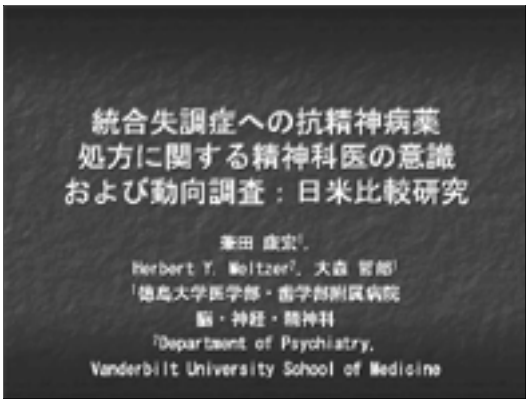
統合失調症への抗精神病薬処方に関する精神科医の意識および動向調査：日米比較研究

徳島大学医学部・歯学部付属病院 脳・神経・精神科 助手
兼田　康宏

【スライド-1】

この度我々は、「統合失調症への抗精神病薬処方に関する精神科医の意識および動向調査」ということで、日本と米国における比較同時調査を行い、興味深い結果を得ましたので、それをご報告いたします。

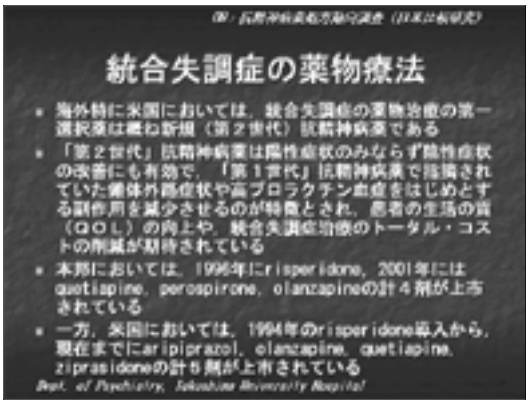
スライド-1



【スライド-2】

まず、この会場におられる方は精神科のエキスパートの方ばかりではありませんので、簡単に背景を説明しておきます。統合失調症の薬物療法といたしまして、海外、特に米国におきましては、薬物療法の第一選択薬は概ね新しい薬、一般に非定型薬とも言いますが、第2世代の抗精神病薬となっております。この第2世代抗精神病薬というものは、いわゆる陽性症状のみならず陰性症状の改善にも有効であり、第1世代抗精神病薬（定型薬と呼ばれています）で指摘されていた、錐体外路性副作用とか、高プロラクチン血症をはじめとする副作用を減少させるのが特徴とされておりまして、結局トータルな意味では、患者のクオリティ・オブ・ライフ（QOL）の向上、およびトータルコストの削減が期待されているわけです。

スライド-2



本邦におきましては、1996年のRisperidone、2001年のQuetiapine、Perospirone、Olanzapineという合計4つの、第2世代の抗精神病薬が使用可能となっております。一方米国におきましては、1994年には既にRisperidoneの導入が始まっておりまして、現在までにはAripiprazol、Olanzapine、Quetiapine、Ziprasidoneという計5つの薬剤が上市されているわけです。日本と米国では、種類それから数におきまして、利用できる現状が違いますので、なかなか単純比較というわけにはいきませんけれども、そういう中で、現在の処方動向について調査をいたしました。

【スライド-3】

これが調査開始時に得られましたデータを示したものであります。

見てお分かりの通り、米国での第2世代抗精神病薬の処方率が断トツに抜けておりまして、今では80％を優に超えていると聞いております。一方、イタリアとか英国などのヨーロッパ諸国におきましては、せいぜい50％止まりということになっておりますが、日本におきましては、この2000年では10％にも満たないという、非常に処方率が低いということになっております。もちろん現在におきましてはかなり昇っております。具体的にいくらかと言われますと、パブリッシュされておりませんので分かりませんが、おそらくは50％前後までいってる可能性はあるかと思います。

そこで、こういう現状を踏まえまして、米国と日本におきましてはまったく処方率が違いますので、この差異は結局どこに由来するかということ、もちろん導入した時期、使用できる薬剤の差というのもありますが、それだけで果たして説明がつくのかということで、この研究を始めました。

【スライド-4】

研究のアウトラインですけども、まず背景としましては、日米間で、先ほども示しましたように、第2世代抗精神病薬の処方率にかなり大きな差があるということです。

目的としましては、処方率の差異が生じている原因をできるだけ探ってみたいということになります。

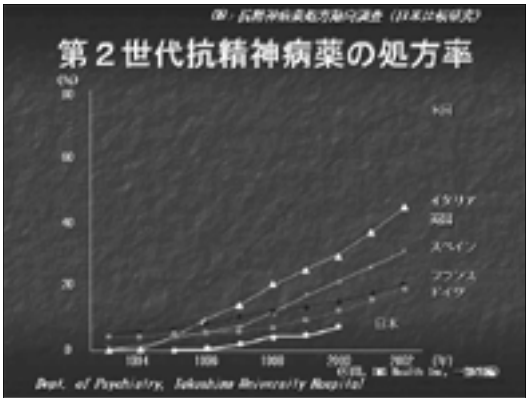
調査対象としましては、臨床に携わる精神科医師を対象にするということにしてあります。

調査地域は、米国におきましてはテネシー州を中心とし、ケンタッキー州とミシシッピー州をターゲットにおきました。日本は、我々徳島大学を中心とした四国と岡山県をサンプルしてみました。当初は、全国をターゲットにしたランダムプサンプリングを施したかったわけですけれども、残念ながら、医者の実数などを把握するのが困難であるということで、こういう限局したものになってしまいました。

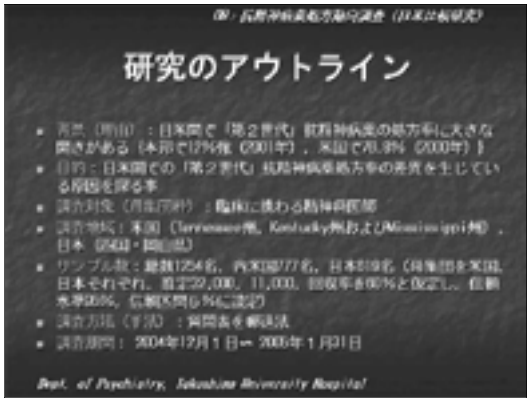
サンプル数といたしましては、総数で1,254名。内米国は777名、日本が619名という形になりました。レスポンスレートなどは後でお示しいたします。

調査方法といたしましては質問表を郵送するという形で、調査期間は2004年12月1日から2005年1月31日までということで、集中的に行いました。

スライド-3



スライド-4



【スライド-5】

これが回答者背景になります。回答率は、予想に反して（本当は予想通りなのですが)、米国では20%強、日本では40%弱ということになります。

基本的には、統計的な解析は行っておりませんので、有意差があるとは言えませんけれども、かなり反応率に開きがあります。もう一つ、特に米国におきまして反応率が低かった理由といたしましては、研究当初に予定したサンプル数よりも大幅にサンプル数を増やしたため、結局、謝礼が減ってしまいましたので、それが、この反応率に影響しているのではないかと考えております。

回答者の年齢では、トレンドはかなり似通っておりまして、中心となっておりますのは40歳から49歳の精神科医ということになっております。

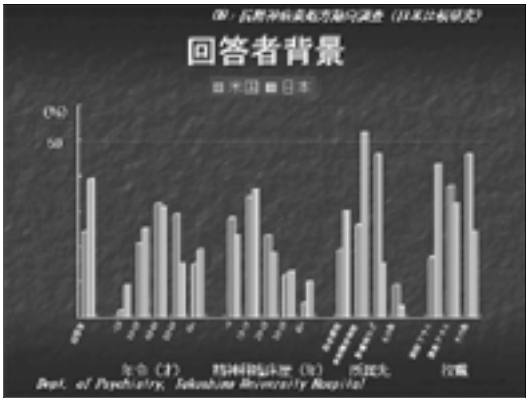
それから精神科臨床歴に関してもトレンドは同じでして、10年から19年という回答者が一番多かったということになります。所属先は、日米に特徴がありまして、米国におきましてはいわゆるクリニックが多いのに反しまして、日本では単科の精神病院の所属者が非常に多かったということが出ております。役職に関しまして、意外なデータだったのですが、日本では、教授、助教授、院長、副院長クラスが多かったのですけれども、米国におきましては「その他」、つまり教授、助教授、講師、助手を除いた、その他の医員とか研修医が多かったということになります。日本で教授、助教授、院長、副院長クラスが多かったというのは、おそらく、かなり単科のクリニックの開業医の先生が多いというデータを示しているのではないかと考えております。

【スライド-6】

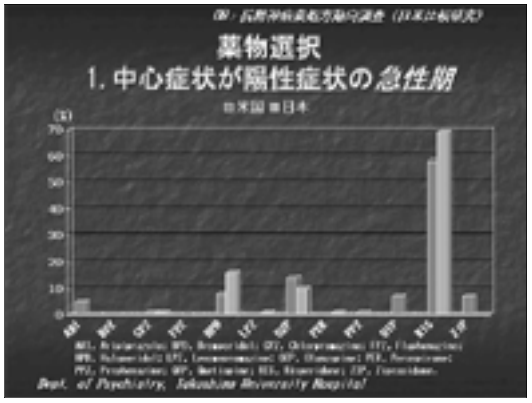
ここからその結果を示していきます。しばらくお薬だけの話が続きますので、なかなか専門外の方には理解しにくいところも出るかもしれませんが、ご了承下さい。

まずこれが、いわゆる陽性症状、幻覚とか妄想が活発な、急性期の統合失調症者にはどういう薬物を選択するかということで、一剤を選んでいただきました。ご覧の通り、圧倒的にRisperidoneが日米ともにポピュラーであったということになります。半数以上の方が、陽性症状の活発な急性期にはRisperidoneを選択するんだという回答をいただいているわけです。その他に意外なところではHaloperidol。これは古い、第1世代の抗精神病薬ですけども、特に日本では2番目のポピュラリティーを示しているということになります。米国においても未だに使われている。それからOlanzapine。

スライド-5

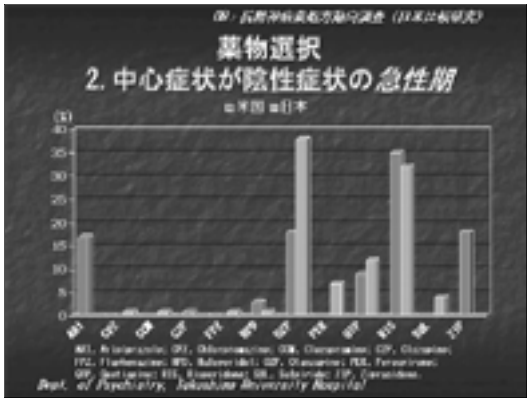


スライド-6



これは第2世代抗精神病薬ですけれども、この辺りもポピュラリティーがあるということになります。

スライド-7



【スライド-7】

次に聞きましたのは、いわゆる陰性症状、社会的ひきこもりとか、感情の鈍麻といったものを主症状とする急性期の統合失調症においては、どの薬剤を選択するかということです。これになりますと少しばらつきがあるのですけれども、米国ではやはりRisperidoneが1番のピュラリティーを示して、Aripiprazoleという、日本にはない第2世代抗精神病薬が2番目、それからOlanzapineというのが3番目にきております。一方、日本におきましてはOlanzapineという第2世代抗精神病薬が1番のポピュラリティーを示しておりまして、2番目にRisperidone、3番目にQuetiapine、それからPerospironeという第2世代抗精神病薬がポピュラーであるということになります。

【スライド-8】

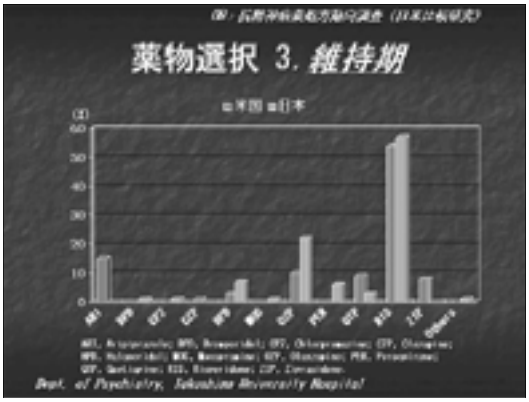
3番目は維持期で、メンテナンスに関してどの薬剤をチョイスするかということで、一剤を選んでいただきますと、これもやはり圧倒的にRisperidoneだという回答が多い。半数以上の方が、日米ともにRisperidoneを選択するということになっております。2番目といたしましては、Olanzapineが日米ともに人気がある。それからHaloperidol。第1世代も顔を覗かせているということになります。

【スライド-9】

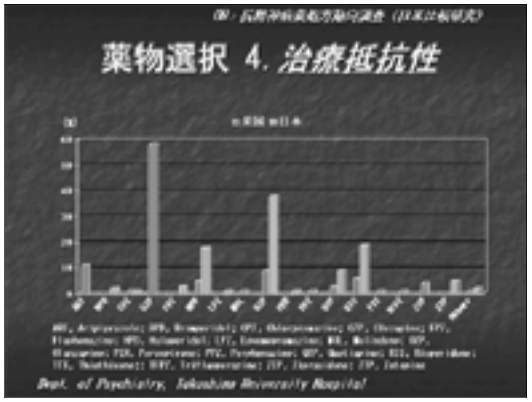
4番目としまして、いわゆる治療抵抗性。本当の定義としましては、第1世代抗精神病薬を何種類か使っても反応しない、そういった難治性の方を言うのですが、そういった薬物の反応性が乏しい方に対してはどんな薬を使うかという質問をしたわけです。

日米でかなり開きが出ております。と言いますのも、Clozapineという薬は日本ではまだ発売されていませんが、いわゆる治療抵抗性に関してはかなり良いと言われてい

スライド-8



スライド-9



る薬剤です。ですから、当然のことながら米国ではこれが最も人気があるということになりまして、その次には、日本にはない第2世代抗精神病薬であるAripiprazoleに人気が出てきているということになります。一方、これらは当然日本では使えませんので、日本ではどういうチョイスになるのかと言いますと、Olanzapineが40％弱の方の選択になっており、Risperidoneが2番目で、次は驚くことにHaloperidolが3番目にきております。第1世代抗精神病薬であり、最も古い抗精神病薬Haloperidolが未だに人気があるという実状を示しております。

【スライド-10】

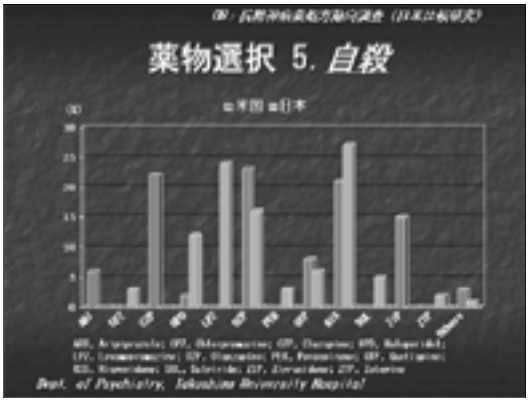
統合失調症におきましても、自殺という問題は非常に大きなトピックになっておりますけども、それに関しまして、どういう薬物を選択するかということを聞いてみました。ご覧の通り、かなりバラけた結果になっております。特徴的なのは、米国におけるClozapineの選択です。最近の国際的な研究によりますと、このClozapineというのが、統合失調症の自殺に関してはかなり良いというのが発表されておりまして、米国ではそれがかなり認知されている。ということで、Clozapineが非常にポピュラーである。それともう一方のOlanzapineの方もかなり人気があります。それからRisperidoneということで、だいたいこの辺りがトップ3を占めております。その他にも米国で売られている第2世代抗精神病薬のZiprasidone、それから、これも米国のみの第2世代抗精神病薬のAripiprazoleといったところが人気があるという結果になっております。

一方、日本ではどうかということですが、先ほどから言っておりますけれどもClozapineというのは使えません。ということで、このRisperidone。それから、これもかなり古い第1世代の抗精神病薬ですけれども、Levomepromazineの二つの人気が高い。それからOlanzapineとかHaloperidolということで、今までのトレンドとはちょっと違いまして、自殺というのを念頭に置いた場合は、日本においては、このHaloperidol、Levomepromazineといった第1世代抗精神病薬が、今でもかなり人気を得ているという結果が分かりました。

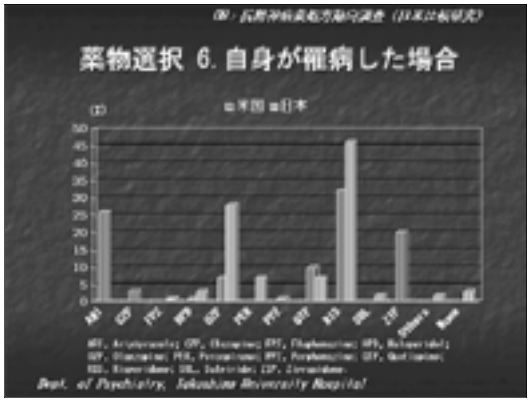
【スライド-11】

次に、自身が罹病した場合です。ヨーロッパでは医療費のしがらみから、患者さん

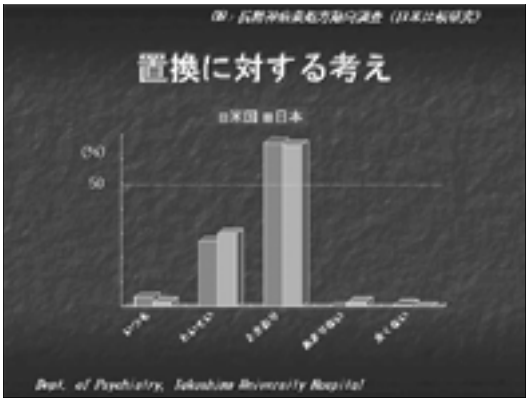
スライド-10



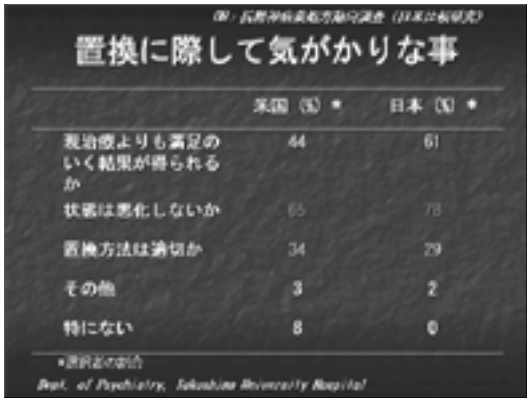
スライド-11



スライド-12



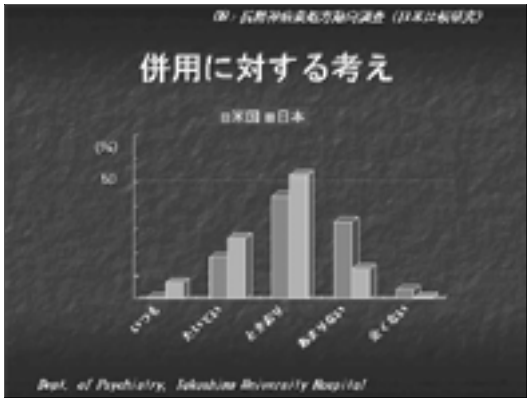
スライド-13



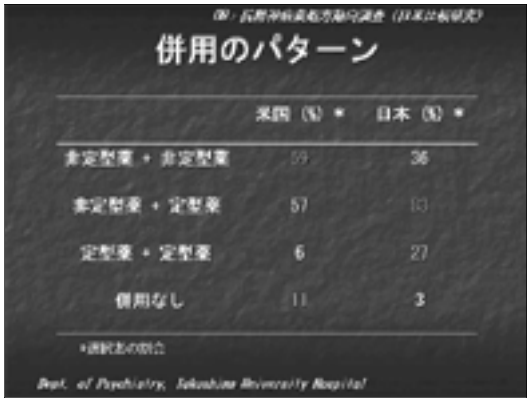
に使っている薬と、本当に出したい薬との間に乖離があると言われています。そういう結果を踏まえて、こういうものを見てみました。

そうすると結果的には、日本ではRisperidone、Olanzapine、米国では、Risperidone、Aripiprazoleということで、基本的には出している薬と変わりはなかったということが分かりました。

スライド-14



スライド-15



【スライド-12】

それから、古いお薬から新しいお薬に置き換えるというのがあるのですが、それに関する考えを日米間でとった場合、日本でも米国でも共に、時折置換するという考え方が過半数を占めているということになります。

【スライド-13】

古い薬から新しい薬に置き換える場合気がかりなことですが、これも日米では、「今よりも満足がいくかどうか」、それから「状態が悪化しないか」といったところが、非常に臨床家の中で問題になっているという結果が出ております。

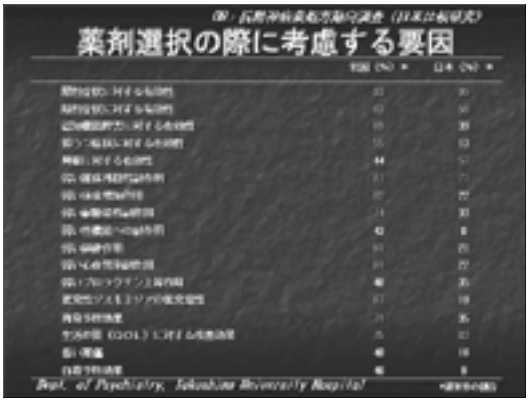
【スライド-14】

それから併用です。特に日本は、抗精神病薬の高い併用療法で非常に悪名高いわけですが、そういうことについて、米国とともに聞いてみました。結局、日本におきましても米国におきましても、「時折併用療法を行う」というのが、最も多い回答でした。

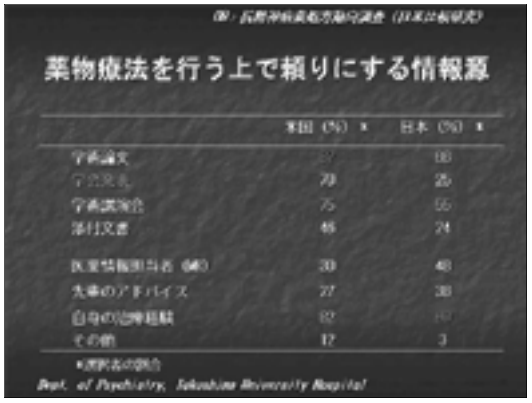
【スライド-15】

併用のパターンですが、日本では「新しい薬＋新しい薬」というのと「新しい薬＋

スライド-16



スライド-17



古い薬」を使うというのが多いのですけれども、米国では「新しい薬＋新しい薬」と「新しい薬＋古い薬」が拮抗しているという感じになっております。

【スライド-16】

それから、薬剤選択の際に考慮する要因ということを聞いております。これはかなり違ったな、という感じがします。ご覧の通り、グレーの数字は、半数以上の方が「これは気にする」と答えた項目ですけども、圧倒的に日本の方が気にしている項目が少ないということになります。ですからそれだけ、米国ではこういったことに慎重になって投与しているということになります。

ところが驚くべきことに、日本では、この程度しか考慮していないにもかかわらず、QOLに関しては気にしているということであります。しかし何をもってQOLと考えているのかというのが疑問でありました。

【スライド-17】

薬物療法を行う上でのエビデンスは何に頼るかということですが、傾向といたしましては、やはり学術論文とか、自身の治療経験というのが、日米ともに多い。

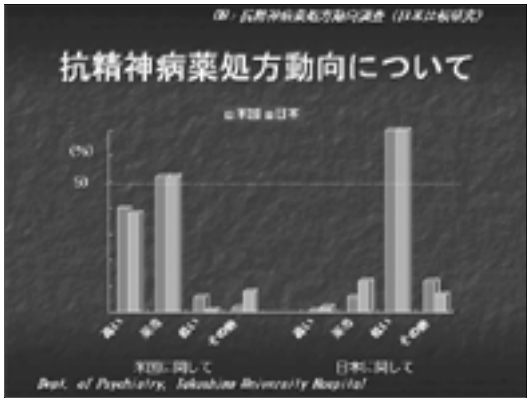
非常に驚くべきことは学会発表です。米国では70％の方が参考にすると言っていますけれども、日本ではたった25％しか考慮しないと答えております。これは日米間での非常に興味深い差異だと思っております。

【スライド-18】

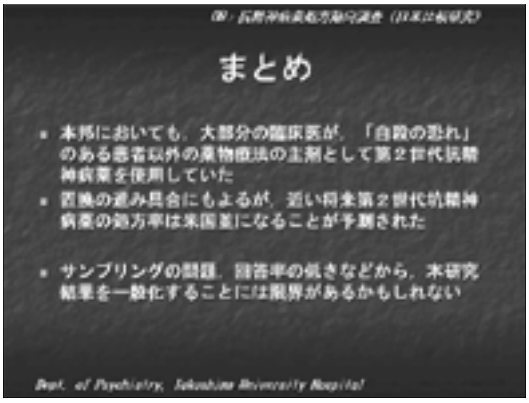
先ほど最初にお示ししたグラフをもって、米国・日本の新しい抗精神病薬処方の動向をどう思うかということについて聞きました。

あのデータを見れば、日本に関しては圧倒的に新しい薬の処方率は少ないというのは当然の結果だと思うのですが、米国におきましては「妥当」という回答が半数以上を占めているものの、40％近く

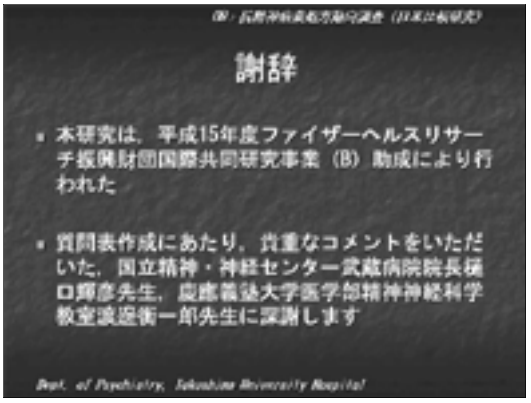
スライド-18



スライド-19



スライド-20



の方が「これはちょっと高すぎるんじゃないか」という回答をしていまして、必ずしも米国の現状というのが全ての方に受け入れられているわけではないと考えます。

【スライド-19】

まとめになりますが、本邦におきましても大部分の臨床医が、自殺の恐れのある患者さん以外では、主剤としては第2世代抗精神病薬を使用していたということ。それから、今後の新しい薬への置き換えの進み具合にもよりますが、おそらくは近い将来、第2世代抗精神病薬の処方率が米国並になるのではないかということが予測されました。

問題点としましては、サンプリングの問題とか回答率の低さなどから、本研究の結果を一般化することには多少無理があるだろうと考えます。

【スライド-20】

本研究助成に対しまして非常に感謝しておりますし、国立精神・神経センターの樋口先生、および慶應義塾大学の渡邊先生にも感謝いたします。

質疑応答

会場： 薬物療法の大変興味深いお話、ありがとうございます。ちょっとお伺いしたいのですが、治療抵抗性のところで、米国でClozapineがよく使用されているということでしたが、日本では、白血球とか顆粒球症の問題が解決されるまでは、承認が難しいということなのでしょうけれども、可能性としてはいつ頃承認される見通しでしょうか。

兼田： この問題は上のほうの方にお聞きいただければ確実だと思うのですが、非常にいろいろな噂が飛び交っておりまして、近々出るという方もいれば、もう出ないだろうと言っている方もおられます。全く予想がつきません。

会場： 色々文献で見ますと、日本では、カクテル療法とか言って多剤投与が非常に多く行われているわけですが、治療抵抗性になった段階で、Clozapineなどが効果あれば、非常に治療コストの削減につながると考えていますが、その辺りいかがでしょうか。

兼田： まさにその通りです。Clozapineというのは、実はかなり古い薬で、薬価も低いと思うのです。そういう点でも、これが導入されれば非常にメリットはあると思うのですが、日本の厚生労働省が副作用にこだわって、あまりにも慎重すぎる。家族会からもかなりの要望が出ているのですが、それはさっぱり聞かれないということです。

会場： そうですね。患者団体は米国での実状を、インターネットとかで色々調べられています。あと一点ですが、診療の場で考慮すべき要因の中で、例えばOlanzapineなどの糖尿病との関連というのが出されたと思うのですが、この辺は、米国も同じ問題ですか。日米共通ですか。

兼田： それは同じです。ですけど、何故か米国では、そういうのがあまり考慮されていないのか、特にOlanzapineがかなり処方されているのが現状であります。

会場： 簡単に、どうして糖尿病との関連性が出てくると考えられるわけですか。

兼田： Olanzapine、もうひとつはQuetiapineというのもそうですが、その薬理作用によってです。

会場： Risperidoneの方はそれほどではないということですか。

兼田： はい。

会場： ちょっと話が出た薬価のことなんですが、第1世代と第2世代の治療薬というのは薬価の上で差があるのかどうなのかということと、それから、その薬剤を選択する上で、日本の精神科医は薬価ということをどれ位意識して処方しておられるのだろうかということについて、うかがいたいのですが。

兼田： 正確な値は分かりませんけれども、おそらく新しいお薬は古いお薬の数倍から十倍位はするのではないでしょうか。それにもかかわらず、申し訳ないのですけれども、おそらく日本の臨床家はそれほど薬価を気にしてない。と言いますのも、公費負担制度というのがありまして、精神科ではかなり外来患者さんの負担を下げることができますので、そういうものを使えば、結局、薬価なんか関係ないだろうという話になると思うのです。ですからこの辺り、もう少し神経を使っていただきたいと思っておりますけれども、薬効とかそういうこと

もありますので、一概には言えないだろうということになります。

会場： Clozapineのことに関してなのですが、英国におきましてもClozapineの有用性は確認されておりますし、副作用に気を付けながら処方するということで、問題はそれほど起きておりません。日本においても、ずいぶん困っている患者さんがいらっしゃいますので、ぜひ一日でも早く使えるようにしていただきたいなというのが感想です。それともう一点、日本で自殺の恐れのある統合失調症の患者さんに、Levomepromazineをたくさん使っておりましたが、何か理由があるのでしょうか。

兼田： 結果しか聞いておりませんので、どうしてかと言われると困るのですけれども、やはり経験上、鎮静作用とかいうことで、結局使われるのではないでしょうか。