	度数 0.0 %	0.0	0.0 0.0	0.0 0.0			
現在の年代	10代	度数	1	5	12	103.455	12	<0.001
		%	0.3	1.1	11.4			
	20代	度数	45	56	24			
		%	13.1	12.4	<b>22.9</b>			
	30代	度数	87	135	30			
		%	<b>25.4</b>	<b>29.9</b>	<b>28.6</b>			
	40代	度数	99	150	25			
		%	<b>28.9</b>	<b>33.2</b>	<b>23.8</b>			
	50代	度数	56	84	10			
		%	16.3	18.6	9.5			
60代	度数	29	16	0				
	%	8.5	3.5	0.0				
70代以上	度数	26	6	4				
	%	7.6	1.3	3.8				
高卒以上の学歴(あり)	度数	224	181	68	54.594	2	<0.001	
%	65.3	<b>40.0</b>	64.8					
有職(現在何らかの職に就いている)	度数	104	142	35	0.356	2	0.837	
%	30.3	31.4	33.3					
薬物関連犯罪での補導・逮捕歴(あり)	度数	33	345	11	405.542	2	<0.001	
%	9.6	<b>76.3</b>	10.5					
薬物関連犯罪以外での補導・逮捕歴(あり)	度数	36	85	13	11.216	2	0.004	
%	10.5	<b>18.8</b>	12.4					
矯正施設入所歴(あり)	度数	24	225	5	211.374	2	<0.001	
%	7.0	<b>49.8</b>	4.8					
現在のアルコール問題(あり)	度数	76	97	30	2.117	2	0.337	
%	22.2	21.5	28.6					
薬物問題による精神科入院歴(あり)	度数	203	250	64	1.548	2	0.461	
%	59.2	55.3	61.0					

\*カイ二乗検定

表2: 乱用薬物の薬物入手経路の比較

入手経路 (複数選択)	主たる薬物			$\chi^2$ 値	df	p*	
	睡眠薬・抗不安薬	覚せい剤	市販薬 (鎮咳薬・感冒薬・鎮痛薬・睡眠薬など)				
	n=343	n=452	n=105				
友人	度数	7	54	1	36.365	2	<0.001
	%	2.0	11.9	1.0			
知人	度数	1	123	0	137.966	2	<0.001
	%	0.3	<b>27.2</b>	0.0			
恋人・愛人	度数	2	27	0	22.128	2	<0.001
	%	0.6	<b>6.0</b>	0.0			
家族	度数	4	8	0	2.147	2	0.342
	%	1.2	1.8	0.0			
密売人	度数	0	245	0	333.662	2	<0.001
	%	0.0	<b>54.2</b>	0.0			
医療機関 (精神科)	度数	271	4	5	593.857	2	<0.001
	%	<b>79.0</b>	0.9	4.8			
医療機関 (身体科)	度数	114	2	2	197.198	2	<0.001
	%	<b>33.2</b>	0.4	1.9			
薬局	度数	8	0	75	550.706	2	<0.001
	%	2.3	0.0	<b>71.4</b>			
インターネット	度数	10	41	10	13.113	2	0.001
	%	2.9	<b>9.1</b>	<b>9.5</b>			
店舗	度数	0	1	25	185.479	2	<0.001
	%	0.0	0.2	<b>23.8</b>			
その他	度数	3	1	0	8.667	2	0.034
	%	0.9	0.2	0.0			

\*カイ二乗検定

表3: ICD-10 F1診断下位分類の比較

		主たる薬物			χ <sup>2</sup> 値	df	p*	
		睡眠薬・抗不安薬	覚せい剤	市販薬(鎮咳薬・感冒薬・鎮痛薬・睡眠薬など)				
		n=343	n=452	n=105				
ICD-10診断 (複数選択)	F1x.0 急性中毒	度数 %	27 7.9	9 2.0	8 7.6	16.409	2	<0.001
	F1x.1 有害な使用	度数 %	82 23.9	60 13.3	25 23.8	16.759	2	<0.001
	F1x.2 依存症候群	度数 %	262 76.4	323 71.5	83 79.0	3.919	2	0.141
	F1x.3 離脱状態	度数 %	15 4.4	7 1.5	8 7.6	11.604	2	0.003
	F1x.4 せん妄を伴う離脱状態	度数 %	24 7.0	3 0.7	4 3.8	23.568	2	<0.001
	F1x.5 精神病性障害	度数 %	12 3.5	130 28.8	7 6.7	98.505	2	<0.001
	F1x.6 健忘症候群	度数 %	1 0.3	7 1.5	1 1.0	3.116	2	0.211
	F1x.7 残遺性障害・遅発性精神病性障害	度数 %	7 2.0	81 17.9	0 5.1	68.625	2	<0.001
	F1x.8 他の精神および行動の障害	度数 %	6 1.7	5 1.1	1 1.0	0.744	2	0.689

\*カイ二乗検定

表4: 併存精神障害ICD-10診断の比較

		主たる薬物			χ <sup>2</sup> 値	df	p	
		睡眠薬・抗不安薬	覚せい剤	市販薬(鎮咳薬・感冒薬・鎮痛薬・睡眠薬など)				
		n=343	n=452	n=105				
併存精神障害 (複数選択)	F0 症状性を含む器質性精神障害	度数 %	7 2.0	4 0.9	0 0.0	3.628	2	0.163
	F2 統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害	度数 %	18 5.2	45 10.0	6 5.7	6.746	2	0.034
	F3 気分障害	度数 %	95 27.7	57 12.6	21 20.0	28.632	2	<0.001
	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 %	83 24.2	38 8.4	29 27.6	45.279	2	<0.001
	F5 生理的障害及び身体的要因に関連した精神障害	度数 %	16 4.7	15 3.3	5 4.8	1.100	2	0.577
	F6 成人の人格及び行動の障害	度数 %	45 13.1	39 8.6	22 21.0	13.415	2	0.001
	F7 知的障害(精神遅滞)	度数 %	9 2.6	25 5.5	6 5.7	4.332	2	0.115
	F8 心理的発達障害	度数 %	22 6.4	17 3.8	9 8.6	5.187	2	0.075
	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 %	6 1.7	19 4.2	5 4.8	4.398	2	0.111

\*カイ二乗検定

## 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 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所  
精神疾患病態研究部 部長

### 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 42 大学 131 医療機関が参加している（平成 31 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 29 年度は 75 病院から 2894 症例（統合失調症 1856 例、うつ病 1038 例）のデータを収集し、平成 30 年度処方調査は、現在、進行中である。診療の質指標（QI）は、2 年間でほぼ変化がなかったため（例：退院時の統合失調症における抗精神病薬単剤治療率 56% → 53%）、講習によって理解度が向上してから、実際の治療行動に結び付くまでには時間がかかることが示唆された。

### 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の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42大学131医療機関が参加している（平成31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29年度は、日本全国20カ所で講習を行い、約230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、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、理解度の向上が昨年度に引き続き認められた。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事が知られている。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28-29年度における講習受講前の処方調査を完了させ、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を含む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29年度処方実態調査においては、全国で20回の講習を実施し、230名が参加した。75病院から2894症例（統合失調症1856例、うつ病1038例）のデータを収集（平均38.6症例/病院）を収集した。統合失調症1856例；うつ病1038例であり、主治医が受講者である割合は、それぞれ48.7%と56.0%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% 53%）、抗不安薬・睡眠薬（ベンゾジアゼピン含）処方なし（32% 36%）、抗不安薬・睡眠薬（ベンゾジアゼピン含）処方量減少（25% 24%）、抗不安薬・睡眠薬（ベンゾジアゼピン含）種類数減少（19% 17%）、抗うつ薬処方なし（92% 92%）、気分安定薬・抗てんかん薬処方なし（63% 66%）、持効性注射剤の導入（4% 4%）、クロザピン治療（8%）、mECT治療（6% 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と29年度の処方調査を行った。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。講習

開始前（平成28年度）と講習開始1年後（平成29年度）で大きな違いはなく、処方行動の変化には時間がかかることが考えられた。

## 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エスチョンに答え、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) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kelly S, Jahanshad N, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, **Hashimoto R**. Role of frontal white matter and corpus callosum on social function in schizophrenia. *Schizophr Res*, 202:180-187, 2018
- 2) Morita K, Miura K, Fujimoto M, Shishido E, Shiino T, Takahashi J, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Hirano Y, Koshiyama D, Okada N, Ikeda M, Onitsuka T, Ozaki N, Kasai K, **Hashimoto R**. Abnormalities of eye movement are associated with work hours in schizophrenia. *Schizophr Res*, 202:420-422, 2018
- 3) Sumiyoshi C, Fujino H, Yamamori H, Kudo N, Azechi H, Fujimoto M, Yasuda Y, Ohi K, Sumiyoshi T, **Hashimoto R**. Predicting work outcome in patients with schizophrenia: Influence of IQ decline. *Schizophr Res*, 201:172-179, 2018
- 4) Kikuchi M, Miura K, Morita K, Yamamori H, Fujimoto M, Ikeda M, Yasuda Y, Nakaya A, **Hashimoto R**. Genome-wide Association Analysis of Eye Movement Dysfunction in Schizophrenia. *Sci Rep*, 8(1):12347, 2018

5) Kudo N, Yamamori H, Ishima T, Nemoto K, Yasuda Y, Fujimoto M, Azechi H, Niitsu T, Numata S, Ikeda M, Iyo M, Ohmori T, Fukunaga M, Watanabe Y, Hashimoto K, **Hashimoto R**. Plasma Levels of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (sTNFR2) Are Associated with Hippocampal Volume and Cognitive Performance in Patients with Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 21(7):631-639, 2018

## 2. 学会発表

- 1) **橋本亮太**、椎野智子、精神疾患の病態解明とその障害への支援に関する研究、平成 30 年度精神保健研究所研究報告会、東京、3.18, 2019 口頭
- 2) **橋本亮太**、精神疾患の克服とその障害支援への挑戦、むさしの会：1 月の例会・学習会、東京、1.26, 2019. 講演
- 3) **橋本亮太**、統合失調症一薬物治療の基本を学ぶ、新宿区精神障害者家族会新宿フレンズ昼の家族会（講演会）、1.12,2019. 講演
- 4) **橋本亮太**、精神疾患のバイオタイプによる診断・治療法の開発、第 16 回 IGC 第 12 回 COCORO 合同会議、東京、12.8-9(9), 2018. 口頭
- 5) 椎野智子、住吉チカ、藤野陽生、山森英長、藤本美智子、安田由華、大井一高、住吉太幹、**橋本亮太**、統合失調症における認知機能障害評価法の臨床応用、第 22 回日本精神保健・予防学会、東京、12.1-2(1), 2019. ポスター
- 6) **橋本亮太**、市橋加代、リエゾン精神科医のためのガイドライン活用術、第 31 回総合病院精神医学会総会、東京、11.30-12.1(30), 2018. 講演
- 7) **橋本亮太**、精神疾患の克服とその障害支援への挑戦、横浜 YPS ピアスタッフの集い(精神科医 橋本亮太会)、横浜、11.29, 2018. 講演
- 8) **橋本亮太**、(講演)統合失調症薬物治療ガイド作成の趣旨、シンポジウム 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、11.14-16(15), 2018. 口演
- 9) 松井佑樹、大石智、滝澤毅矢、工藤紀子、渡邊衡一郎、稲田健、**橋本亮太**、EGUIDE プロジェクトからの報告～過去 2 年間のガイドラインの教育効果と質の考察～、第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、11.14-16(15), 2018. ポスター
- 10) 市橋香代、堀輝、安田由華、山本智也、渡邊衡一郎、稲田健、笠井清登、**橋本亮太**、統合失調症治療における施設群ごとの Quality Indicator の検討：

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 (EGUIDE) より、第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、11.14-16(15), 2018. ポスター

- 11) 住吉チカ、藤野陽生、山森英長、工藤紀子、畦地裕統、藤本美智子、安田由華、大井一高、住吉太幹、**橋本亮太**、統合失調症患者の労働状態：推定精度に関わる要因、精神疾患と認知機能研究会、東京、11.10, 2018 口頭
- 12) 畠山卓也、**橋本亮太**、加藤玲、堀合研二郎、「統合失調症薬物治療ガイド-患者さん・ご家族・支援者のために-」を活用してみませんか？特別企画；第 25 回日本精神科看護専門学術集会 in 香川、高松、10.26-27(26), 2018. 講演
- 13) 佐田あゆ美、福留隆志、釘抜利明、**橋本亮太**、簡易認知機能検査をアセスメントに用いた支援の実践、日本デイケア学会第 23 回年次大会、千葉、10.18-19(18), 2018. 口演
- 14) **橋本亮太**、精神科医療における標準治療と臨床経験との関係、シンポジウム：精神科医療における標準治療の課題と展望、第 7 回日本精神科医学会、長野、10.5,2018. 講演、オーガナイザー
- 15) **橋本亮太**、統合失調症薬物治療を正しく理解し正確に伝えるために、埼玉県精神障害者家族会連合会 精神障害者家族間の支援者(ピアサポート)養成研修会、大宮、10.1,2018 講演
- 16) **橋本亮太**、当事者・家族・支援者に優しい統合失調症薬物治療ガイド、リカバリー全国フォーラム 2018、東京、9.16-17(17), 2018. 口演
- 17) **橋本亮太**、統合失調症薬物治療ガイドラインとは-ガイドラインの概念と使い方-、第 2 回日本精神薬学会総会・学術総会、名古屋、9.15-16(16),2018. 招待講演
- 18) 越山太輔、福永雅喜、岡田直大、山下典生、山森英長、安田由華、藤本美智子、大井一高、藤野陽生、渡邊嘉之、笠井清登、**橋本亮太**、統合失調症の皮質下体積と認知・社会機能の相関解析、シンポジウム 25、第 40 日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会合同年会、神戸、9.6-8(8), 2018 講演
- 19) Morita K, Miura K, Fujimoto M, Shishido E, Shiino T, Takahashi J, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Hirano Y, Koshiyama D, Okada N, Ikeda M, Onitsuka T, Ozaki N, Kasai K, **Hashimoto R**. Abnormalities of eye movement are associated with work hours in schizophrenia. 第 40 日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会合同年会、神戸、9.6-8(6), 2018 ポスター

- 20) 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40日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会合同年会、神戸、9.6-8(6), 2018. ポスター
- 21) **橋本亮太**、中込和幸、統合失調症は治るのか～リカバリー概念から、第5回NCNPメディア塾、東京、8.24, 2018. 口演
- 22) 伊賀淳一、越智紳一郎、安田由華、山本智也、稲田健、渡邊衡一郎、**橋本亮太**、上野修一、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(EGUIDEプロジェクト)参加施設のうつ病治療の診療の質の評価、第15回日本うつ病学会総会、東京、7.27-28(28), 2018. ポスター
- 23) 坪井貴嗣、高江洲義和、田形弘実、辻野尚久、稲田健、**橋本亮太**、渡邊衡一郎、うつ病治療ガイドラインの教育効果についての検証：平成28年度EGUIDEプロジェクトからの報告、第15回日本うつ病学会総会、東京、7.27-28(28), 2018. ポスター
- 24) Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Azehi H, Okada N, Koshiyama D, Kawakami S, Morita S, Ikeda M, Kasai K, **Hashimoto R**. Eyemovement abnormalities and their association with cognitive impairments in schizophrenia.(統合失調症の眼球運動異常と認知機能の関連)、第41回日本神経科学大会、神戸 7.26-29(26-28), 2018. ポスター
- 25) **橋本亮太**、EGUIDEプロジェクトの概要、日本精神神経科診療所協会平成30年度定時総会 第24回学術研究会、淡路、6.23-24(24), 2018. 講演
- 26) **橋本亮太**、向精神薬の多剤併用を防ぐ：ガイドラインから、シンポジウム：多剤併用を防ぐために考えなくてはならないこと、第114回日本精神神経学会学術総会、神戸、6.21-23(21), 2018. 講演
- 27) **橋本亮太**、日本医療機能評価機構 Minds による診療ガイドラインの精神疾患への適用、教育講演4、第114回日本精神神経学会学術総会、神戸、6.21-23(21), 2018. 講演
- 28) 堀輝、阿竹聖和、安田由華、山本智也、稲田健、渡邊衡一郎、**橋本亮太**、吉村玲児、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における初年度 Quality Indicator について、第114回日本精神神経学会学術総会、神戸、6.21-23(22), 2018. ポスター
- 29) 大石智、滝澤毅矢、姜善貴、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

ラインとうつ病治療ガイドラインの教育効果の評価 - EGUIDE プロジェクトからの報告、第114回日本精神神経学会学術総会、神戸、6.21-23(23), 2018. 口演

30) **橋本亮太**、精神科治療ガイドラインの普及・教育・検証活動である EGUIDE プロジェクトのすべて、大阪精神科診療所協会学術研究会、大阪、6.9, 2018、講演

31) **橋本亮太**、精神疾患のバイオタイプによる診断・治療法の開発、第15回 IGC 第11回 COCORO 合同会議、東京、6.2-3(3), 2018. 口頭

#### 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 准教授

### 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<sup>-</sup> 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<sup>6)</sup>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<sup>4)</sup>、オランダの高齢者調査では 8%であった<sup>5)</sup>。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<sup>3)</sup>。

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<sup>1)</sup>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 カ月フォローアップ (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)

リラクゼーション

リラクゼ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<sup>2)</sup>。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

#### F. 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 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 藤田医科大学 医学部 精神神経科 准教授

### 研究要旨

【目的】抗精神病薬治療により臨床的に安定した初発精神病性障害患者は、抗精神病薬治療を継続した方がよいのかどうかを検討する。

【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 と 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】10 本の無作為割付試験が同定された（合計 776 名の患者、平均研究期間は  $18.6 \pm 6.0$  カ月）。抗精神病薬継続群は、中止群に比し、研究開始後 1 カ月目以外の全ての評価時点において、再発率で統計学的有意に勝った [RR (NNT): 2 カ月目, 0.49 (13); 3 カ月目, 0.46 (9); 6 カ月目, 0.55 (6); 9 カ月目, 0.48 (3); 12 カ月目, 0.47 (3); and 18-24 カ月目, 0.57 (4)]

【考察と結論】以上から、抗精神病薬治療により臨床的に安定した初発精神病性障害患者であっても、抗精神病薬の中止は、再発予防の観点から推奨できない。

### A . 緒言

統合失調症に対する治療方法は薬物治療と非薬物治療がある。実臨床で統合失調症に対する治療は、薬物治療の中でも抗精神病薬を薬物治療が中心である(NICE, 2014)。急性期統合失調症に対しても、再発予防のための維持期統合失調症に対しても、抗精神病薬は大きな効果量を持って有効性を示している(Leucht et al., 2012)。初発精神病性障害と再発を繰り返している患者では、抗精神病薬治療に関して、以下の点で異なることが示されている(Murray et al., 2016)。初発患者の方が、低用量の抗精神病薬で治療反応を得やすい。初発患者の方が、抗精神病薬の副作用が出現し易い。初発患者の方が、服薬アドヒアランスが悪い。また、抗精神病薬を継続的に服用することにより、以下のような様々な副作用（錐体外路症状や運動障

害や遅発性ジスキネジア、肥満や糖尿病、高脂血症などのメタボリック症候群、脳萎縮やドーパミン D2 受容体過感受性精神病）が懸念され、ヨーロッパを中心に、抗精神病薬治療により、症状が安定した、寛解した初発精神病性障害患者は、抗精神病薬維持治療を中止してもよいのではないか？という意見が多くでるようになった。そのため、抗精神病薬治療により症状が安定した初発精神病性障害患者に対する抗精神病薬の維持治療と中止を検討した無作為割付試験が複数報告された。しかし、それらの研究結果は一致しておらず、未だに、この臨床疑問に対する決定的な回答は得られていない。そこで、私達は系統的レビューを行い、全ての同様の研究結果を定性的に検討した。更に私達は、メタ解析を行い、この臨床疑問に対する定量的検討も加えた。

## 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): 初発精神病性障害; Intervention (介入): 抗精神病薬; Comparators (比較): プラセボまたは非薬物的介入; Outcomes (評価項目): 1) 再発率、2) Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)得点、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、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、2018年1月6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 OR psychosis” AND “randomized” AND “first-episode” AND “discontinuation OR withdrawal OR intermittent.”。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(Taro Kishi, Yuki Matsuda, and Yuki Matsui)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。主要評価項目は12カ月目の再発率で、他に、1, 2, 3, 6, 9, 18-24カ月目の再発率、PANSS得点、治療中断率、錐体外路症状の出現頻度についても検討した。

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たSMDを使用した(Hedges 'g)。

## C . 結果

### 1. 研究特性

文献検索により、10本の無作為割付試験を包括した(Figure 1)。全患者数は776人で、平均研究期間はwith 18.6 ± 5.9カ月であった(Table 1)。全て英文論文であった。全ての研究に関して様々なバイアスの評価をした(Figure 2)

### 2. メタ解析の結果

抗精神病薬継続群は、中止群に比し、研究開始後1カ月目以外の全ての評価時点において、再発率で統計学的有意に勝った[RR (NNT): 2カ月目, 0.49 (13); 3カ月目, 0.46 (9); 6カ月目, 0.55 (6); 9カ月目, 0.48 (3); 12カ月目,

0.47 (3); and 18-24 カ月目, 0.57 (4)]  
(Figure 2)。

また、抗精神病薬維持群と中止群で、PANSS 得点の改善度やパーキンソン症状の出現頻度に関して、有意差を認めなかったが、抗精神病薬維持群は中止群より、有害事象による治療中断率が有意に多かった(RR = 2.61; NNH = not significant)。

#### D . 考察

本研究は、抗精神病薬治療により症状が安定した初発精神病性障害患者に対し、再発率、治療中断率などに関して、抗精神病薬維持治療と中止療法を比較した、系統的レビューとメタ解析である。抗精神病薬継続群は、大きな効果量をもって、中止群より再発率が低かった。また、中止に向けて抗精神病薬の漸減開始後 2 カ月目から、再発率で有意差を認めており、臨床医は抗精神病薬治療により安定した初発患者に対して抗精神病薬を現慮したら、必ず 2 カ月以内に再発の兆候の有無について診察すべきである。このように、抗精神病薬の維持治療は、抗精神病薬治療により安定した初発患者に対しても推奨されるが、有害事象による治療中断率が多かった。そのため、少しでも有害事象のリスクの小さい抗精神病薬を患者に提案すべきである。

本研究の限界として、本研究に包括した試験の平均研究期間は 18.6 カ月であるため、より長期的な初発精神病性障害に対する抗精神病薬の有用性が検討できていない。また、安全性が高いことから現在実臨床でよく使用されているアリピプラゾールやプロナンセリンといった薬に関しては検討されていない。

#### E . 結論

本研究によれば、抗精神病薬治療により臨床的に安定した初発精神病性障害患者であっても、抗精神病薬の中止は、再発予防の観点から推奨できない。しかし、本研究に包括した試験

の平均研究期間は 18.6 カ月であるため、より長期的な初発精神病性障害に対する抗精神病薬の有用性の検討が今後必要である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. **Kishi T**, Ikuta T, Matsui Y, Inada K, Matsuda Y, Mishima K, et al. Effect of discontinuation v. maintenance of antipsychotic medication on relapse rates in patients with remitted/stable first-episode psychosis: a meta-analysis. *Psychol Med* 2018: 1-8.
2. **Kishi T**, Ikuta T, Oya K, Matsunaga S, Matsuda Y, Iwata N. Anti-dementia Drugs for Psychopathology and Cognitive Impairment in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018.
3. **Kishi T**, Matsuda Y, Iwata N. Combination Therapy of Serotonin Reuptake Inhibitors and Memantine for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Alzheimers Dis* 2018, 64(1): 43-48.
4. **Kishi T**, Matsunaga S, Iwata N. Memantine treatment for Japanese patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018, 14: 2915-2922.
5. **Kishi T**, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Response to the letter from Dr. Kim and colleagues. *Psychiatry Res* 2018, 263: 291-292.
6. **Kishi T**, Oya K, Matsui Y, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, et al. Comparison of the efficacy and safety of 4 and 2 mg/day brexpiprazole for acute schizophrenia: a

meta-analysis of double-blind, randomized placebo-controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018, 14: 2519-2530.

7. Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, et al. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2018, 17(10): 1053-1061.
8. Nguyen L, Kakeda S, Katsuki A, Sugimoto K, Otsuka Y, Ueda I, Kishi T, et al. Relationship between VEGF-related gene polymorphisms and brain morphology in treatment-naive patients with first-episode major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018.
9. Nomura I, Kishi T, Ikuta T, Iwata N. Statin add-on therapy in the antipsychotic treatment of schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2018, 260: 41-47.
10. Okuya M, Matsunaga S, Ikuta T, Kishi T, Iwata N. Efficacy, Acceptability, and Safety of Intravenous Immunoglobulin Administration for Mild-To-Moderate Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2018, 66(4): 1379-1387.
11. Sakuma K, Kishi T, Iwata N. Response to the Letter from Dr. Jacob Peedicayil. *Psychopharmacology (Berl)* 2018.
12. Sakuma K, Matsunaga S, Nomura I, Okuya M, Kishi T, Iwata N. Folic acid/methylfolate for the treatment of psychopathology in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2018, 235(8): 2303-2314.
13. Yoshimura R, Kishi T, Atake K, Katsuki A, Iwata N. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Plasma Catecholamine Metabolites in People with Major Depression: Preliminary Cross-Sectional Study. *Front Psychiatry* 2018, 9:

52.

## 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

- Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G. & Davis, J. M. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379, 2063-71.
- Murray, R. M., Quattrone, D., Natesan, S., van Os, J., Nordentoft, M., Howes, O., Di Forti, M. & Taylor, D. (2016). Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry* 209, 361-365.

Table 1. 本研究に包括した研究の詳細

(1) study name (country), (2) sponsorship	(1) study design, (2) AP at BL (AP class, dose at BL, HAL eq, mg/d)	Patients (diagnosis, total n, status)	Age (mean, y)/ male/duration of illness (m)	Psychosocial interventions	MT group (mean dose, mg/d)	DI group	Relapse rate at the endpoint
(1) Boonstra <i>et al.</i> (2011) (Netherlands), (2) industry	(1) 2 y-ORCT, (2) FGA + SGA (3.1)	>1 y stable and remitted FEP (DSM-IV-SZ, SA, SF, 20, OP)	29.3/85%/31.3	PT, PE, CM	Continuation of AP (NR)	Gradual tapering of AP (over 6–12 wk)	MT (45%) > DI (91%)
(1) Chen <i>et al.</i> (2010) (Hong Kong), (2) industry	(1) 1 y-DBRPCT, (2) FGA + SGA (2.54)	≥1 y AP treatment and remitted FEP (DSM-IV-SZ, SA, SF, BPD, PNOS, 178, OP)	24.2/45%/27.6	Guideline-based CM for the first 3 y of illness	QUE (400) by cross-tapering (over 4–6 wk)	PLA by cross-tapering (over 4–6 wk, mean 35 d)	MT (41%) > DI (79%)
(1) Crow <i>et al.</i> (1986) (UK), (2) NR	(1) 2 y-DBRPCT, (2) FGA (NR)	FEP that was not unequivocally affective (NR:SZ, 120, OP)	26.1/61.7%/NR	Community-based PT	Flup-IM (40 mg/m), CHL (200), HAL (3), PIM (4), TRI (5)	First m: continuation of AP, second m: half-dose AP + half PLA, thereafter PLA	MT (46%) > DI (62%)
(1) Gaebel <i>et al.</i> (2002) (Germany), (2) non-industry	(1) 2 y-RBCT, (2) NR (NR)	≥4 wk AP treatment and ≥3 m stable FEP (ICD-9-SZ, SA, 115, OP)	31/52%/21.6	NR	Continuation of AP (≥100 CHL eq.)	Prodrome-based intervention: gradual tapering of AP (50%/every 2 wk, thus 42 days), however, reintroduced as soon as prodromal symptoms. DI again after restabilization. Crisis intervention: gradual tapering of AP (50%/every 2 wk), however, reintroduced as soon as crisis. DI again after restabilization	MT (28%) = Prodrome-based intervention (36%), MT (28%) = Crisis intervention (55%)
(1) Gaebel <i>et al.</i> (2011) (Germany), (2) non-industry	(1) 2 y-ORCT, (2) FGA (HAL) + SGA (RIS) (3.12)	1 y AP treatment and stable FEP (ICD-10: SZ, 44, OP)	33.1/56.8%/NR	PE (8 wk) or CBT (1 y) during the first year of the study	Continuation of RIS (≤6) or HAL (≤6)	Gradual tapering of AP (over 3 m, mean 160 d), dose reduction: 1 mg/every 1–2 wk	MT (0%) > DI (19%)
(1) Hogarty and Goldberg (1973) (USA), (2) non-industry	(1) 2 y-DBRPCT, (2) NR (NR)	2 m stable FEP (DSM-II:SZ, SA 75, OP)	NR/NR/NR	CM and rehabilitation	CHL (cross-tapering for 2 m)	PLA (duration of taper: 0 d)	MT (27.8%) > DI (61.5%) <sup>a</sup>
(1) Kane <i>et al.</i> (1982) (USA), (2) non-industry	(1) 1 y-DBRPCT, (2) NR (NR)	≥4 w stable remitted FEP (RDC:SZ, 28, OP)	21.9/50.0%/NR	PT and rehabilitation	FLU (5 to 20) or FLU-D (12.5–50 mg/biweekly)	PLA (duration of taper: 0 d)	MT (0%) > DI (41.2%)
(1) McCreddie <i>et al.</i> (1989) (UK), (2) industry	(1) 1 y-DBRPCT, (2) FGA (NR)	1 y no relapse FEP (RDC:SZ, 49, OP)	NR/NR/NR	NR	Flup-IM (NR), PIM (NR)	PLA (duration of taper: 0 d)	MT (0%) > DI (57%)
(1) Rifkin <i>et al.</i> (1979) (USA), (2) non-industry	(1) 1 y-DBRPCT, (2) NR (NR)	Remitted FEP [hospital diagnosis + research criteria (Kraepelinian):SZ, 16, OP]	NR/NR/NR	PT (biweekly) during the first six m of the study	FLU (5 to 20) or FLU-D (0.5–2 ml/biweekly)	PLA (duration of taper: 0 d)	MT (8.3%) > DI (57.5%) <sup>a</sup>
(1) Wunderink <i>et al.</i> (2007)	(1) 18 m-RBCT, (2) FGA + SGA (2.6)	6 m remitted FEP (DSM-IV-SZ, SA, SF,	26.4/69.5%/8.9	NR	Continuation of AP (2.87) according to APA	Gradual tapering of AP, guided by symptom severity and patient	MT (21%) > DI (43%)

Figure 1. 文献検索のフローチャート



### PRISMA 2009 Flow Diagram

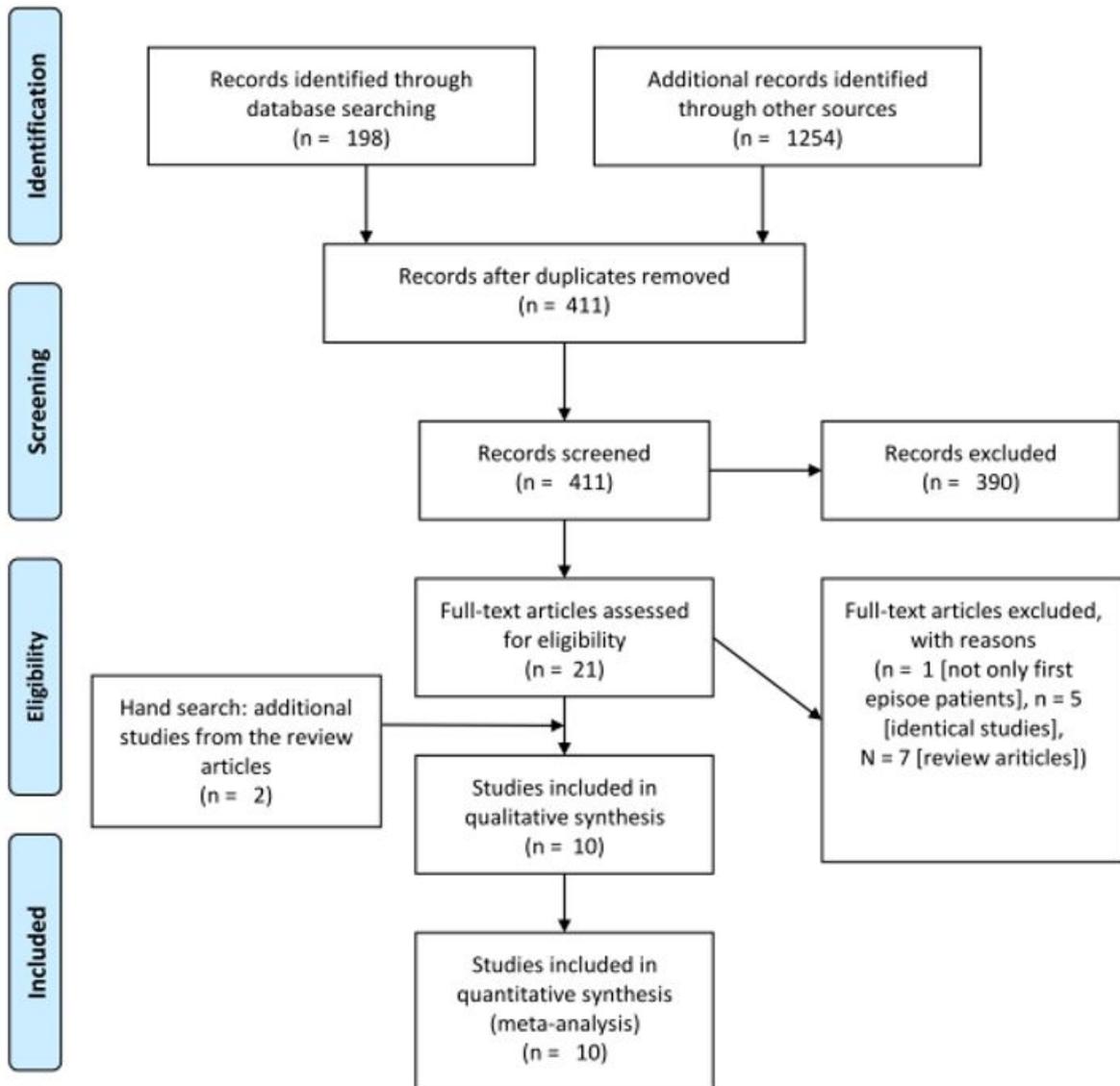
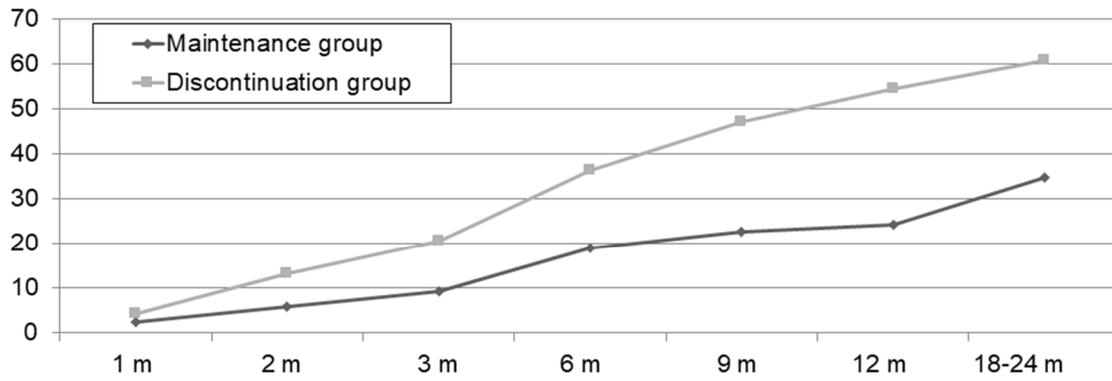


Figure 2. リスクオブバイアス

	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
Boonstra 2011	+	?	-	-	+	+	-
Chen 2010	+	+	+	+	+	+	-
Crow 1986	+	+	+	+	+	+	?
Gaebel 2002	?	?	-	?	+	+	?
Gaebel 2011	?	?	-	-	+	+	?
Hogarty 1973	?	?	?	+	+	+	?
Kane 1982	?	?	?	?	+	?	?
McCreadie 1989	?	?	?	?	?	?	-
Rifkin 1979	?	?	+	+	-	+	?
Wunderink 2007	+	+	-	+	+	+	-

Figure 3. 抗精神病薬継続群と中止群との再発率の比較

Mean relapse rate (%)



	1 m	2 m	3 m	6 m	9 m	12 m	18-24 m
N (n)	6 (605)	6 (605)	6 (605)	6 (605)	6 (605)	10 (739)	4 (383)
RR	0.55	0.49	0.46	0.55	0.48	0.47	0.57
95% CI	0.21-1.41	0.29-0.85	0.30-0.70	0.42-0.72	0.32-0.70	0.35-0.62	0.41-0.80
p	0.21	0.01	0.0002	<0.00001	0.0002	<0.00001	0.001
I <sup>2</sup>	0%	0%	0%	0%	44%	31%	43%
NNT	na	13	9	6	3	3	4



## 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。

まず、初年度は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、本研究班で使用する指針としてまとめた。

二年目には指針をマニュアルとしてまとめ、各向精神薬班に使用してもらうことで、各班の系統的レビューや推奨作成の質の担保を計ると同時に、マニュアルの改訂を行った。また各班の作業過程に、コメントやアドバイスという形で支援を行った。

### 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、前年度までに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、Cochrane Handbook of Systematic reviews、GRADE システム、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 等の資料をもとに、本研究での方法論的指針をまとめた。

本年度は、指針をマニュアルとしてまとめ、各向精神薬班に使用してもらうことで、各班の系統的レビューや推奨作成の質の担保を計ると同時に、マニュアルの改訂を行った。また各班の作業過程に、コメントやアドバイスという形で支援を行った。

## C．研究結果

系統的レビュー作成の統一指針・マニュアルに関しては添付資料 1 にまとめた。

また解釈・推奨作成に関する結果は、添付資料 1

と 2 にまとめた。

またここに添付はしていないが、全ての向精神薬グループの作成したスコープ・系統的レビュー・推奨に目を通し、必要に応じてコメント・アドバイスをを行うなど、支援を行った。

さらにこの過程で、統合方法論指針をブラッシュアップし、今後も様々な領域で再利用可能なものとした。

## D．考察

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考えられ、本研究のみならず、今後作成されるガイドライン等にも再利用されることを期待する。

## 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ったことで、今後も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．研究発表

### 1. 論文発表

1. [Watanabe N](#), Horikoshi M, Shinmei I, Oe Y, Narisawa T, Kumachi M, Matsuoka Y, Hamazaki K, Furukawa TA. Brief mindfulness-based stress management program for a better mental state in working populations - Happy Nurse Project: a randomized controlled trial. J Affect Disord. 2019; In press.

2. Endo M, Odaira K, Ono R, Kurauchi G, Koseki A, Goto M, Sato Y, Kon S, [Watanabe N](#), Sugawara N, Takada H, Kimura E. Health-related quality of life and its correlates in Japanese patients with myotonic dystrophy type 1. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:219-226.

3. Akechi T, Mantani A, Kurata K, Hirota S, Shimodera S, Yamada M, Inagaki M, [Watanabe N](#),

Kato T, Furukawa TA, Investigators S. Predicting relapse in major depression after successful initial pharmacological treatment. *J Affect Disord*. 2019;250:108-113.

4. Akechi T, Kato T, Watanabe N, Tanaka S, Furukawa TA, Investigators S. Predictors of hypomanic and/or manic switch among patients initially diagnosed with unipolar major depression during acute-phase antidepressants treatment. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(2):90-91.

5. Tong Z, Li F, Ogawa Y, Watanabe N, Furukawa TA. Quality of randomized controlled trials of new generation antidepressants and antipsychotics identified in the China National Knowledge Infrastructure (CNKI): a literature and telephone interview study. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):96.

6. Shimizu-Motohashi Y, Murakami T, Kimura E, Komaki H, Watanabe N. Exon skipping for Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):93.

7. Onishi Y, Masuzawa Y, Horita N, Kawasaki Y, Watanabe N. Gabapentinoids for chronic post-thoracotomy pain after lung surgery in adults: Protocol. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018.

8. Kikuchi S, Naoki Y, Tajiri T, Watanabe N. Proton pump inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease [protocol]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018. Watanabe N, Matsuoka Y, Kumachi M, Hamazaki K, Horikoshi M, Furukawa TA.

## 2. 学会発表

1. Watanabe N. Late Breaking Trials 1: Brief mindfulness-based stress management program for a better mental state in working populations - Happy Nurse Project: a randomized controlled trial. Paper presented at: 77th Annual Scientific Meeting, American Psychosomatic Society; March 7, 2019; Vancouver,

BC, Canada.

2. 渡辺範雄, 香月富士日. 不眠の認知行動療法 研修会. 第18回日本認知療法・認知行動療法学会; 11月25日, 2018; 岡山.

3. 渡辺範雄. シンポジウム12: 精神療法の論文がアクセプトされるために エディターの立場から . 第18回日本認知療法・認知行動療法学会; 11月24日, 2018; 岡山.

4. 渡辺範雄. 教育講演2: 精神療法の臨床試験のはじめ方・広げ方. P 第18回日本認知療法・認知行動療法学会; 11月23日, 2018; 岡山.

5. 渡辺範雄. シンポジウム6: 行動嗜癖治療における心理社会的治療の現状と課題. 第77回日本公衆衛生学会総会; 10月24日, 2018; 福島.

## G. 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

## (添付資料 1)

### 系統的レビュー作成 統一方法論

渡辺 範雄

#### 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行う。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、下記とする。

- 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
- e) 例えば重症度が連続変数で与えられる場合、一定の閾値を設けて「寛解/非寛解」「再燃/非再燃」のように二値変数で表現する(RCT論文中で報告なくてもあとから再計算可能)ことも考えられるが、これらはアウトカムとしては分け、また臨床的解釈の容易さを勘案して、原則的には二値変数のほうをより重要なものとして評価する

またCQは広すぎると包括的になるが異質性が増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。

#### 2. 文献検索

本研究は、治療介入の系統的レビューを行うため、原則的には無作為割り付け対照試験(RCT)を収集することを基本とする。しかしながら、向精神薬の長期予後・有害事象アウトカムや、頻度が少ないが重篤な有害事象アウトカムの情報を得るためには、比較的短期間かつ有効性を検証するための少人数サンプルとなりがちでRCTだけでは、不十分である。そのため、本研究ではRCTを検索することを基本とするが、上記のアウトカム情報を集めるために、積極的に観察研究を検索することも推奨する。ただし観察研究といえどもなるべく向精神薬継続群・中止群に分けた前向きコホート研究を収集すべきであり、向精神薬中止群のみを追跡した一群前後比較研究や、過去起点コホート研究(後ろ向きコホート研究)や症例対照研究はバイアス増加と言う観点から前向きコホート研究が無い場合に採用すべきであろう。また横断研究は、本研究では向精神薬とアウトカムの因果関係に重要な誤解を生じうるため、収集すべきではない。

そのため、RCTと観察研究の収集について、下記に分けて述べる。

RCTを収集した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うべきである。そうでない場合、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。また、検索式作成にはある程度の知識が必要なため、CQの周辺領域のコクランレビューがあればその検索式をまず参考とするべきである。さらに周辺に検索式作成に長けた医療情報スペシャリスト・図書館員等がいれば、助言を仰ぐことを推奨する。また、検索日、検索結果は常にバックアップ等をとって元ものを保存しておき、のちのPRISMAフローチャート(該当研究の選択過程を示すフローダイアグラム)作成に備える。

a) 文献データベースはMedlineだけではなく、最低でもCENTRAL

(<http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search?searchRow.searchOptions.searchProducts=clinicalTrials> Doi)、EMBASE(<https://www.embase.com/>)の3つを用いる。EMBASEは国立精神・神経医療研究センター(NCNP)で2018年6月いっぱいには検索可能であるので、検索式を作成した時点で各グループのNCNPメンバーがいればそのメンバーが検索し、なければ主任研究者の三島先生に送る。また各疾患グループにて研究登録レジストリー(WHOのICTRP search portal <http://apps.who.int/trialsearch/>)も検索して、ongoing studyとして系統的レビュー中でも報告することで、将来のアップデートに備える。

医中誌Web(<http://search.jamas.or.jp/>)は日本語文献を検索するためには唯一のデータベースで、本データベースに収録されている研究のほとんどは日本人を研究対象者として組み込んでいると考えられるため、本研究で作成したCQとの人種的異質性は最小となる。また査読の有無・質の問題から、掲載されている研究の質は英語原著雑誌よりも低い可能性はあるが、出版バイアスを減じて網羅的検索を行うという本研究班のポリシーからは、一応検索対象データベースとして考慮すべきであろう。

b) 検索には、言語・出版年・出版国等で制限を入れない。これは出版バイアスを減じるためである。

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PICO4要素の全部は使わず、PとI、および研究デザインのフィルター(後述。CENTRALではフィルターは不要で、PとIだけ用いる)の3要素を用いる。実際の検索式は

(Pの要素をORで結ぶ)AND(Iの要素をORで結ぶ)AND(RCTフィルター)

という形になる。

- d) この P と I 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高感度フィルターを用いる。検索は特異度をあげる(検索結果で出てきた研究数は少なく、該当論文の絶対数は少ないかもしれないが、包含基準チェックの労力は少ない)よりも、感度を上げる(検索結果で出てきた研究数が多く包含基準チェックの労力が多いが、該当論文の絶対数を多く含む可能性が高い)検索を行う。例えば、コクランハンドブック中で推奨される PubMed での高感度フィルターは下記である。コピーして使用することを推奨する。

```
(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] groups [tiab])
```

また Ovid Medline における高感度フィルターは下記である。

```
1 randomized controlled trial.pt.
2 controlled clinical trial.pt.
3 randomized.ab.
4 placebo.ab.
5 drug therapy.fs.
6 randomly.ab.
7 trial.ab.
8 groups.ab.
9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10 exp animals/ not humans.sh.
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。

PubMed は下記。

```
((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))
```

Ovid medline では下記。

```
1 randomized controlled trial.pt.
2 controlled clinical trial.pt.
3 randomized.ab.
4 placebo.ab.
5 clinical trials as topic.sh.
6 randomly.ab.
7 trial.ti.
8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9 exp animals/ not humans.sh.
10 8 not 9
```

PubMed の検索ヘルプページや各大学図書館が作成している日本語ガイダンスも適宜参考にすることを推奨する。

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/#pubmedhelp.Search\\_Field\\_Descriptions\\_and](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/#pubmedhelp.Search_Field_Descriptions_and)  
[http://www.lib.med.kyoto-u.ac.jp/pdf/pubmed\\_howto.pdf](http://www.lib.med.kyoto-u.ac.jp/pdf/pubmed_howto.pdf)

f) Medline は PubMed( <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> )だけでなく、Ovid Medline( <http://www.ovid.com/site/catalog/databases/901.jsp> ), Web of Science、SCOPUS、EBOSCO などの様々なプラットフォームが検索のためのインターフェースを提供しており、検索方法(フィールドタグ、演算子、検索式のナンバリングの可否)や検索式の保存方法が異なり、全てが互換性あるわけではない。しかし、PubMed は無料で手軽に検索可能であり、また Ovid はコクランレビューの検索式で主に用いているプラットフォームであるため、本研究班ではこの 2 つのどちらかを用いることを推奨する。この 2 つのプラットフォーム間の相互変換対応表を下記に示す。

項目	PubMed	Ovid Medline	Elsevier Embase.com	使用例など
検索式の項目ごとのナンバリング	不可能。最終的には検索式は一行になる。	可能。検索式は一行または複数行になる	可能。検索式は一行または複数行になる	PubMed の Advanced search builder は入子演算子検索が出来ないため、推奨しない
検索式の保存	アカウントに保存、または文章として管理可能	アカウントに保存	アカウントに保存	アカウントの事前作成が必要
結果の保存	アカウントに保存	アカウントに保存	アカウントに保存	
結果の出力	テキスト、文献管理ソフト対応フォーマット	テキスト、文献管理ソフト対応フォーマット	テキスト、CSV、文献管理ソフト対応フォーマット	
論理演算子	AND, OR, NOT (必ず大文字)	and, or, not	AND, OR, NOT (必ず大文字)	Ovid では or/2-10 1 and 11 などナンバリングで指定が可能
位置演算子	存在せず	adj#	NEAR/n NEXT/n	Ovid で”A adj2 B”は 「A の周囲 2 語以内に B がある」の意 Embase で A NEAR/5 B では A,B が 5 単語以内で隣接、A NEXT/5 B では A,B

				が 5 単語以内かつ、この順序で隣接
前方一致トラ ンケーション	*	\$	*	depress* depress\$
ワイルドカー ド	存在せず	#, ?	?(任意の一文 字) *(任意の文字 列)	behavio?ral
シソーラス	Mesh 語尾に[mh] (自動的に下 位語も含む)	Mesh exp ###/ (exp をつける と下位語も 含む)	Emtree /exp (exp をつけると 下位語も含む)	animals[mh] exp animals/
シソーラスの Subheadings	MeSH Subheadings 語尾に[sh] (自 動的に下位語 も含む)	MeSH Subheadings sh.	医薬品に特化し た Drug subheadings や、 疾病の Disease subheadings が ある	シソーラスの更に下 位語。
出版タイプ	語尾に[pt]	語尾に.pt.	コクランフィル ター使用のこと	randomized controlled trials.pt.
テキストワー ド	語尾に[tw]			書誌情報の全てのテ キスト検索
タイトル	語尾に[ti]	語尾に.ti.	語尾に:ti	
タイトルと要 約	語尾に[tiab]	語尾に.tw.	:ti,ab,kw(スパー スがあるとエラ ーになる)	

検索式の洗練化は下記のように行う。

1. 各グループにおいて、マニュアルに沿ってまずは Ovid Medline または PubMed の検索式を、研究デザインごとに作成する。
2. 各グループにおいて、それを使って実際に検索し、その検索式が動くかどうか確認する。
3. 各グループにおいて、検索式が動くならば その検索式でヒットした件数(X)、似た研究テーマの先行系統的レビューや予備的検索から既に把握していた、その研究デザインかつ今回の研究テーマに当てはまる研究の件数(Y)、その検索結果で Y のうち含まれていた研究件数(Z)をメモする
4. 各グループにおいて、なるべく Y=Z になるまで検索式を修正する

5. Y=Z が達成されたら、検索式チェックワーキンググループに最終的な XYZ の数とともに検索式を送る
6. フィルターが異なるので、RCT 検索式と観察研究検索式は上記 1-4 の段階を分けて行なう

g) CENTRAL( <http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search?searchRow.searchOptions.searchProducts=clinicalTrialsDoi> )はコクランの管理する主に RCT を集積したデータベースである。そのため、RCT を同定するフィルターを準備する必要はない。この検索式作成も、CQ の周辺領域のコクランレビューがあればその検索式を修正して作成する。具体的には、

- 1) 上記サイトから”Search”タブを用いてテキストワードを追加
- 2) ”Medical Terms (MeSH)”タブにて Medline と同じシソーラス用語を追加する。
- 3) これらはそれぞれのタブ内にある”Add to Search Manager”を使うことで、履歴が残り”Search Manager”タブ内で編集することができる。
- 4) 検索式は項目ごとにナンバリングされ、and / or 等の Boolean 演算子は”#1 or #2”のように入力することで使用できる。

基本的には、Medline で用いた検索語をそのまま上記方法にて CENTRAL で使用する。研究デザインのフィルターの入力はいらない。

h) EMBASE(は欧州の薬物療法研究に強いデータベースである。Medline と同様、様々な研究デザインの文献を含むため、RCT を同定するフィルターが必要である。コクランハンドブックにある、Ovid 版 EMBASE の高感度 RCT フィルターを下記に示す。これを OR でつないでいくことでフィルターとする。

free-text terms: random\$; factorial\$; crossover\$; cross over\$; cross-over\$; placebo\$; doubl\$ adj blind\$; singl\$ adj blind\$; assign\$; allocat\$; volunteer\$

index terms, known as Emtree terms: crossover-procedure; double-blind procedure; randomized controlled trial; single-blind procedure

Elsevier 版 Embase では、例えば下記(ADHD 班作成)。

```
'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
```

EMBASE の統制シソーラス用語は、Medline の MeSH とは異なる Emtree と呼ばれるものである。そのため、Medline で作成した検索式で用いた MeSH は Emtree 内の似た概念のものを検索して置き換える必要がある。

#### EMBASE.com の検索に関して

Embase には Ovid、Elsevier 等の複数のベンダーがあり、それぞれインターフェースや検索式文法は異なる。保健医療科学院の所有するものは Elsevier が提供する EMBASE.com( <https://www.embase.com/login> )であり、これに関する検索のヒントを下記に示す。保健医療科学院の図書館には事前に訪問する日時を e-mail で伝えておくと、先方に親切。(当日書いても入館可能)

- ホームページで advanced search、以後 results タブを選択することで検索式にナンバリングした検索式ビルダーを利用できる
- major depression とだけ入力すると 'major' AND 'depression' の検索実行となる。二単語以上の用語を検索する場合はシングルクォーテーションマーク'を両端に使用し、'major depression' とする。
- 下記、ワイルドカードはシングルクォーテーション内にも有効。
- ワイルドカードとして、任意の一文字として"?" (例: wom?n → woman, women)、文字制限なく任意の文字列として"\*"が使用できる。
- AND、OR、NOT、NEAR/n (例: A NEAR/5 B. A,B が 5 単語以内で順序を問わず隣接しているもの)、NEXT/n (例: A NEXT/5 B. A,B が 5 単語以内かつこの順序で隣接しているもの)などの演算子が使える。
- Emtree(シソーラス。統制語)は上部にある Emtree タブをクリックして検索し、目当てのものを選択した上で search 実行で results 欄の検索式ビルダーに追加される。途中、explode するか、major focus にするか選ぶ場面があるが、前者は on、後者は off にすると感度向上に役立つだろう。
- 検索式ビルダーは、あとから行単位で編集・削除可能。順番の入れ替えはできない模様だが、下記論理式で対処可能
- なるべく一行に複数の内容を盛り込むのではなく、行を分けて #7 AND #8 のようにあとから論理式で修正するほうが、編集が容易になる
- ただし、例えば薬剤名のシソーラス + フリーワード検索をする場合は 'suvorexant/exp OR 'suvorexant':ti,ab,kw などひとまとめにしても良いだろう
- 検索式の保存は、上部にある export で行う。CSV、テキスト等で保存しておくとうい。
- 検索結果は、results の下部に文献リストとして提示される。デフォルトだと 100 までだが、選択ボックスで全文献を選択できるのでそうしたうえで、export から RIS ファイルなどを選んで保存すれば文官管理ソフトで取り扱うのが容易になる
- これら export したファイルは、ローカルコンピューターの任意の場所にダウンロードされる。保健医療科学院のローカルコンピューターでは、USB フラッシュメモリ接続や G メール・Yahoo メールウェブサイトは利用できないが、ウェブサイトベースの dropbox やオンラインストレージサービス([fire storage http://firestorage.jp/](http://firestorage.jp/) など)は利用できるので、これらによって持ち出すことができるかもしれない。(注: 図書館はオフィシャルには推奨していない)

これらの検索結果は、Endnote 等の文献管理ソフトで扱える形式でダウンロードするか、または一般的な形式でダウンロードしてからソフトのインポート機能を使うなどすることで、いずれにせよこれらのソフトで扱えるように加工する。

文献管理ソフトにすべての検索結果を流し込んだのちに重複をソフトの機能を使って削除し、その削除したものを登録基準チェック以降で使用する。具体的には下記である。

1. Endnote その他文献管理ソフトを利用して、Medline 検索との duplicates を除く。Endnote のデフォルトでは著者・出版年・タイトルの 3 つすべてが一致する場合のみ引っかかるので、結果が今ひとつならばこ

れら 3 つの一つ外してみる(Endnote のメニューで Edit→Preferences→Duplicates、 で選ぶと選択できる)とか、条件を変えてみるとよい。

2. 除いたものを、Medline のときと同様に二人の研究者が独立して一次チェック(結果も記録しておく)、終了後二次チェックへ進む

また特殊例として、本研究で設定した CQ と合致する質の高い最近発表された系統的レビュー・メタ解析があった場合、その系統的レビューの検索日からのちに出版された重要な RCT があるかどうか検索する。あればその RCT を組み込んだレビューを新規に作成し(新規に検索された RCT の結果が既存のレビューのそれと同方向・同程度であれば必ずしもメタ解析は必要としない)、なければその系統的レビュー結果を引用することで推奨作成に進む。

またネットワークメタ解析のサブグループに CQ と合致する部分がある場合、その部分のみ抽出して上記を行う。ネットワークメタ解析では本研究の CQ よりも大きな CQ を設定して行っているため、サブグループとしての解析には多重比較を行う必要があるが、本研究の CQ ではサブグループ自体が主要なテーマであるので、そこだけ着目すれば多重比較にはならないため、エビデンスレベルを下げる等の考慮は必要ない。

観察研究の検索は、PI・研究デザインを用いる点では RCT と同様であるが、研究デザインのフィルターは観察研究用のものを用いる。BMJ Clinical Evidence Study design search filters

(<http://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/study-design-search-filters/>) を参考にすることを推奨する。

Ovid Medline cohort study strategy

1. exp cohort studies/
2. cohort\$.tw.
3. controlled clinical trial.pt.
4. epidemiologic methods/
5. limit 4 to yr=1971-1988
6. or/1-3,5

Embase cohort study strategy

1. exp cohort analysis/
2. exp longitudinal study/
3. exp prospective study/
4. exp follow up/
5. cohort\$.tw.
6. or/1-5

また参考までに、Ovid Medline における系統的レビューを同定する検索フィルターを下記に示す。

1. (review or review,tutorial or review, academic).pt.
2. (medline or medlars or embase or pubmed or cochrane).tw,sh.

3. (scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.
4. (psychlit or psyclit).tw,sh.
5. cinahl.tw,sh.
6. ((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)).tw,sh.
7. (electronic database\$ or bibliographic database\$ or computerized database\$ or online database\$).tw,sh.
8. (pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.
9. (peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.
10. (retraction of publication or retracted publication).pt.
11. or/2-10
12. 1 and 11
13. meta-analysis.pt.
14. meta-analysis.sh.
15. (meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh.
16. (systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.
17. (systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.
18. (quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.
19. (quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.
20. (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.
21. (methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.
22. (methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.
23. (integrative research review\$ or research integration).tw.
24. or/13-23
25. 12 or 24

i) 各向精神薬グループは、下記のように検索式を洗練させ、検索式チェック WG に送る

1. 各グループにおいて、マニュアルに沿ってまずは Ovid Medline または PubMed の検索式を作成する
  2. 各グループにおいて、それを使って実際に検索し、その検索式が動くかどうか確認する
  3. 各グループにおいて、検索式が動くなれば その検索式でヒットした件数(X)、既に把握していた研究の件数(Y)、その検索結果で Y のうち含まれていた研究件数(Z)をメモする
  4. 各グループにおいて、なるべく Y=Z となるまで検索式を修正する
  5. Y=Z が達成されたら、検索式チェック WG に最終的な XYZ の数とともに検索式を送る
  6. フィルターが異なるので、RCT 検索式と観察研究検索式は上記 1-4 の段階を分けて行なう
- ただし、ある年に自分たちの CQ と同じテーマのコクランレビューをはじめとする質のよい SR が出た場合にはそれ以後の研究に限定し、その SR の情報とともに限定した経緯を検索式チェック WG に報告する

### 3. 登録基準チェック

原則として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。論文は語数制限のため情報不足の場合は、積極的にプロトコル論文を探し、また trail registry を検索して方法の追加情報を求めるべきである。重大な決断に影響を与える研究(サンプルサイズやイベント率が大きく重みづけが大きくなることが予想されるなど)の場合、原著者に直接問い合わせることも積極的に行う。

具体的な注意点を下記に示す。

- a) 登録基準チェックでは、PICO と研究デザインの合わせて 5 要素のうち、0 の要素を除いた PIC・研究デザインの 4 要素について行い、0 についての判定は行わない。これはアウトカム報告バイアスにより論文中に報告されていない可能性があり、原著者に問い合わせることで入手できる可能性があるためである。
- b) 登録基準チェックでは、第一段階では Exclude / Possibly include のどちらかに判定する。Possibly include のものに関してはフルテキストを入手し、第二段階に進む。第一段階でフルテキストは見ない。第二段階ではフルテキストを見て、Exclude / Include / Possibly include の 3 つのうちのいずれかに判定する。Possibly include では、関連する研究計画書論文を探すか、原著者に問い合わせるなど追加情報を探索し、そのうえでもう一度 Exclude / Include を判定する。
- c) 登録基準チェックの第一段階は Rayyan( <https://rayyan.qcri.org/welcome> )というウェブサイト・スマートフォンアプリを用いて行うことを推奨する。最初に登録が必要であること、論文を個別番号で管理できないこと、Rayyan 自体のサーバーで結果を管理してクラウド利用するため稀に同期がうまくいかない、などの不利益があるが、包含基準・除外基準に該当するキーワードをハイライトして光らせることができ、チェックのスピードアップができる。結果は CSV として出力できるため、エクセルの関数等を使って二人の独立評価者の一致・不一致を同定することが容易である。

具体的な手順としては、

Endnote 等の文献管理ソフトで担当者数に応じて、担当論文を切り分ける。例えば担当者が 4 人いて文献が 1000 個あるならば、1-500、501-1000 等で切り分けてファイルを作り、セーブしておく。切り分けは、出版年度ではなく著者名(アルファベット)等で並べて行うのがよいだろう。

Endnote なら EndNote Export、Refman なら RIS 形式のファイルを作り、セーブする。

それぞれの担当者が、自分のアカウントで Rayyan を起動させ、同画面から担当文献リストをアップロードする。

Include/Exclude 関連用語を入力し、チェックを始める

- d) 第一段階が終わったらエクセル表等で結果をまとめたうえで、もう一度スコープをディスカッションして見直し、具体化・明文化したほうがよいところは改訂する。
- e) 第二段階に向けて第一段階で該当可能性のあると判断された論文のフルテキスト入手を行う。所属大学・研究所図書館の電子ジャーナルサービスや、文献相互貸借サービスを利用すると良い。それでも入手不可能ならば 原著者にメール等で論文 PDF の送付を依頼する、 クレジットカードにて出版社経由で購入する、等を検討する。

- f) 第二段階チェックは Rayyan で管理するのではなく、エクセル表などで論文名・チェック者・除外の場合の判断理由(後述)を記載するやりかたで行うのがよいだろう。またこの段階で、同一研究(study)から複数の論文(article)が出ているのが分かった場合、Mishima 2018 など研究名をつけたうえで article をひもづけておくとよい。
- g) 登録基準チェックの第一段階・第二段階とも全て終了してから二人の独立研究者の一致・不一致をチェックするのではなく、最初の 10 個、次の 50 個、次の 100 個、など区切り、その都度ディスカッションを行うことで一致率を上げていく。またこのディスカッション時には、各グループの系統的レビュー第一著者経験者はディスカッションに三人目として加わり、チェック過程に重大な過誤がないかどうかスーパーバイズし、問題があれば積極的に二人の独立研究者にアドバイスを行う。
- h) 登録基準チェックの第一段階では不必要だが、第二段階で Exclude になった研究では、PIC・研究デザインのどの要素が該当しなかったのか、記録していく。のちの PRISMA フローチャートへの記載と、Excluded studies の表作成に必要な情報となる。
- i) 第一段階、第二段階とも二人の独立研究者のディスカッション前の結果を用いて、一致率・kappa 係数を報告することが望ましい。一致率の計算方法は下記。
1. 評価者甲も乙も include
  2. 甲 も 乙 も exclude
  3. 甲 は Include、乙 は exclude
  4. 甲 は exclude、乙 は include
- 一致率 $=\frac{1+2}{1+2+3+4}$
- kappa は統計ソフトウェアを用いて計算するとよいだろう。

#### 4. 研究の質の評価・データ抽出

RCT の質の評価は Cochrane Risk of Bias tool を用いる。これは Minds の用意するものと同様である。ただし、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。

観察研究の質の評価は、Minds で準備したものをを用いる。他にも ROBINS、ROBANS、New Castle Ottawa scale などが知られているが、RCT の質の評価とは異なり、世界標準になっているものがない。そのため、次善の策として Minds のものを採用する。

データ抽出用紙は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」の「【4-5 評価シート 介入研究】」などにあるものを各向精神薬グループで改訂して使用する。Minds のマニュアルには二値変数に関するワークシートしかないが、連続変数では基本的には各群の平均値・標準偏差・群内人数を記載する。これらが上記基本形式に沿って報告されていない場合(二値変数では人数ではなくパーセント、または群間リスク比・オッズ比、連続変数では標準偏差ではなく標準誤差や p 値、または群間の平均値差や信頼区間など)でも、各研究に報告されているとおりに抽出しておき、次項統計解析時に加工することで、異質性が大きな問題でない限りはメタアナリシスにて統合することを目指す。

研究の質の評価・データ抽出は二人以上の独立評価者が行い、登録基準チェックと同様、経験者がスーパーバイズしながら進める。

## 5. 統計解析

CQ に合致した複数集積され、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。この際、RCT と観察研究では分けてメタ解析を行う。一緒に行うべきではない。

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、なるべく再燃・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やリスク差ではなくリスク比(RR)を用いて示す。これも解釈を容易にするためである。オッズ比のみでリスク比の報告がない RCT では、その RCT の対照群イベント率からオッズ比をリスク比に変換する(「付録」参照)。また連続変数において、平均値と標準誤差が報告されているが標準偏差が報告されていない場合、平均値と 95%信頼区間が報告されているが標準偏差が報告されていない場合、平均値と p 値の実数値が報告されている( $P=0.03$ )ものの標準偏差が報告されていない場合は、付録を使って標準偏差を計算することで、ソフトウェアに入力する。
- c) 上記で標準偏差の補完ができない場合、同一の系統的レビューに含まれた RCT でなるべく PICO・ベースライン特性が似ている研究の結果から標準偏差のみ、借用してそれを利用することを可とする。しかしそれを行ったうえで、このような研究を除いた感度分析をなるべく施行する。
- d) 標準化平均差(standardized mean difference、効果サイズ)とその 95%信頼区間は報告されているが、二値アウトカムが報告されていない場合は、「付録」を用いて対照群イベント率からリスク比を計算する。
- e) 欠測値を、混合モデルや MMRM で補完して報告している研究では、それを利用する。Per protocol 分析のデータのみが報告されていて ITT 解析が不可能な場合には、主解析としてのメタアナリシスには入れるが、感度分析としてこのような研究は除いた効果を見ることが望ましい。
- e) 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。

## 6. 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総体の質を 4 段階(High、Moderate、Low、Very low)で評価する。RCT だけで統合を行った場合には high でスタートし、観察研究だけで統合を行った場合は low 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。

(添付資料 2)

推奨作成 統一方法論

# 推奨作成



京都大学 大学院医学研究科  
社会健康医学系専攻

渡辺 範雄

[noriowncu@gmail.com](mailto:noriowncu@gmail.com)

## 本研究班の目的

下記の各向精神薬について、

1. 薬物療法の寛解・回復後の出口戦略
  - 1) 休薬・中止のタイミング・方法 または
  - 2) 生涯にわたる長期維持投与のいずれかを決定するための**重要かつ未解決かつ系統的レビュー実施可能なCQ**を、少なくとも1つ設定
2. そのCQに対する系統的レビューを作成する
3. 作成した**系統的レビュー**や**その他因子**から、そのCQの**出口戦略の推奨**を作成する

CQ1: 抗精神病薬（統合失調症スペクトラム障害の統合失調症）

CQ2: 抗うつ薬（抑うつ障害群のうつ病）

CQ3: 気分安定化薬（双極性障害の双極I型障害）

CQ4: 睡眠薬（睡眠・覚醒障害群の不眠障害）

CQ5: 抗不安薬（不安症群の全般不安症）

CQ6: ADHD治療薬（注意欠如・多動症）

## 全体の流れ

各向精神薬について班ごとに

1. スコープ作成
2. 系統的レビュー
3. 推奨作成

## 推奨作成

- 基本的には方向・強弱の2次元のみ
  - ・ 行うことを推奨する  
行わないことを推奨する
  - ・ 強く～  
弱く～
    - 強く：ほぼ全員に推奨される。
    - 弱く：患者が自身の価値観や好みに基づいて意思決定を行うのを許容。  
介入を受け入れる場合も、受け入れない場合もあるだろう。
- 条件付きで行うことも

# GRADE : EtDフレームワーク

- (1) この問題は優先課題ですか？
- (2) 診断の正確さは？（診断の診療ガイドラインの場合のみ）
- (3) 利益と害：望ましい効果は十分か？望ましくない効果は大きいのか？
- (4) 全体的なエビデンスの確実性(重大アウトカム)はどの程度か？
- (5) 主アウトカムに置く価値の大きさは、重要な不確実度やばらつきがあるか？
- (6) 望ましくない効果と望ましい効果のバランスは？
- (7) 必要とされるコストや資源（Resource use）は、どれだけか？
- (8) 医療上の不公平への影響は？
- (9) その介入は、主要な関係者に受け入れられますか？
- (10) その介入活用することは、現実的に可能ですか？

BMJ 2016;353:i2016 | doi: 10.1136/bmj.i2016

COI:		
	集団:	背景と重要臨床課題
	介入:	
	対照:	
	主アウトカム:	
	環境(背景):	
	観点:	

基準		判定例	根拠	備考
問題	この問題は優先課題か？	はい	資料の引用または理論的根拠の短い説明	
価値	人が主アウトカムに置く価値の大きさは、重要な不確実度やばらつきがあるか？	不確実度やばらつきがない		
望ましい効果	望ましいと期待された効果はどれほど十分か？	大きい		
望ましくない効果	望ましくないと予想された効果はどれほど大きいのか？	わずか		
エビデンスの確実性	効果のエビデンスの総合的な確実性は何か？	高		
効果のバランス	介入と比較対照に関して、望ましい効果と望ましくない効果のバランスはどうか？	介入側を支持する		
必要とされる資源	必要とされる資源(コスト)はどれほど大きいのか？	大きな節約		
必要とされる資源に関するエビデンスの確実性	必要とされる資源(コスト)に関するエビデンスの確実性は何か？	高		
費用対効果	介入と比較対照に関して、費用対効果はどうか？	介入側を支持する		
公平さ	医療上の不公平への影響はどうか？	減少させる		
受け入れ可能性	その介入は、主要な利害関係者に受け入れられますか？	はい		
実現可能性	その介入活用することは、現実的に可能ですか？	はい		

## GRADE アプローチによる基本の4要因

- (1) 全体的なエビデンスの確実性は
- (2) 患者の価値観のばらつきには確実性があるか
- (3) 望ましくない効果に対し、望ましい効果のバランスは確実か
- (4) コストや資源消費は、正味の利益に見合うか

4項目全てがYesではない場合は、多くの場合「弱い推奨」となる。

## 推奨作成のための情報

- 価値観：アウトカムごとの重要性、患者の視点
- エビデンスの総括：
  - 複数のアウトカム全体を俯瞰する
  - 全体的なエビデンスの確実性 (強さ)
- 望ましい効果と望ましくない効果のバランス
  - 相対効果ではなく、絶対効果で比較
- コスト、費用対効果、保険診療でカバーできるか
- 資源の利用可能性、公平性
- 実行可能性

## MINDS : 判断の要約

問題	判断					さまざま	分からない
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい			
望ましい効果	わずか	小	中	大		様々	分からない
望ましくない効果	大	中	小	わずか		様々	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			分からない
価値観	重要な不確実性、ばらつきあり	重要な不確実性、ばらつきの可能性あり	重要な不確実性、ばらつきはおそらくなし	重要な不確実性、ばらつきなし			
効果のバランス	対照が優位	対照が恐らく優位	介入も対象も優位ではない	恐らく介入が優位	介入が優位	様々	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できる程度のコスト	中等度の節減	大きな節減	様々	分からない
必要資源のエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	対照が優位	対照が恐らく優位	介入も対照も優位ではない	恐らく介入が優位	介入が優位	様々	採用研究なし
公平性	減る	恐らく減る	おそらく影響なし	おそらく増える	増える	様々	分からない
容認性	いいえ	恐らく、いいえ	恐らく、はい	はい		様々	分からない
実行可能性	いいえ	恐らく、いいえ	恐らくはい	はい		様々	分からない



平成30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

## ADHD 治療薬の適正処方,減薬基準,減薬方法などに関するエビデンス

研究分担者 岡田 俊

国立大学法人名古屋大学 医学部附属病院親と子どもの心療科 准教授

研究協力者	齊藤卓弥	北海道大学大学院医学研究科児童思春期精神医学講座 特任教授
	辻井農亜	近畿大学精神神経科学教室 准教授
	宇佐美政英	国立国際医療研究センター国府台病院児童精神科 診療科長
	桑原秀徳	医療法人せのがわ瀬野川病院 薬剤課長
	藤田純一	公立大学法人横浜市立大学児童精神科 講師
	根来秀樹	国立大学法人奈良教育大学教職開発講座 教授
	飯田順三	公立大学法人奈良県立医科大学医学部看護学科 教授

### 研究要旨

注意欠如・多動症治療薬の薬物療法は、その有効性が実証され、包括的治療の重要な構成要素となっているものの、その中止についての指針は明確ではない。そこで、本研究では、注意欠如・多動症治療の薬物療法により寛解達成後、薬物療法中止の有無によるアウトカム(再燃・再発、生活の質)の相違に基づく先行研究について、システマティックレビューとメタ解析を実施した。PubMed、Cochrane、EMBASEで文献検索を行い、それぞれ621件、3040件、984件が該当し、重複を除く3672件について1次スクリーニングを行い30件が選定され、さらに内容を精査して小児4文献、成人4文献がメタ解析の対象となった。二者の一致率は89%であった。メタ解析の結果、成人における生活の質のアウトカムを除き、注意欠如・多動症の継続の方が中止よりも勝ることを示していた。しかし、先行文献はいずれも比較的短期の寛解をもって機能的寛解としているほか、幅のある年齢層を含めて小児、成人としてまとめて評価しており、とりわけ発達期においては、年齢層によって異なる結果が生じ得ることから結果を慎重に評価する必要があり、さらなるエビデンス蓄積が求められることが明確になった。

### A. 研究目的

注意欠如・多動症は、前頭前野の機能不全による実行機能障害をはじめとする複数の神経心理学的障害のために発達水準に不応な不注意、多動性-衝動性を生じ、日常生活に支障を来す状態であり、12歳以前から学校、家庭、職場などの複数の場面で認められる不注意、多動性-衝動性によって診断される。もともとは小児期に診断される障害として記載されたが、成人期まで持続しうることが知られるようになった。また、成人期になり診断基準に該当しなくなる患者においても診断閾値に近い不注意、多動性-衝動性を有しており、日常生活に支障の少ない患者が多くいることが明らかになり、DSM-5では成人期の注意欠如・多動症に関する

記述を中心に診断基準が改変された。しかし、世界3地域で実施されたコホート研究では、小児期に注意欠如・多動症と診断された患者のうち、成人期には寛解に至る例が多いこと、小児期に注意欠如・多動症の診断を満たさないにもかかわらず成人期において注意欠如・多動症と診断しうるレベルの多動性-衝動性、不注意が認められる者が多いことが報告された。そのため、小児期から成人期への連続性に新たな疑問が投げかけられている。治療は包括的な枠組みで行うことが推奨されている。まず心理教育、環境調整、行動療法などの非薬物療法が実施された上で、なおも日常生活機能障害が大きい例に対して薬物療法が実施される。その場合にも、薬物療法のみを実施するのではなく、常に包括的な取り組みが重要であることが強調さ

れている。

注意欠如・多動症治療薬には、メチルフェニデート徐放錠、アトモキセチン、グアンファシン徐放性製剤がある。小児における有効性は、メチルフェニデート徐放錠>グアンファシン徐放性製剤>アトモキセチンの順であるが、それぞれの薬剤は作用時間や副作用のプロファイルが異なり、また患者や家族の意向もあるので、これらの薬剤が状況に応じて使い分けられている。海外ガイドラインでは、メチルフェニデート徐放錠を含む精神刺激薬が最優先か、メチルフェニデート徐放錠とアトモキセチンがともにファーストラインに位置づけられており、グアンファシン徐放性製剤の単剤あるいは他剤と併用の優先順位は低くなっている。本邦のガイドラインでは、メチルフェニデート徐放錠とアトモキセチンが同列に位置づけられており、グアンファシン徐放性製剤についてはまだ言及されていない。成人におけるこれら薬剤の有効性を調べる薬剤間比較のデータはなく、薬剤選択の明確な根拠はないが、カナダのガイドラインでは、メチルフェニデートがアトモキセチンよりも優先されている。長期の治療の後、薬物療法の中止するタイミングは、本邦のガイドラインではGAF値が61以上に改善し、安定した状態が1年以上にわたって維持されていることが確認出来たら、薬物療法の終結を開始すべきである、と記されている。海外では、AACAP、NICE、AAPのガイドラインなどが存在しているが、いずれも十分な薬物療法を継続することの重要性を指摘する一方、年に一度の症状評価を推奨している。しかし、何れのガイドラインも休薬日を設定することの機能的予後、その他の精神疾患の依存率への影響については十分に言及されていない。

そのため、寛解・維持療法中の小児・成人における注意欠如・多動症の薬物療法の中止の是非を巡るクリニカルクエスチョンを設定し、システムティック・レビューを通じて推奨を得ることを目的とした。

## B．研究方法

### スコープ作成

研究分担者である岡田を中心に、齊藤、辻井、宇佐美、桑原、藤田、根來がスコープ作成を行った。スコープ作成においては、広範な文献検索や既存のガイドラインを参照し、本診療ガイドラインがカ

バーする内容(タイトル、目的、トピック、想定される利用者、利用施設、既存ガイドラインとの関係、重要臨床課題、ガイドラインがカバーする範囲、クリニカルクエスチョン、バックグラウンドクエスチョン)を決定した。決定に当たってはメンバーの合議によって決め、最終的には、ガイドライン統括委員会の承認を得た。飯田は、ガイドライン統括委員会の一員として、決定に参加した。

### クリニカルクエスチョンの設定

スコープで取り上げた重要臨床課題について、クリニカルクエスチョンの構成要素となるP(Patients, Problem, Population)、I(Interventions)、C(Comparisons, Controls)、O(Outcomes)を設定した。決定に当たってはメンバーの合議によって決め、最終的には、ガイドライン統括委員会の承認を得た。飯田は、ガイドライン統括委員会の一員として、決定に参加した。

### システムティックレビューならびにメタ解析の実施

システムティックレビューならびにメタ解析は、齊藤を中心に宇佐美、岡田、辻井、宇佐美、桑原、藤田、根來が行った。設定されたクリニカルクエスチョンについてPubMed、Cochrane、EMBASEで文献検索を行い、そのうちメタ解析の対象となる論文をスクリーニングした。文献選択の妥当性は、齊藤と辻井が二者独立に実施し、その一致率を確認することで確認した。最終的にはメンバーの合議により対象論文を選定した。

エビデンスの評価(研究デザイン、バイアスリスク、非一貫性、不精確、非直接性、その他のバイアス、リスク人数、エビデンスの強さ、重要性など)を合議によって評価し、RevManagerに投入して、メタ解析を実施した。

### 推奨の作成および修正

上記の結果を踏まえ、推奨を作成し、ガイドライン統括委員会に諮った。デルファイラウンドには、齊藤、岡田、ガイドライン統括委員会の一員として飯田が参加した。

### (倫理面の配慮)

本研究は、すでに発表された文献に基づく解析であり、倫理的な問題を含まない。

## C．研究結果

### スコープの作成

以下のスコープを作成し、承認を得た。

以下のスコープを作成し、承認を得た。

## 1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

### (1) タイトル

寛解・維持療法中の注意欠如・多動症の小児・成人における薬物療法の必要性(簡略タイトル:寛解・維持療法中の注意欠如・多動症の薬物療法)

### (2) 目的

以下のアウトカムを改善することを目的とする

- ・機能的予後
- ・養育者/家族の負担
- ・併存精神障害の有病率

### (3) トピック

寛解・維持療法中の小児・成人における注意欠如・多動症の薬物療法の必要性

### (4) 想定される利用者、利用施設、適応が想定される臨床現場:

- ・プライマリケア(小児科一般診療、精神科一般診療)
- ・専門医療(小児科、児童精神科、精神科の専門医療)

### (5) 既存ガイドラインとの関係

本邦における『ADHDの診断・治療指針に関する研究会『注意欠如・多動症(ADHD)の診断・治療ガイドライン第4版(2016年)』では、さまざまな心理社会的介入を行ってもGAFが60以下であるときに薬物療法導入を検討するとしている。薬物療法の中止については、GAF値が61以上に改善し、安定した状態が1年以上にわたって維持されていることが確認出来たら、薬物療法の終結を開始すべきである、と記されている。海外では、AACAP、NICE、AAPのガイドラインなどが存在しているが、いずれも十分な薬物療法を継続することの重要性を指摘する一方、年に一度の症状評価を推奨している。しかし、何れのガイドラインも休薬日を設定することの機能的予後、その他の精神疾患の依存率への影響については十分に言及されていない。

### (6) 重要臨床課題

重要臨床課題1 注意欠如・多動症の診断を受けた小児・成人における注意欠如・多動症治療薬による薬物療法の実施基準を明確にする必要がある。

重要臨床課題2 注意欠如・多動症の注意欠如・多動症治療薬(特に精神刺激薬)による薬物療法実

施中に休薬日を設けることの機能的予後と養育者/家族の負担、その他の精神疾患の併存率への影響について明らかにする必要がある。

重要臨床課題3 注意欠如・多動症の診断のもと注意欠如・多動症治療薬による薬物療法を実施中の小児・成人における薬物療法の中止基準を明確にする必要がある。

### (7) ガイドラインがカバーする範囲:

<カバーする範囲>

・機能的寛解をみた注意欠如・多動症の小児(18歳未満)と成人(18歳以上)

<カバーしない範囲>

・機能的寛解が未達成の注意欠如・多動症の小児・成人

### (8) クリニカルクエスション(CQ)リスト

CQ1: 注意欠如・多動症の診断を受け、GAF60以下の機能障害を有する小児・成人に注意欠如・多動症治療薬による薬物療法の実施を推奨できるか?

CQ2: 注意欠如・多動症治療薬(特に精神刺激薬)を用いて治療中の注意欠如・多動症の小児・成人に休薬日を設けることは推奨されるか?

CQ3: 注意欠如・多動症治療薬を用いて治療を実施し、機能的寛解をみた注意欠如・多動症の小児・成人において薬物療法の中止は推奨されるか?

CQ4: 心理社会的治療の併用は、小児・成人の注意欠如・多動症治療薬の減量・中止を促進する治療法として推奨されるか?

### (9) バックグラウンドクエスション(BQ)リスト

BQ1: 治療ゴール、減薬、中止の基盤となる注意欠如・多動症の症状的寛解はどういった状態を示しているか?

BQ2: 注意欠如・多動症治療薬による機能的寛解はどういった状態を示しているか?

BQ3: 成人期の注意欠如・多動症は、小児期の注意欠如・多動症との連続性を有するか?

### (10) 設定したCQ

CQ: 注意欠如・多動症治療薬を用いて治療を受け、機能的寛解にある小児・成人において薬物療法の中止は薬物療法の継続に比べて推奨されるか?

### クリニカルクエスションの設定

(1) スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)

注意欠如・多動症の診断を受けた患者に対しては、まず心理教育や環境調整、行動療法などの非薬物療法が実施されるが、なおも日常生活の困難

が顕著なケースについては薬物療法が実施される。注意欠如・多動症治療薬においては、不注意、多動性-衝動性、日常生活機能、生活の質、養育者/家族の負担を改善し、将来のうつ病やアルコール・物質使用障害の併存を減少させるなどのエビデンスがあるが、注意欠如・多動症治療薬の中止についてはガイドラインに日常生活機能の基準(GAFで61以上に改善し、安定した状態が1年以上にわたり持続)が言及されているのみであり、多様なアウトカムに基づくリスク・ベネフィットのバランスは考慮されていない。不適切な治療中止は、注意欠如・多動症症状の再燃・再発、日常生活機能や生活の質の悪化、併存症、養育者の負担を増加させる可能性があるが、不適切な治療継続は、薬剤副作用による健康障害や医療費の増大などの悪影響をもたらす。そこで、注意欠如・多動症の診断のもとに注意欠如・多動症による薬物療法を実施され、機能的寛解を得た小児・成人における薬物療法中止基準を明確にすることをスコープで取り上げた臨床課題に設定した。

(2)CQの構成要素

P (Patients, Problem, Population)

性別 (指定なし)

年齢 ・小児(6-17歳)

・成人(18-55歳)

疾患・病態 注意欠如・多動症治療薬により機能的寛解を得た注意欠如

如・多動症

地理的要件 医療、教育などの援助体制が十分な地域

その他 なし

I (Interventions) / C (Comparisons, Controls)

のリスト

・注意欠如・多動症治療薬による治療の終了/薬物療法の継続

O (Outcomes) のリスト

(内容、益か害か、重要度、採用可否)

O1: 日常生活機能、生活の質の悪化、害、9点、採

O2: 注意欠如・多動症症状の再燃、害、8点、採

O3: 抑うつ症状、不安症状の増悪、害、8点、採

O4: アルコール・薬物関連障害の発症、害、8点、否

O5: 養育者/家族の負担の増大、害、8点、否

O6: 成長抑制(体重、身長)の軽減、益、7点、否

O7: 死亡率の増加、害、7点、否

候補となったアウトカム

睡眠障害の軽減、益、6点、否  
 交通事故の増加、害、6点、否  
 不安症群の併発、害、6点、否  
 中退、退学の増加、害、6点、否  
 犯罪、非行率の増加、害、6点、否  
 医療費の軽減、益、5点、否  
 ステイグマの軽減、益、2点、否  
 作成したCQ

CQ1: 注意欠如・多動症治療薬を用いて治療を受け、機能的寛解にある小児において薬物療法中止は薬物療法の継続に比べて推奨されるか?

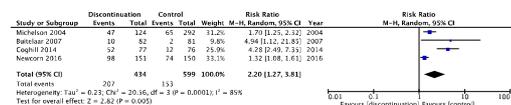
CQ2: 注意欠如・多動症治療薬を用いて治療を受け、機能的寛解にある成人において薬物療法中止は薬物療法の継続に比べて推奨されるか?

システマティックレビューならびにメタ解析の実施

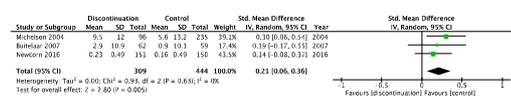
上記のCQ1およびCQ2についてシステマティックレビューを行った。PubMed、Cochrane、EMBASEで文献検索を行い、それぞれ621件、3040件、984件が該当し、重複を除く3672件について1次スクリーニングを行い30件が選定され、さらに内容を精査して小児4文献、成人4文献がメタ解析の対象となった。二者の一致率は89%であった。

注意欠如・多動症治療薬を用いて治療を受け、機能的寛解にある小児あるいは成人について、介入群を薬物療法中止、対照群を薬物療法の継続として、再燃・再燃、日常生活機能、生活の質の悪化をアウトカムとしてメタ解析を行ったところ、以下の結果を得た。

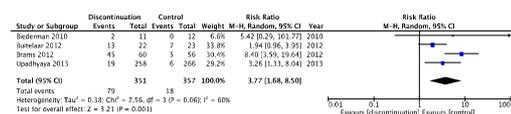
(小児、再燃再燃)



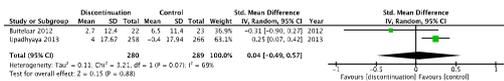
(小児、生活の質)



(成人、再燃・再発)



## (成人、生活の質)



### 推奨の作成および修正

この結果をもとに推奨を作成し、デルファイ法にてはかった。いくつかの問題点が指摘され、現在、その点を修正し、再度、デルファイラウンドに諮るところである。

## D. 考察

注意欠如・多動症の治療において、薬物療法は包括的治療の構成要素であり、一定以上の日常生活の困難を示す患者に使用される。すでに有意な効果が実証されており、臨床症状の改善、日常生活の機能改善、家族負担の軽減などが報告されてきた。

しかし、いったん開始した注意欠如・多動症治療をいつやめればよいのか、ということについては十分な証左がない。本邦のガイドラインでは GAF 値が 61 以上に改善し、安定した状態が 1 年以上にわたって維持されていることが確認出来たら、薬物療法の終結を開始すべきである、と記されている。海外では、AACAP、NICE、AAP のガイドラインなどが存在しているが、いずれも十分な薬物療法を継続することの重要性を指摘する一方、年に一度の症状評価を推奨している。しかし、何れのガイドラインも休薬日を設定することの機能的予後、その他の精神疾患の依存率への影響については十分に言及されていない。

注意欠如・多動症の有病率は、成人期に向けて低くなるものの、診断閾値に近い臨床症状を有し、日常生活の支障も多大であることが報告され、現行の診断基準である DSM-5 では成人期の診断基準が緩和され、生涯にわたり持続する神経発達症としての側面が強調されている。診断の有無を治療とみなすならば、いつ治療を中止するのが適切であるのかはさらに難しい判断となる。

本研究開発では、症状寛解後に注意欠如・多動症治療薬の投与を継続した群と継続しなかった群の間に、アウトカムの差異があるか否かを調べた研究についてメタ解析を行った。本研究で得られた結果は、成人における生活の質のアウトカムを除

き、注意欠如・多動症の継続の方が中止よりも勝ることを示していた。

しかしながら、これらの文献はいずれも比較的短期の寛解をもって機能的寛解としているほか、幅のある年齢層を含めて小児、成人としてまとめて評価をしており、とりわけ発達期においては、年齢層によって異なる結果が生じ得ることから結果を慎重に評価する必要がある。また、多様なアウトカムで評価を行うべきであるが、再発・再燃、生活の質以外に共通するアウトカムが評価されておらず、不安や抑うつは論文により異なる尺度が用いられており、評価できなかった。本研究開発の結果は、現在提出されているエビデンスと、臨床的に重要な課題との間の乖離を示しているともいえ、さらなるエビデンス蓄積が求められる。

## E. 結論

現行のエビデンスのメタ解析から、成人における生活の質のアウトカムを除き、注意欠如・多動症の継続の方が中止よりも勝ることを示していた。しかしながら、これらの文献はいずれも比較的短期の寛解をもって機能的寛解としているほか、幅のある年齢層を含めて小児、成人としてまとめて評価をしており、とりわけ発達期においては、年齢層によって異なる結果が生じ得ることから結果を慎重に評価する必要がある、さらなるエビデンス蓄積が求められる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

岡田 俊：成人の ADHD の薬物療法のコツ、臨床精神医学、47 巻増加号、183-186 ページ、2018 年 12 月 28 日

岡田 俊：注意欠如・多動症：病因と病態、最新医学、73 巻 10 号、75-79 ページ、2018 年 10 月 10 日

岡田 俊：最新知見にもとづき大人の発達障害を再考する、保健の科学、61 巻 1 号、41-46 ページ、2019 年 1 月 1 日

岡田 俊：こどもへの向精神薬の使い方、日本小児臨床薬理学会誌、30 巻 1 号、79-84 ページ、2018 年 6 月

岡田 俊：成人期 ADHD 総合病院精神医学、30 巻 2 号、127-132 ページ、2018 年 4 月 15 日

岡田 俊；AD/HD の病態、日本臨床 76 巻 4 号、

549-553 ページ、2018 年 4 月 1 日

2. 学会発表  
なし

3. 書籍  
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

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
山之内芳雄	治療薬と他の身体的治療	竹島正	こころの苦しみへの理解：トータルメンタルヘルスガイドブック	中央法規	東京	2018	337-354
松本俊彦	7物質依存症		精神科薬物療法マニュアル	南山堂	東京	2018	pp93-105
松本俊彦	章 各論 14 違法薬物摂取が疑われる患者の診療で留意すべき法的問題		救急現場における精神科的問題の初期対応 PEECガイドブック 改訂第2版	ヘルス出版	東京	2018	pp139-145
統合失調症薬物治療ガイド作成メンバー	統合失調症薬物治療ガイド 患者さん・ご家族・支援者のために	日本神経精神薬理学会	統合失調症薬物治療ガイド 患者さん・ご家族・支援者のために	じほう	東京、日本	2018	1-112
Kawaguchi A, <u>Watanabe N.</u>	Complex Cases of Social Anxiety Disorder (SAD)	Shivakumar K, Amanullah S	Complex Clinical Conundrums in Psychiatry: From Theory to Clinical Management	Springer	New York, NY	2018	211-218

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
Ayabe N, Okajima I, Nakajima S, Inoue Y, <u>Watanabe N.</u> , Yamadera W, Uchimura N, Tachimori H, Kamei Y, <u>Mishima K.</u>	Effectiveness of cognitive behavioral therapy for pharmacotherapy-resistant chronic insomnia: a multi-center randomized controlled trial in Japan.	Sleep Med	50	105-112	2018

三島 和夫	不眠治療の出口戦略を 考えるー睡眠薬の適正 な使用と休薬のための 診療ガイドラインから ー	精神科	33	57-63	2018
三島 和夫	睡眠薬の適正な使用と 休薬のための診療ガイ ドラインの臨床的意義	精神医学	60	949-956	2018
三島 和夫	診療報酬改定の概要と 睡眠薬と抗不安薬の処 方に及ぼす影響	精神科治療学	34	285-291	2019
山之内 芳雄	多剤処方患者を引き継 いだとき～投薬整理の コツ	臨床精神医学	(47)増刊 号	47-51	2018
山之内 芳雄	医療者と患者・家族が 協働してくすりを減ら す工夫	こころの科学	203	79-82	2019
松本俊彦	嗜癖性障害	最新精神医学	23(2)	121-129	2018
松本俊彦	向精神薬乱用・依存を 防ぐために精神科医と 薬剤師にできること	日本精神薬学会誌	1(2)	12-15	2018
Tanibuchi Y, Matsumoto T, Funada D, Shimane T	The influence of tightening regulations on patients with new psychoactive substance-related disorders in Japan.	Neuropsychopharmaco l Rep.			2018
松本俊彦	薬物依存症と対人関係	精神科治療学	33(4)	435-440	2018

Sumiyoshi C, Fujino H, Yamamori H, Kudo N, Azechi H, Fujimoto M, Yasuda Y, Ohi K, Sumiyoshi T, Hashimoto R.	Predicting work outcome in patients with schizophrenia: Influence of IQ decline.	Schizophr Res,	201	172-179,	2018
藤野陽生、住吉チカ、安田由華、山森英長、藤本美智子、福永雅喜、三浦健一郎、竹林佑人、岡田直大、磯村周一、河野直子、豊巻敦人、久我弘典、磯部昌憲、大矢一登、岡久祐子、高木学、橋本直樹、加藤正樹、鬼塚俊明、上野雄文、大沼徹、笠井清登、尾崎紀夫、住吉太幹、井村修、橋本亮太、COCORO	統合失調症患者における認知機能障害の推定：多施設共同研究	精神神経学雑誌	120(4)	244-261	2018
橋本亮太	非定型抗精神病薬単剤に非反応な統合失調症患者への抗精神病薬使用	臨床精神薬理	21(5)	681-863	2018
橋本亮太	本邦での統合失調症ガイドライン	月刊精神科	33(1)	45-51	2018
橋本亮太	GUIDEプロジェクトによる精神科医療の普及と教育	Depression Strategy -うつ病治療の新たな戦略	8(3)	4-7	2018
橋本亮太	ガイドラインにおけるclozapine	臨床精神薬理	21(11)	1451-1458	2018
橋本亮太	わかりやすい「統合失調症薬物治療ガイドライン」	メンタルヘルスマガジン こころの元気+	2(11)	126-27	2018
橋本亮太	インタビュー 病前と現状を比較する「15分認知機能測定法 簡略版」を開発	CONSONANCE-統合失調症治療を考える-	第69号	2-3	2019

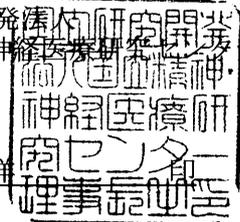
稲田健、村岡寛之、橋本亮太	統合失調症薬物治療の新たな原則と注意点	臨床精神薬理	22(4)	341-346	2019
Kishi T, Ikuta T, Matsui Y, Inada K, Matsuda Y, Mishima K, Iwata N.	Effect of discontinuation v. maintenance of antipsychotic medication on relapse rates in patients with remitted/stable first-episode psychosis: a meta-analysis.	Psychol Med	In press	In press	2018
Watanabe N, Horikoshi M, Shinmei I, Oe Y, Narisawa T, Kumachi M, Matsuoka Y, Hamazaki K, Furukawa TA.	Brief mindfulness-based stress management program for a better mental state in working populations - Happy Nurse Project: a randomized controlled trial	J Affect Disord		In press	2019
Endo M, Odaira K, Ono R, Kurauchi G, Koseki A, Goto M, Sato Y, Kon S, Watanabe N, Sugawara N, Takada H, Kimura E.	Health-related quality of life and its correlates in Japanese patients with myotonic dystrophy type 1	Neuropsychiatr Dis Treat	15	219-226	2019
Akechi T, Mantani A, Kurata K, Hirota S, Shimodera S, Yamada M, Inagaki M, Watanabe N, Kato T, Furukawa TA.	Predicting relapse in major depression after successful initial pharmacological treatment	J Affect Disord	250	108-113	2019
Akechi T, Kato T, Watanabe N, Tanaka S, Furukawa TA.	Predictors of hypomanic and/or manic switch among patients initially diagnosed with unipolar major depression during acute-phase antidepressants treatment	Psychiatry Clin Neurosci	73	90-91	2019

Shimizu-Motohas hi Y, Murakami T, Kimura E, Komaki H, <u>Watanabe N.</u>	Exon skipping for Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis	Orphanet J Rare Dis	13	93	2018
Onishi Y, Masuzawa Y, Horita N, Kawasaki Y, <u>Watanabe N.</u>	Gabapentinoids for chronic post-thoracotomy pain after lung surgery in adults: Protocol	Cochrane Database Syst Rev		CD013236	2018
Ayabe N, Okajima I, Nakajima S, Inoue Y, <u>Watanabe N.</u> , Yamadera W, Uchimura N, Tachimori H, Kamei Y, Mishima K.	Effectiveness of cognitive behavioral therapy for pharmacotherapy-resi stant chronic insomnia: a multi-center randomized controlled trial in Japan	Sleep Med	50	105-112	2018
岡田 俊	成人のADHDの薬物療法 のコツ	臨床精神医学	47増刊号	183-186	2018
岡田 俊	注意欠如・多動症：病 因と病態	最新医学	73(10)	75-79	2018
岡田 俊	最新知見にもとづき大 人の発達障害を再考す る	保健の科学	61(1)	41-46	2019
岡田 俊	こどもへの向精神薬の 使い方	日本小児臨床薬理学 会誌	30(1)	79-84	2018
岡田 俊	成人期ADHD	総合病院精神医学	30(2)	127-132	2018
岡田 俊	AD/HDの病態	日本臨床	76(4)	549-553	2018

2019年 3月 25日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人研究開発  
 国立精神・神経医療研究センター  
 所属研究機関長 職名 理事長  
 氏名 水澤 英洋



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部 客員研究員  
 (氏名・フリガナ) 三島 和夫 (ミシマ カズオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

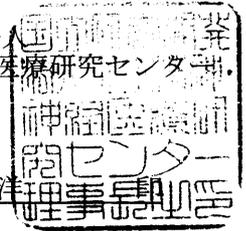
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 水澤 英洋



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 精神医療政策研究部・部長  
(氏名・フリガナ) 山之内 芳雄・ヤマノウチ ヨシオ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 25日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立精神・神経医療研究センター  
所属研究機関長 職名 理事長  
氏名 水澤 英洋 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 精神保健研究所 薬物依存研究部 部長  
(氏名・フリガナ) 松本 俊彦 (マツモト トシヒコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立精神・神経医療研究センター  
所属研究機関長 職 名 理事長  
氏 名 水澤 英洋



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名）精神保健研究所 精神疾患病態研究部 部長  
（氏名・フリガナ） 橋本亮太・ハシモトリョウタ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

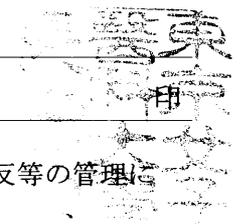
（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉岡 俊正



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・精神医学・講師  
(氏名・フリガナ) 稲田 健・イナダ ケン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

文献研究であり倫理審査の対象とはならない

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 : )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 : )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 : )

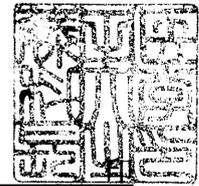
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 藤田医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 星長 清隆



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 精神神経科学・准教授  
（氏名・フリガナ） 岸太郎・キシタロウ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

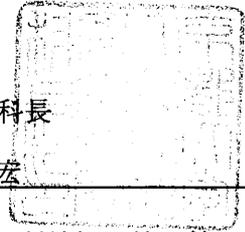
2019年 3月 25日

厚生労働大臣 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一宏 印



次の職員の平成 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究科 准教授
- （氏名・フリガナ）渡辺 範雄 （ワタナベ ノリオ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

文献を対象とした系統的レビューのため、本研究では該当しない

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学名古屋大学

所属研究機関長 職 名 医学部附属病院長

氏 名 石黒 直樹 印

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部附属病院・親と子どもの心療科 准教授  
（氏名・フリガナ） 岡田 俊（オカダ タカシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。