

令和5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）

「処方薬や市販薬の乱用又は依存症に対する新たな治療方法及び支援方法・支援体制構築
のための研究」（研究代表者 松本俊彦）

総括研究報告書

研究代表者 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

研究要旨

【研究目的】本研究班の目的は以下の5つである。1) 精神医学・救急医学・法医学の観点から処方薬・市販薬乱用の健康被害を明らかにすること、2) 乱用リスクの高い薬剤を把握すること、3) 処方薬・市販薬使用障害患者の臨床的特徴を明らかにすること、4) 処方薬・市販薬依存症の治療法を開発すること、5) 薬局・救急医療での介入・支援方法を開発することである。

【研究方法】研究目的を遂行するために、本研究班では、依存症専門医療、救命救急医療、監察医務院、ドラッグストアという4つの異なるフィールドを生かした、5つの研究分担課題を設定し、市販薬・処方薬が引き起こす健康問題の実態を多面的に明らかにするとともに、治療および支援の介入のあり方を検討することとした。

【研究結果】今年度、依存症専門医療をフィールドとする研究から、市販薬・処方薬乱用患者のいずれにおいても、他の精神障害を併存する複雑な病態を呈する者が多く、入院を要する患者では、併存精神障害や臨床遺伝学的脆弱性、自殺リスクの点で重篤な一群であることが明らかにされた。救命救急医療をフィールドとする研究からは、救急搬送されたジフェンヒドラミンおよびデキストロメトルファン過量摂取による急性中毒症例は、その使用背景として、自傷・自殺以外の目的や、濫用・依存の問題がある可能性が示唆された。監察医務院をフィールドとする研究からは、近年、東京都23区内における医薬品中毒による死亡事例数は減少傾向にあったにもかかわらず、直近3年間においては微増傾向にあり、さらに、2022年に至っては男女比が逆転するという稀有な現象を認めており、引き続き継続的に注視していく必要があることが示唆された。ドラッグストアチェーンをフィールドとする研究からは、「濫用等のおそれがある医薬品」のみならず、デキストロメトルファン等を主成分とする未規制市販薬も大量・頻回購入となっていることが明らかとなり、「濫用等のおそれのある医薬品」の指定成分の見直しは、喫緊の課題であることが示唆された。

【結論と考察】今年度、本研究班の活動は順調に進捗し、各研究分担課題からは、早くも臨床上ならびに政策上きわめて重要な知見が明らかにされており、次年度以降におけるさらなる展開が期待される。

研究分担者

沖田恭治 国立精神・神経医療研究センター病院
精神診療部 医長
上條吉人 埼玉医科大学 臨床中毒学講座 教授

引地和歌子 東京都監察医務院 部長監察医
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

A. 研究の背景と目的

「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)によれば、2010年以降、処方薬乱用患者が増加し、2022年調査では、過去1年以内薬物使用が見られる薬物関連障害患者の半数が、処方薬と市販薬を乱用している現状である。また、救急医療や法医学の立場からは、近年における医薬品過量摂取による救急搬送患者とりわけ市販薬過量摂取患者の急激な増加や市販薬含有成分急性中毒死の増加が報告されている。しかし、対策は遅れており、特に市販薬の健康被害の実態や各含有成分の影響について不明な点が多い。また、処方薬・市販薬依存症患者の増加にもかかわらず、依存症医療においては診療報酬算定対象となる専門療法がない。

本研究班の目的は以下の5つである。1) 精神医学・救急医学・法医学の観点から処方薬・市販薬乱用の健康被害を明らかにすること、2) 乱用リスクの高い薬剤を把握すること、3) 処方薬・市販薬使用障害患者の臨床的特徴を明らかにすること、4) 処方薬・市販薬依存症の治療法を開発すること、5) 薬局・救急医療での介入・支援方法を開発することである。

B. 研究方法

本研究班は、「処方薬・市販薬依存症患者の実態と通院治療プログラムの開発に関する研究」

(分担:松本俊彦)、「処方薬・市販薬依存症患者の入院治療プログラムの開発に関する研究」(分担:沖田恭治)、「処方薬・市販薬過量摂取による救急搬送患者の実態と支援に関する研究」(分担:上條吉人)、「処方薬・市販薬による中毒死の実態に関する研究」(分担:引地和歌子)、「大手チェーンドラッグストアにおける市販薬販売の実態に関する

研究」(分担:嶋根卓也)という5つの分担課題から構成されている。

「処方薬・市販薬依存症患者の実態と通院治療プログラムの開発に関する研究」では、一般精神科医療・依存症専門医療における処方薬・市販薬関連障害患者の臨床的特徴を明らかにするとともに、3箇所の依存症専門医療機関(NCNP病院、埼玉県立精神医療センター、昭和大学附属烏山病院)をフィールドとして、処方薬・市販薬依存症に対する依存症集団療法(通称「SMARPP」)の効果検証を行う計画である(覚醒剤・大麻依存症を対照群とした非劣性試験)。今年度は、「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)病院調査データの二次解析を行った。二次解析は次の2つの方法によって行われた。1つは、2022年病院調査のデータベースを用い、市販薬の単一製品乱用患者(単一群)と複数製品乱用患者(複数群)の比較である。そしてもう1つは、2018年および2022年の病院調査のデータベースから、各調査において主乱用薬物が睡眠薬・抗不安薬(以下BZRA)、もしくは市販薬である症例を抽出し、コロナ禍前後の比較から、BZRA症例と市販薬症例それぞれの臨床的特徴の変化を検討する、というものである。

「処方薬・市販薬依存症患者の入院治療プログラムの開発に関する研究」では、NCNP病院薬物依存症センター患者データベースを用いた後方視的調査を行うとともに、その調査を通じて明らかにされた処方薬・市販薬使用障害患者の臨床的特徴に基づいて入院治療プログラムの開発と効果検証を行う計画である。今年度は、処方薬・市販薬使用障害患者が明確に増加傾向を示したことがわかっている2016年以降に国立精神・神経医療研究センター病院を受診した当該疾患の患者全例を対象として後方視的カルテ調査を行い、通院で治療が完結する患者と入院治療を要した患者の臨床的特徴を比較した。具体的には、2016年1月1日から2022年12月31日までに当院

の依存症専門外来を初回受診した処方薬および市販薬使用障害患者を対象に後方視的に診療録調査を行い、臨床的特徴を示唆する情報を可能な限り収集し、主に χ^2 検定を用いて精神科病院入院歴の有無による比較を行った。

「処方薬・市販薬過量摂取による救急搬送患者の実態と支援に関する研究」では、日本臨床・分析中毒学会所属救急医療施設による前向き多施設共同研究として、処方薬・市販薬過量服用による救急搬送患者について、患者背景、初診時の薬物血中濃度、薬物乱用・依存の重症度、自殺傾向、精神科治療状況に関する調査を行う。今年度は、本研究は、日本臨床・分析中毒学会(Js-CAT)主導のもと、デキストロメトルファンもしくはジフェンヒドラミンを含有する製品を摂取して急性中毒症状により救急医療機関を受診した患者を対象とした。研究参加の同意が得られた患者について、デキストロメトルファンおよびジフェンヒドラミンとその代謝産物などの血中濃度を測定し、質問紙（①DAST-20 日本語版、②デキストロメトルファン・ジフェンヒドラミン中毒患者調査質問票）および患者診療録を使用して、患者の臨床的・心理的特徴について検討した。

「処方薬・市販薬による中毒死の実態に関する研究」では、東京都 23 区における薬物中毒による死亡のうち、処方薬・市販薬による死亡事例に関する後方視的な実態調査を行う。今年度は、東京都 23 区におけるすべての外因死事例を網羅している東京都監察医務院において、令和 2 年から令和 4 年にかけての原死因が医薬品中毒に該当すると診断された事例（ICD-10 コード上、T36.0-T50.9）を抽出し、その分析を一部行った。

「大手チェーンドラッグストアにおける市販薬販売の実態に関する研究」では、大手チェーンドラッグストア「スギ薬局」をフィールドとして乱用リスクの高い市販薬販売の実態を明らかにするとともに、依存症支援パンフレットの開発を行う予定である。今年度は、市販薬の販売に従事する薬局薬剤師を対象として、「濫用等のおそれの

ある医薬品」および未指定市販薬の販売に関する実態を調べるとともに、市販薬の乱用・依存の早期発見・早期介入を目的とする薬剤師向けのゲートキーパー研修プログラム（以降、ゲートキーパープログラムと表記する）を開発し、その効果を検討した。具体的には、個人割り付け介入研究（並行群間比較試験）の研究デザインを採用し、ゲートキーパープログラムは第 1 章（市販薬乱用・依存の現状）、第 2 章ゲートキーパーとしての薬剤師、第 3 章（地域における専門機関との連携）から構成され、介入 A 群は、第 1 章から第 3 章までのすべてのコンテンツを視聴し、介入 B 群は第 1 章のみを視聴することとした。また、市販薬の販売実態に関しては、「濫用等のおそれがある医薬品」および未規制市販薬の大量販売・頻回販売、乱用リスクに気づいたきっかけ等について情報収集を行った。

C. 研究結果

「処方薬・市販薬依存症患者の実態と通院治療プログラムの開発に関する研究」では、市販薬の単一製品乱用患者と複数製品乱用患者の比較からは、複数群では若年者かつ女性の割合が高く、薬物問題に対する治療開始からまだ日が浅い患者が多く、F6「成人の人格及び行動の障害」を併存する者が多いことが明らかになった。また、コロナ禍前後における処方薬および市販薬乱用患者の比較からは、BZRA 症例では、コロナ禍後の「最近 1 年以内の使用あり」患者の減少、F3 気分障害や F4 神経症性障害などの精神障害併存率の上昇、乱用薬剤として zolpidem の増加と triazolam の減少が認められた。一方、市販薬症例では、コロナ禍後における女性率の増加、ならびに 10~20 代の若年患者の増加、F3 気分障害および 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の併存率の上昇、デキストロメトルファン含有製品乱用者の増加が確認された。

「処方薬・市販薬依存症患者の入院治療プログラムの開発に関する研究」では、入院を要する処方薬・市販薬依存症患者群の特徴として、外来で治療が完結する患者群と比較して、過量服薬による救急搬送歴 ($p<0.001$)、自傷行為・自殺企図の経験 ($p=0.002$)、精神疾患の家族負因 ($p<0.001$)、併存精神疾患の診断があること ($p<0.001$)、無職であること ($p=0.004$)、依存症を対象とした集団療法（自助グループ含む）の参加歴があること ($p<0.001$) が示唆された。

「処方薬・市販薬過量摂取による救急搬送患者の実態と支援に関する研究」では、2023年11月6日に7施設での症例登録を開始し、2024年1月までに、10例が登録された。現時点での結果としては、計10例の属性ならびにDAST-20の尺度得点を算出した。性別は、全て女性、平均年齢22.2歳（中央値20.0歳）と若年の女性が多い傾向が示された。8件（80%）に同居人が認められ、7件（70%）が学校や仕事などの社会活動に従事していた。既往歴については、身体疾患が2件（20%）で、精神疾患は7件（70%）に認められた。全員が完全回復し退院し、9件（90%）に対して近医精神科への受療促進が実施された。服用したデキストロメトルファンおよびジフェンヒドラミン含有薬の錠数は、平均67.1錠（中央値59.0錠）で、最大で160錠服用した患者がいた。薬剤の入手方法は、実店舗での購入が6件（60%）と最も多く、次いでインターネットでの購入2件（20%）、知人所有の製品を使用1件（10%）、その他1件（10%）であった。薬剤情報源（延べ13件）としては、インターネット検索が5件（38.5%）、SNS4件（30.8%）、知人・友人2件（15.4%）、店舗等その他の情報源2件（15.4%）であった。服用目的に関して計14件の回答があり、「自傷自殺」が6件（42.9%）と最も多く、次いで「リラックス」、「現実逃避」、「元気を出すため」がそれぞれ2件（14.3%）、「睡眠」、「その他」がそれぞれ1件（7.1%）であった。市販薬の乱用・依存の重症度を測る

DAST-20の結果は、平均6.9点（中央値6.5点）で、4件（40%）が軽度で、外来治療や集中治療が必要とされる中度以上が6件（60%）認められた。また、5名（50%）が、デキストロメトルファンおよびジフェンヒドラミン含有製品を常用使用していた。

「処方薬・市販薬による中毒死の実態に関する研究」では、該当事例数は各々令和2年77例（男女比35：42例、平均年齢45.64歳）、令和3年107例（男女比45：62例、平均年齢46.38歳）、令和4年112例（男女比60：52例、平均年齢47.46歳）であることが明らかにされた。

「大手チェーンドラッグストアにおける市販薬販売の実態に関する研究」においては、2024年1月10日時点で計856名より研究参加の登録メールを受理した。ランダム割り付けにより、研究参加者をAコース435名、Bコース421名に割り付けた。このうち、262名が事前アンケート（Aコース138名、Bコース124名）、205名が事後アンケート（Aコース102名、Bコース103名）に回答した。対象者は、女性67.3%、平均年齢は39.4歳、最終学歴は学部卒業（6年制）が48.8%と最も多かった。対象者の基本属性や薬局属性について群間に有意差は認められなかった。また、過去6ヶ月以内に「濫用等のおそれのある医薬品」の大量購入者に対応した経験を持つ対象者は全体の7.8%であり、頻回購入者に対応した経験は10.8%であった。さらに、過去6ヶ月以内に未規制市販薬の大量購入者に対応した経験を持つ対象者は3.9%、頻回購入者に対応した経験を持つ対象者は3.4%であることが明らかになった。なお、未規制市販薬の中では、デキストロメトルファンを主成分とする市販薬の大量購入・頻回購入が最も多かった。

D. 考察

「処方薬・市販薬依存症患者の実態と通院治療プログラムの開発に関する研究」からは、BZRA乱用患者と市販薬乱用患者のいずれにおいても、他の精神障害を併存する複雑な病態を呈する者が増えており、個別の病態に配慮したテーラーメイド的な治療方法の確立が喫緊の課題と考えられた。また、今日、市販薬が若年女性にとってアクセスしやすい乱用薬物となっており、販売個数制限など対策の抜け穴が、臨床現場における健康被害としてそのまま事例化している実態もうかがわれた。

「処方薬・市販薬依存症患者の入院治療プログラムの開発に関する研究」からは、後方視的カルテ調査を行い、入院を要した処方薬・市販薬使用障害患者群と要さなかった患者群とでは、併存障害や臨床遺伝学的脆弱性、自殺リスクの点で相違点があることが明らかにされた。次年度は、今年度得られた知見に基づいて、当該疾患を対象とした入院集団精神療法のテキストを作成し、臨床現場における介入研究によってその効果検証を行う予定である。

「処方薬・市販薬過量摂取による救急搬送患者の実態と支援に関する研究」からは、実際に救急搬送が必要となったジフェンヒドラミンおよびデキストロメトルファン[®]の過量摂取による急性中毒症例に対して行われた疫学的調査である。使用背景に自傷・自殺以外の目的や、濫用・依存の問題がある可能性が示唆された。次年度以降、デキストロメトルファンおよびジフェンヒドラミンとそれぞれの代謝産物などの血中濃度の測定を実施する予定である。

「処方薬・市販薬による中毒死の実態に関する研究」からは、近年、東京都23区内における医薬品中毒による死亡事例数は減少傾向にあったにもかかわらず、直近3年間においては微増傾向にあり、さらに、2022年に至っては男女比が逆転するという稀有な現象を認めており、引き続き継続的に注視していく必要があることが示唆された。次年度は、抽出された事例の時期や医薬品

の内容に関して事例毎の記録を参照しつつ、分析を進める予定である。

「大手チェーンドラッグストアにおける市販薬販売の実態に関する研究」からは、研究参加の登録者が多い一方で、実際に動画視聴が開始されるケースは比較的少なく、薬局薬剤師はゲートキーパープログラムに関心を示しつつも、動画視聴のためにまとまった時間を確保することが難しい状況にある可能性が推測された。また、研究からは、「濫用等のおそれがある医薬品」のみならず、デキストロメトルファン等を主成分とする未規制市販薬も大量・頻回購入となっていることが明らかとなり、「濫用等のおそれのある医薬品」の指定成分の見直しは、喫緊の課題であることが示唆された。

E. 結論

今年度、依存症専門医療をフィールドとする研究から、市販薬・処方薬乱用患者のいずれにおいても、他の精神障害を併存する複雑な病態を呈する者が多く、入院を要する患者では、併存精神障害や臨床遺伝学的脆弱性、自殺リスクの点で重篤な一群であることが明らかにされた。救命救急医療をフィールドとする研究からは、救急搬送されたジフェンヒドラミンおよびデキストロメトルファン過量摂取による急性中毒症例は、その使用背景として、自傷・自殺以外の目的や、濫用・依存の問題がある可能性が示唆された。監察医務院をフィールドとする研究からは、近年、東京都23区内における医薬品中毒による死亡事例数は減少傾向にあったにもかかわらず、直近3年間においては微増傾向にあり、引き続き継続的に注視していく必要があることが示唆された。ドラッグストアチェーンをフィールドとする研究からは、「濫用等のおそれがある医薬品」のみならず、デキストロメトルファン等を主成分とする未規制市販薬も大量・頻回購入となっていることが明らか

かとなり、「濫用等のおそれのある医薬品」の指定成分の見直しは、喫緊の課題であることが示唆された。

以上の通り、今年度、本研究班の活動は順調に進捗し、各研究分担課題からは、早くも臨床上ならびに政策上きわめて重要な知見が明らかにされており、次年度以降におけるさらなる展開が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

各研究分担報告書を参照。