

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 特別研究事業
向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究
分担研究報告書

初診のうつ病患者における投与薬剤の実態調査研究

研究分担者 中川敦夫¹

研究協力者 菊地俊暁^{2*}

- 1 独立法人国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナルメディカルセンター臨床研究支援室
- 2 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

*執筆担当者

研究要旨

本研究では、精神科医療機関を初診で受診したうつ病性障害の患者を対象とした前向きコホート研究のデータを基に、実際の臨床現場で行われている初回治療の処方実態を明らかにすることを目的とした。結果として、抗うつ薬は SSRI を中心に単剤で用いられている割合が高く、併用される場合も合理的な理由が推測されるスルピリドやトラゾドンが処方されていた。その一方で、抗不安薬や睡眠薬の使用割合が高く、4分の3近くの患者が抗うつ薬と抗不安薬もしくは睡眠薬を併用している実態が分かった。短期における抗不安薬や睡眠薬の使用は有益性が認められているものの、長期の安全性に関しては疑問符があるため、適正使用のために処方の推移について十分な観察を行っていく必要があり、今後のガイドラインの整備を含めた検討課題であると考えられる。

A. 研究目的

現在のうつ病治療において、抗うつ薬や抗不安薬の使用は治療の重要な部分を占めている。特に中等症以上のうつ病においては、抗うつ薬に対して約半数の患者が反応すると言われており、プラセボによる治療と比較して NNT は 5 である¹⁾。その報告の多くは抗うつ薬による単剤治療の結果であり、抗うつ薬の多剤併用や抗不安薬との併用療法については、有益であるとする報告は散見する^{2) 3)}が、特に初期治療から併用療法を行うべきであるかは未だ一致した見解は得られていない。

一方、本邦においては気分障害や不安障害の患者に対する治療を行う際、諸外国と比べて投与薬剤の用量や剤数が多いということが指摘されてきた^{4) 5)}。だが多くは治療経過中の患者の調査であり、実際の臨床において処方の推移を観察した研究は、我々の知る限りほとんど存在していない。そのため、初回治療としてどのような処方がなされているのか、その特徴を把握することが重要であると考え、前向きコホートの処方データを利用して解析を行うこととした。

B. 研究対象と方法

データは、2007年11月1日より、2008年12月31日まで、東京近郊の3つの精神科診療所（東京都練馬区、中央区及び神奈川県座間市）と、1つの精神科病院（東京都三多摩地区）に初診で来院した患者を対象に行った、うつ病前向きコホート研究（UMIN-CTR登録：UMIN000001015）の二次解析である。

対象は、外来に初回受診であり、ICD-10に基くうつ病性障害（F32/F33）と診断され、今回のエピソードに対して投薬を受けておらず、診察の結果として投薬が必要であると判断された患者である。

上記の基準を満たす患者にコホート研究への参加を説明し、同意を得た上で、カルテ上から処方薬剤や投与量、患者背景などの情報を抽出した。治療には制限を設けず、医師の通常通りの判断とした。

処方力価は、各薬剤の処方量から各薬剤固有の等価換算値を用いてそれぞれ算出した。抗うつ薬は imipramine、抗不安薬や睡眠薬は diazepam をそれぞれ力価換算基準薬⁶⁾とした。

[倫理面への配慮]

患者データの匿名化を行い解析に使用した。本コホート研究は、慶應義塾大学医学部精神神経科倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 結果

1. 対象者の特性

前述4施設に初診で来院した4547名のうち、基準を満たすのは737名であった。そのうち同意を拒んだ人を除外し、593名が研究に参加した。

平均年齢は35.1歳（SD=11.8）、女性が多く（336名、56.7%）、症状出現から受診までが

平均9.2カ月（SD=17.3）で亜急性期の患者が多かった。また、うつ病評価尺度（Quick Inventory for Depressive Symptoms Self Rating scale Japanese version; QIDS）にて13.5点であり、また初回エピソードの患者が555名（92.9%）と、初発の中等症患者が中心であった。就労者が多く（471名、79.4%）、併存疾患を有する患者は少なかった（42名、7.1%）。

2. 抗うつ薬や抗不安薬の種類・投与量

投与された抗うつ薬は、セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）の単独投与が中心であり（セルトラリン155名、パロキセチン93名、フルボキサミン50名）、次にSSRIとスルピリドの併用（129名）、スルピリド単独（104名）が多かった。また、平均投与量は imipramine 換算量で53.1mg/日（SD=25.2）であった。また、抗不安薬や睡眠薬の使用は diazepam 換算量で4.3mg/日（SD=4.0）であった。

3. 抗うつ薬や抗不安薬の併用率

抗うつ薬の平均剤数は1.2剤（SD=0.5）であり、1剤の患者が439名（74.0%）と多くを占め、併用は2剤の患者が137名（23.1%）、3剤の患者は2名（0.3%）であった。また、抗不安薬においては、平均1.1剤（SD=0.8）が投与され、1剤の使用者が259名（43.7%）、2剤175名（29.5%）、3剤は12名（2.0%）であった。さらに、抗うつ薬との併用は433名（73.0%）に認められた。結果として、抗不安薬や睡眠薬を使用せず、抗うつ薬の単剤だけで治療が開始された患者は127名（21.4%）であった。

D. 考察

1. 本研究の特徴

本調査は、治療を受けたことのないうつ病性障害患者に対する初回治療について、詳細なデータを得ることができた。これまでの処方に関する実態調査は、ほとんどが入院患者を対象としたものであり、また治療開始直後ではなく、治療途中の処方を集積したものである。今回の報告は、プライマリ・ケアの中心であるクリニックを中心に4つの医療施設を対象としており、やや施設数は少ないものの、約1年という長期に渡って患者をリクルートして得られたデータであり、また治療に制限を設けていない実態をより反映した調査である。さらに、これまでに治療されている患者を除外したため、未治療の患者に対する処方であることも特徴である。

2. 先行研究との比較

前述したように、これまではわが国では多剤併用の問題が指摘されてきた。特に抗うつ薬の多剤併用は、前述の Uchida ら⁴⁾の報告のデータを解析すると 948 名の患者のうち 35.9%が多剤併用であった。本調査では抗うつ薬の多剤併用は 23.4%であり、比較すると低い割合だが、Uchida らの調査に組み入れられた患者の多くが入院中であり、また治療経過の長い患者が含まれていることが影響していると考えられる。うつ病性障害の初回の治療を調査した報告は見当たらないため、初期治療における抗うつ薬の単剤処方率は4分の3程度であることが本研究から分かる。さらに、この併用の内容も、SSRI にスルピリドを併用しているものが圧倒的に多く (129 名)、これは SSRI の嘔気を防止するためにスルピリドを制吐剤として使用している場合も少

なくないと考えられる。トラゾドンも同様に、睡眠作用を目的として併用していることが推測される⁷⁾。SSRI や SNRI、三環系抗うつ薬など、類似の作用を有する薬剤は併用されておらず、安易な併用療法が行われていると言いはり難いことが分かる。

しかしその一方で、抗不安薬や睡眠薬の併用は多い。前述の Uchida らの報告でも併用者は 60.3%と高く、本調査でも 73.0%を占めている。これは抗うつ薬と抗不安薬・睡眠薬を併用することは4週間まででは有益性が認められるという系統的レビュー⁸⁾を考慮すれば、決して非合理的な併用療法とは言えないが、長期的な投与が漫然と行われていないかどうか、適切な治療推移の観察が必要であると考えられる。

E. 結論

本研究では 2007 年 11 月 1 日～2008 年 12 月 31 日に精神科医療機関に初診で来院した患者の処方実態を調査した。

1. うつ病のために受診した患者の初回治療では、抗うつ薬は imipramine 換算で 53.1mg/日、抗不安薬や睡眠薬は diazepam 換算量で 4.3mg/日が投与されていた。
2. 投与剤数は、抗うつ薬で平均 1.2 剤、抗不安薬で平均 1.1 剤であった。
3. 抗うつ薬については、単剤服用者が 74.0%であり、多剤併用の患者は 23.4%であった。併用は SSRI にスルピリドとトラゾドンを加える処方を中心であった。また、抗不安薬や抗不安薬を抗うつ薬と併用した患者の割合は 73.0%であった。
4. 抗不安薬や睡眠薬を使用せず、抗うつ薬

の単剤だけで治療が開始された患者は21.4%であった。

F. 結語

初期治療における抗うつ薬の使用は単剤が中心であり、併用する場合もスルピリドやトラゾドンなど、制吐作用や睡眠作用を有する薬剤であった。一方、抗不安薬や睡眠薬の併用は多く、短期の使用に留まっているのか十分な処方観察が必要である。

G. 参考文献

1. Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RM, Kahn DA, DeBattista C, Nelson JC, Nierenberg AA, Sackeim HA, Thase ME. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999 Mar;60(3):142-56.
2. Rojo JE, Ros S, Agüera L, de la Gándara J, de Pedro JM. Combined antidepressants: clinical experience. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2005;(428):25-31,36.
3. Fleurence R, Williamson R, Jing Y, Kim E, Tran QV, Pikalov AS, Thase ME. A systematic review of augmentation strategies for patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2009;42(3):57-90.
4. Uchida H, Suzuki T, Mamo DC, Mulsant BH, Tsunoda K, Takeuchi H, Kikuchi T, Nakajima S, Nomura K, Tomita M, Watanabe K, Kashima H. Survey of benzodiazepine and antidepressant use in outpatients with mood disorders in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Apr;63(2):244-6.
5. Uchida H, Suzuki T, Mamo DC, Mulsant BH, Kikuchi T, Takeuchi H, Tomita M, Watanabe K, Yagi G, Kashima H. Benzodiazepine and antidepressant use in elderly patients with anxiety disorders: a survey of 796 outpatients in Japan. *J Anxiety Disord*. 2009 May;23(4):477-81. Epub 2008 Oct
6. 稲垣 中, 稲田俊也: 2006年版向精神薬等価換算. *臨床精神薬理* 9: 1443-1447, 2006.
7. Bertschy G, Ragama-Pardos E, Muscionico M, Ait-Ameur A, Roth L, Osiek C, Ferrero F. Trazodone addition for insomnia in venlafaxine-treated, depressed inpatients: a semi-naturalistic study. *Pharmacol Res*. 2005 Jan;51(1):79-84.
8. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant and benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD001026. Review.

患者背景 (N=593)

- 精神科クリニック3施設、精神科病院1施設
- 2007年11月1日～2008年12月31日
- 対象: ICD-10にてF32/F33

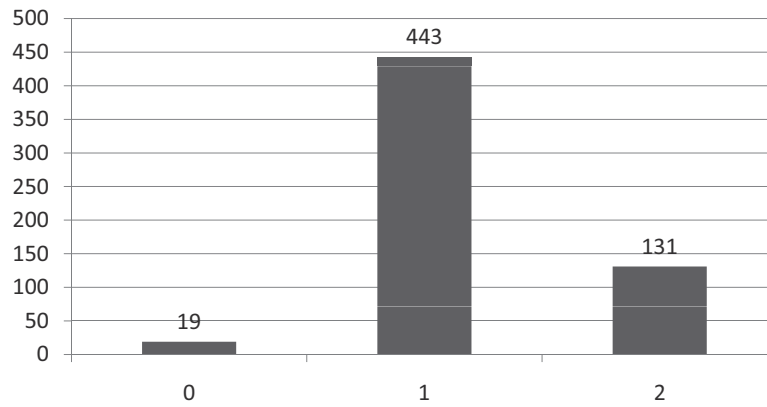
項目	単位	
年齢	歳 (SD)	35.1 (11.8)
性別 (女性)	人 (%)	336 (56.7)
症状発現から受診までの期間	月 (SD)	9.2 (17.3)
就労者	人 (%)	471 (79.4)
初診時うつ病重症度 (QIDS)	点 (SD)	13.5 (4.6)
再診時うつ病重症度 (QIDS)	点 (SD)	11.4 (4.9)
初回エピソード患者	人 (%)	555 (92.9)
併存疾患を有する患者	人 (%)	42 (7.1)

初発、亜急性期、中等症うつ病患者が中心

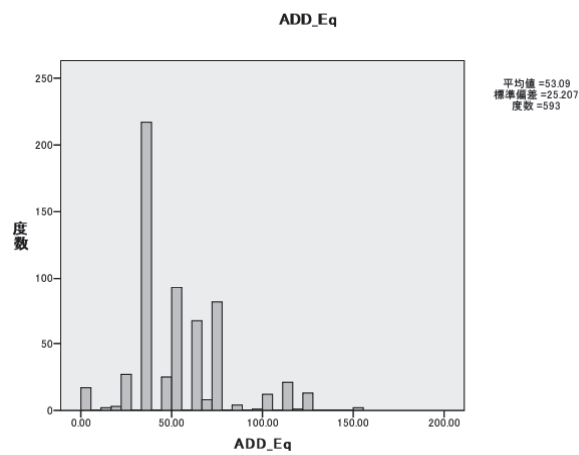
初診時処方剤数と1日処方力価 (N=593)

	抗うつ薬剤数 (剤)	抗うつ薬換算量 (mg/day)	抗不安薬剤数 (剤)	抗不安薬換算量 (mg/day)
平均値	1.2	53.1	1.1	4.3
標準偏差	0.5	25.2	0.8	4.0

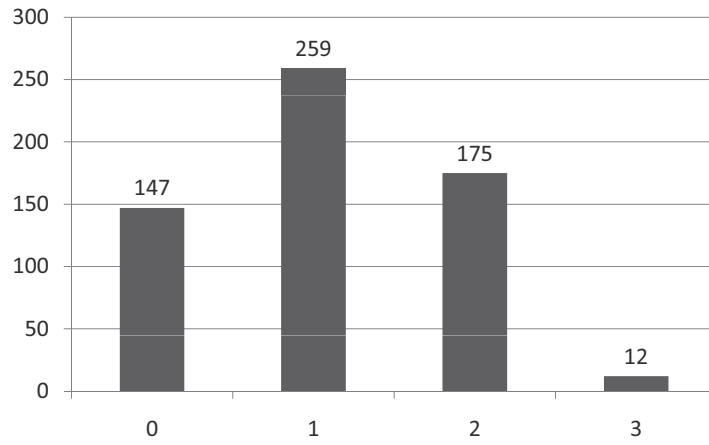
初診時処方抗うつ薬の剤数分布 (N=593)



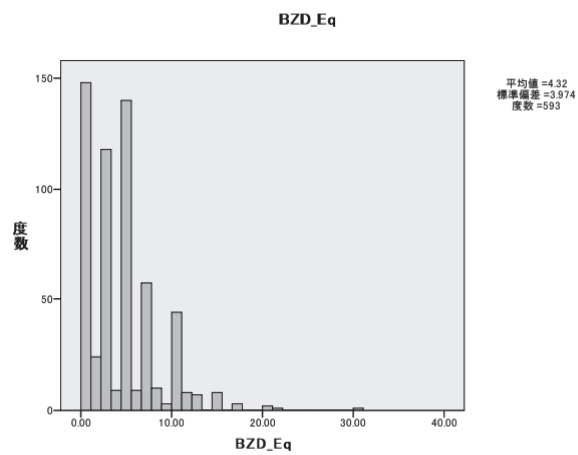
初診時処方抗うつ薬のImipramine換算量分布 (N=593)



初診時処方抗不安薬の剤数分布 (N=593)



初診時処方抗不安薬Diazepam換算量分布 (N=593)



初診時処方処方の処方内容と併用

	N	+BZ系
セルトラリン	155	107
パロキセチン	93	67
フルボキサミン	50	34
ミルナシプラン	33	19
スルピリド	104	83
トラゾドン	3	2
ミアンセリン	1	0
スルピリド +SSRI	129	111
SSRI or スルピリド +トラゾドン	8	8
SSRI +スルピリド +トラゾドン	2	2
なし	15	10
計	593	443

抗うつ薬+抗うつ薬
の併用
=139名(23.4%)

抗うつ薬+抗不安薬
=433名(73.0%)

抗うつ薬単剤
=127名(21.4%)

*ただしスルピリドは
副作用予防の胃腸薬
としての使用も

BZ系:ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬

向精神薬処方に関する国内外文献
(エビデンス)調査研究