

特集 抗精神病薬の多剤大量投与はどうか認識されているか

抗精神病薬の多剤併用大量処方の実態
——精神科臨床薬学研究会 (PCP 研究会) 処方実態調査から——

吉尾 隆

国内の統合失調症患者における薬物療法は、多剤併用が大きな特徴であり、現在、多剤併用に関する検討が行われているが、依然多剤併用の割合は高く、その結果大量投与を招いている。医師の薬物療法に対する姿勢は、第2世代抗精神病薬の登場により変わりつつあり、国内における第2世代抗精神病薬の処方率は2008年以降80%を超え、第1世代抗精神病薬の処方率を上回っているが、現在でも抗精神病薬の単剤処方率は低い。また、第2世代抗精神病薬の処方率の増加に伴い、抗パーキンソン病薬の併用率や投与量は減少しているが、抗不安薬・睡眠薬、気分安定薬の併用率や投与量に大きな変化は見られない。さらに、この数年、第2世代抗精神病薬どうしの併用処方率が上昇してきており、新たな形で多剤併用大量処方に関する検討も必要となってきた。

<索引用語：抗精神病薬，併用療法，多剤併用，統合失調症，第2世代抗精神病薬>

1. はじめに

国内の統合失調症患者における薬物療法は、多剤併用が大きな特徴であり、現在、多剤併用に関する検討が多くの研究者や臨床家により行われているが、依然多剤併用の割合は高く、その結果大量投与を招いている。国内における多くの処方調査からは、向精神薬では、抗精神病薬が2~3剤、抗パーキンソン病薬が1~2剤、抗不安薬・睡眠薬が1~2剤、内科系薬が1~2剤、合計7~8剤という処方が平均的なようである^{4,5,8,9)}。また、詳細なデータはないが、これらに加え気分安定薬の併用も行われている。医師の薬物療法に対する姿勢は、第2世代抗精神病薬（以下、第2世代薬）の登場により変わりつつあり、国内における第2世代薬の処方率は2008年以降80%を超え、第1世代抗精神病薬（以下、第1世代薬）の処方率を上回っているが、現在でも抗精神病薬の単剤処方率は低い。また、第2世代薬の処方率の増加に伴い、抗パーキンソン病薬の併用率や投与量は

減少しているが、抗不安薬・睡眠薬、気分安定薬の併用率や投与量に大きな変化は見られない。PCP 研究会では、2006年以降入院中の統合失調症患者の処方実態調査を、毎年11月1日に行い、現在に至っている。この処方実態調査から、国内における入院中の統合失調症患者の薬物療法は依然として多剤併用大量処方であり、少しずつ改善はしてきているが、いまだ諸外国の実態とは異なっていることが判明している¹¹⁾。また、この数年間で第2世代薬どうしの併用処方が増加している。本論文では、これまでの処方実態調査の結果を紹介するとともに、その問題点について触れてみたい。

2. 調査対象患者と調査方法

1) 調査対象患者

対象患者はPCP研究会会員病院における入院中の統合失調症患者 (ICD-10:F20) であり、調査年毎の参加施設数/対象患者数は表1に示し

表1 患者背景

	2006	2007	2008	2009	2010
施設数	61	100	96	152	153
患者数 (男/女)	9,325 (5,024/4,301)	16,153 (8,741/7,412)	15,011 (8,035/6,976)	23,519 (12,207/11,312)	25,346 (13,262/12,084)
平均年齢 (最少～最大)	56.1 (12～102)	56.8 (13～98)	57.3 (12～98)	57.7 (14～99)	57.9 (8～100)
1日平均服薬回数 (最少～最大)	3.5 (0～12)	3.6 (0～11)	3.5 (0～12)	3.2 (0～10)	3.5 (0～11)
服薬指導実施率 (%) (実施/未実施)	22.5 (2,094/7,231)	22.3 (3,154/10,981)	24.5 (3,460/10,660)	25.0 (5,450/16,351)	24.1 (5,616/17,704)

た通りである。

2) 調査方法

対象患者について、①年齢、②性別、③薬剤管理指導業務による服薬指導の実施の有無、および④各調査年の11月1日における処方内容に関する情報を収集した。各対象患者の処方内容に関しては、①抗精神病薬、②抗パーキンソン薬、③抗不安薬・睡眠薬、④気分安定薬の4つのカテゴリーに分類し、カテゴリーごとの投与剤数と、①～③についてはそれぞれクロルプロマジン (CP)、ピペリデン (BP)、ジアゼパム (DAP) にそれぞれ換算された投与量を算出した。各カテゴリーの投与量の算出にあたっては、稲垣、稲田の等価換算表¹⁻³⁾を用いた。これらの結果より、全体の処方状況、第2世代薬の使用状況、抗パーキンソン薬、抗不安薬・睡眠薬、気分安定薬の使用状況に関する検討を行った。本調査は、調査参加施設毎の倫理審査規定を遵守することを前提としており、各施設の管理者からの許可を得て行った。なお、患者データは全て匿名化し、個人情報の保護に最大限の注意を払った。

3. 調査結果

1) 患者背景 (表1)

PCP 研究会の処方実態調査参加施設数/調査対象患者数は、2006年には61施設/9,325名であったが、2010年には153施設/25,346名まで増加し

た。対象患者の年齢は56.1歳から57.9歳と徐々に高齢化していた。1日平均服用回数は2009年に3.2回まで減少したが、他の年はおおむね3.5回程度であった。服薬指導の実施率は徐々に増加しているが、2009年から2010年にかけては低下していた。

2) 各向精神薬の1日平均投与剤数/投与量 (表2)

抗精神病薬の1日平均投与剤数/投与量は2006年の2.2剤/873.8mgから2010年には2.0剤/802.8mgまで減少した。また、同様に抗パーキンソン薬についても0.9剤/2.6mgから0.7剤/1.9mgまで減少したが、抗不安薬/睡眠薬では、1.5剤/16.1mgから1.5剤/15.0mgと大きな減少はなかった。気分安定薬の1日平均投与量についても大きな変化はなかった。

3) 抗精神病薬の処方状況

抗精神病薬の単剤処方率は2006年の30.1%から2010年には35.2%まで増加し、多剤併用率は69.9%から64.8%まで減少した。また、1日平均抗精神病薬投与量が1,000mgを超える大量処方についても33.5%から30.7%まで緩やかに減少した (表3)。

第1世代薬と第2世代薬の処方率は、第1世代薬が2006年の70.6%から2010年には58.2%まで減少し、第2世代薬は75.5%から84.0%まで

表2 1日平均投与剤数/投与量

		2006	2007	2008	2009	2010
抗精神病薬	剤数/日	2.2	2.2	2.1	2.1	2.0
	CP 換算量/日 (mg)	873.8	844.8	840.7	833.4	802.8
抗パーキンソン薬	剤数/日	0.9	0.9	0.8	0.8	0.7
	BP 換算量/日 (mg)	2.6	2.4	2.1	2.1	1.9
抗不安薬/睡眠薬	剤数/日	1.5	1.6	1.5	1.5	1.5
	DAP 換算量/日 (mg)	16.1	16.6	15.4	15.9	15.0
気分安定薬	Li (mg)	555.3	573.0	586.9	585.3	587.4
	CBZ (mg)	462.9	488.2	492.4	493.7	496.5
	VPA (mg)	668.1	676.2	688.6	684.6	686.3

CP: クロルプロマジン, BP: ピペリデン, DAP: ジアゼパム, Li: 炭酸リチウム, CBZ: カルバマゼピン, VPA: バルプロ酸ナトリウム

表3 抗精神病薬の処方状況

	2006	2007	2008	2009	2010
単剤処方率 (%)	30.1	30.8	33.1	32.9	35.2
多剤併用率 (%)	69.9	69.2	66.9	67.1	64.8
大量処方率 (%)	33.5	31.9	31.4	31.5	30.7

表4 併用薬の処方率

	2006	2007	2008	2009	2010
抗パーキンソン薬 (%)	70.4	68.4	63.2	61.8	58.6
抗不安薬/睡眠薬 (%)	78.1	80.1	78.7	78.7	77.5
気分安定薬 (%)	28.0	29.1	31.4	32.9	34.1

抗精神病薬服用患者に対する処方割合

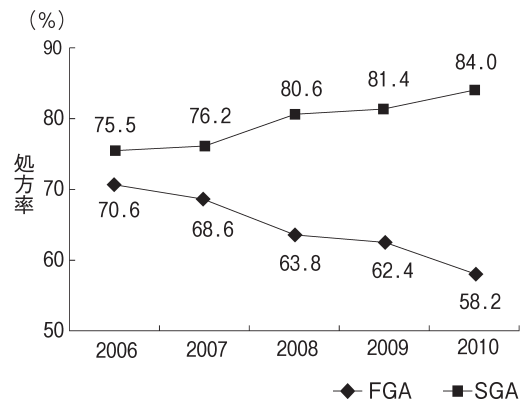


図1 第1世代薬 (FGA) と第2世代薬 (SGA) の処方率の推移

増加した (図1)。

4) 抗パーキンソン薬, 抗不安薬/睡眠薬, 気分安定薬の処方率 (表4)

抗パーキンソン薬の処方率は2006年の70.4%から2010年には58.6%まで減少していたが, 抗不安薬/睡眠薬は処方率にほとんど変化は見られず, 気分安定薬の処方率は増加していた。

5) 抗精神病薬の併用処方

第1世代薬と第2世代薬の併用率は2006年から2010年にかけて徐々に減少しており, 同様に第1世代薬どうしの併用率も減少していた。しか

し, 第2世代薬どうしの併用率は2006年の6.4%から2010年の11.4%まで増加していた (図2)。また, 2010年の調査では第1世代薬どうしの併用, 第1世代薬と第2世代薬の併用に比べ第2世代薬どうしの併用では1日平均抗精神病薬投与量が985.7mgとなり, 他の併用パターンよりも大量となっていた (図3)。

4. 考 察

今回の調査から, 抗精神病薬の処方状況は徐々に改善していることが考えられ, 抗精神病薬の単剤処方率は徐々に増加しつつあるが, いまだ30%台であり, 2010年においても諸外国の実態と

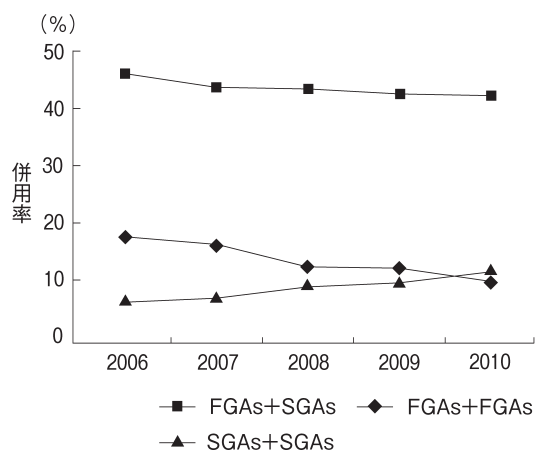


図2 第1世代薬 (FGA) および第2世代薬 (SGA) の併用状況の推移

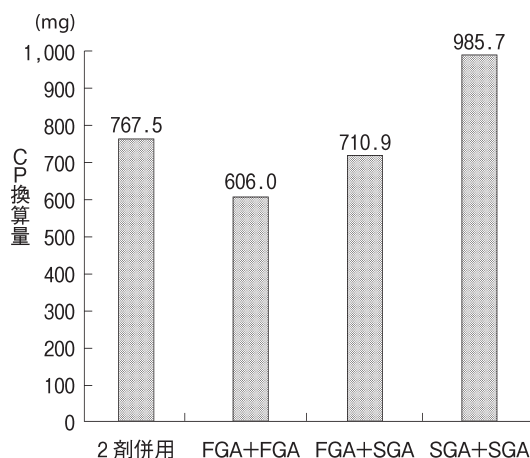


図3 抗精神病薬2剤併用例での平均CP投与量 (2010年調査)

は異なっていることが判明した¹¹⁾。2006年から第2世代薬の処方率は第1世代薬の処方率を上回っており、2010年には約26%上回っている。その結果、抗パーキンソン薬の併用率が減少し、抗精神病薬の服用回数も減少傾向にある。しかし、2010年においても抗パーキンソン薬の併用率は58.6%であり、国際的にはいまだ十分とは言えない^{6,7)}。また、第2世代薬の服薬回数が第1世代抗精神病薬に比べ少ないという特徴が反映されていると考えられ、特に、薬物血中半減期が長く1日1回から2回の服用で治療が可能ナリスパドロン、オランザピン、アリピプラゾールなどが処方の多くを占めていることによるものと考えられる。

抗パーキンソン薬の併用率は減少しているが、抗不安薬・睡眠薬の併用率に変化はなく、気分安定薬の処方率は増加している。このことは、第2世代薬の薬理的特徴から、薬源性錐体外路症状の発現が少ないこと、第1世代薬と比べ第2世代薬に鎮静作用が少ないことなどが要因と考えられる。抗コリン性薬剤の併用が少なく、鎮静作用が少ないことは、認知機能障害や過鎮静を起し難いということであり、第2世代薬の処方率の増加が、統合失調症の薬物治療に有利に働くことが期待さ

れる。

この数年の間に、国内における統合失調症の薬物療法は第2世代薬が中心となり、第2世代薬の処方による単剤、低用量での薬物治療が期待されるがいまだ十分とは言えない。さらに抗精神病薬の投与量は減少しておらず、1日平均抗精神病薬投与量は依然約800mgを超えている。また、2009年、2010年の調査から第1世代薬どうしの併用、第1世代薬と第2世代薬の併用に比べ第2世代薬どうしの併用では1日平均抗精神病薬投与量が多くなる傾向があることが判明した。このことは、第2世代薬の力価が高いことに原因があるとも考えられるが、併用の場合、高用量で処方されていることが原因とも考えられる。今後も処方調査を継続し、統合失調症患者の薬物療法の実態を把握して行く必要がある。

謝 辞

本論文で使用したデータは、全て精神科臨床薬学研究会の会員の協力で得たものである。この場を借りて深謝いたします。

文 献

- 1) 稲垣 中, 稲田俊也: 向精神薬の等価換算, 第19回 新規抗うつ薬の等価換算 (その1). 臨床精神薬理, 9; 1443-1447, 2006
 - 2) 稲垣 中, 稲田俊也: 向精神薬の等価換算, 第21回 新規抗精神病薬の等価換算 (その5): Blonanserin. 臨床精神薬理, 11; 887-890, 2008
 - 3) 稲垣 中, 稲田俊也: 向精神薬の等価換算, 第22回 持効性抗精神病薬の等価換算 (その3): Risperidone 長時間作用型注射製剤. 臨床精神薬理, 13; 1349-1353, 2010
 - 4) 川上富美郎, 北林正樹, 小野邦彦ほか: 処方経過からみた多剤併用療法の実態調査. 精神薬療基金研究年報, 第28集. p. 214-221, 1997
 - 5) 川上富美郎, 中島照夫, 小山 司ほか: 精神科薬物治療における多剤併用の実態調査. 精神科治療学, 12; 795-803, 1997
 - 6) Mace, S., Taylor, D.: A prescription survey of antipsychotic use in England and Wales following the introduction of NICE guidance. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 9 (2); 124-129, 2005
 - 7) Martine, E. W., Alexander, S. F., Frage, D. J., et al.: *Hazards of Medication-A Manual on Drug Interaction, Incompatibilities, Contraindication, and Adverse Effects*. Lipincott, Philadelphia, 1971
 - 8) 松野敏行, 松尾 正, 田代信雄ほか: 抗精神病薬の剤数とその副作用発現の関連性について—多剤併用療法に関する調査結果と考察 (その1)—. 九州神経精神医学, 40; 117-128, 1994
 - 9) 松野敏行, 福田 明, 正化 孝ほか: 精神分裂病外来患者における向精神薬併用の要因と副作用—多剤併用療法に関する調査結果と考察 (その2)—. 臨床精神医学, 25 (8); 971-978, 1996
 - 10) Megna, J.L., Kunwar, A.R., Mahlotra, K., et al.: A Study of polypharmacy with second generation antipsychotics in patients with severe and persistent mental illness. *J Psychiatr Pract*, 13 (2); 129-137, 2007
 - 11) Sim, K., Su, A., Fujii, S., et al.: Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *Br J Clin Pharmacol*, 58; 178-183, 2004
-

The Trend for Megadose Polypharmacy in Antipsychotic Pharmacotherapy : A Prescription Survey Conducted by the Psychiatric Clinical Pharmacy Research Group

Takashi YOSHIO

Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Combination therapy is a characteristic of pharmacotherapy for patients with schizophrenia in Japan, and this can result in megadose polypharmacy. Attitudes of physicians to pharmacotherapy have been changing since the advent of second generation antipsychotics. After 2008, the prescription rate for second generation antipsychotics in Japan exceeded 80%, overtaking that of first generation antipsychotics, but the rate of monotherapy prescription remains low. The increase in the prescription rate for second generation antipsychotics has resulted in a decrease in the combination rate and dose of antiparkinsonian drugs, but no marked change has been seen for anxiolytic/hypnotic drugs, or the combination rate and dose of mood stabilizers. Furthermore, the rate of combination prescription for second generation antipsychotics has increased over the last few years, and further studies of new forms of megadose polypharmacy are now necessary.

<Author's abstract>

<**Key words**: antipsychotics, combination therapy, polypharmacy, schizophrenia, second generation antipsychotics>
