

## ■展 望

## 向精神薬処方に関するアジア国際共同研究

新福尚隆

## 抄録:

2001年以来, アジアの精神科医は, アジアの様々な国々での向精神薬処方に関する国際共同研究を行っている。この共同研究は, 英文(Research on Asia Psychotropic Prescription Pattern)の頭文字をとりREAPとしてアジアの精神科医に知られている。2001年, 2004年の入院統合失調症患者の処方に関する調査には, 中国, 韓国, 日本, 台湾, 香港, シンガポールが参加し, 2008年にはそれにマレーシア, タイ, インドが加わった。データは, 共通の研究プロトコル, 同一の調査票に基づき集められた。研究チームは, 2001, 2004, 2008年の調査で毎回2,000症例, 合計6,000症例を上回る数の入院統合失調症の処方を集め分析し比較した。こうした調査を通してアジアの国において比較可能な形での向精神薬処方に関するデータが集められた。この調査の結果, アジアの国々の向精神薬処方の現状に関して極めて貴重な興味深い様々な知見がもたらされた。日本において大量処方と多剤併用が顕著であった。処方可能な薬が国により大きく異なっていた。2001年から2008年にかけて調査に参加したすべての国々で, 第一世代の抗精神病薬から第二世代の抗精神病薬へ, 処方の主体に大きな変化が認められた。この変化に伴い, 副作用, 併用処方薬にも変化が見られた。このような知見は, 研究に参加した医師によって学術的に定評のある30以上の専門誌に掲載された。2004年には同様に抗うつ薬の処方調査を5か国で行い, 最新の2013年の抗うつ薬の処方調査にはインドネシアが加わり10か国, 40の研究施設, 250名以上のアジアの精神科医が参加した。REAPは精神科分野でのアジアの先進国, 発展途上国の研究者間の交流の促進に貢献した。REAPは, この共同研究に参加したアジアの国々での向精神薬使用の処方の改善に一定の貢献をしたと思われる。

日社精医誌 23 : 90-103, 2014

索引用語: 向精神薬処方, アジア, 統合失調症, 抗うつ薬, 国際共同研究

## はじめに

「向精神薬処方に関するアジア国際共同研究」は, アジアの精神医学分野での最大規模の, また最長の国際共同研究である。本研究は, REAP

(Research on Asia Psychotropic Prescription Pattern)として知られ, 2001年より2013年まで, アジア諸国の入院統合失調症患者の大規模な処方調査を2001年, 2004年, 2008年の3回, 抗うつ薬の処方調査を2004年と2013年の2回行っ

英文タイトル: Research on Asia Psychotropic Prescription Pattern (REAP)

著者連絡先: 新福尚隆(神戸大学医学部名誉教授)

〒814-0001 福岡市早良区ももち浜1丁目7番 1-1104

E-mail: shinfuku@seinan-gu.ac.jp

Corresponding author: Naotaka Shinfuku

Emeritus Professor, Kobe University

1-1104, 1-7, Momochi-hama, Sawara-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka 814-0001, Japan

神戸大学医学部名誉教授

Naotaka Shinfuku: Emeritus Professor, Kobe University

編 注: 編集委員会からの依頼による総説論文である。

表1 参加国・地域の人口、人口中央値、平均寿命、乳児死亡率、人口1万対精神科病床、人口10万対精神科医師数 &lt;人口順&gt;

	人口 (1,000)	人口中央値	平均寿命	乳児死亡率	人口1万対 精神科病床	人口10万対 精神科医師数
中国	1,390,000	35.12	76	13	1.2	1.5
インド	1,240,000	26.07	65	47	0.4	0.6
インドネシア	247,000	27.47	69	15	0.4	0.3
日本	127,000	45.53	83	2	28.4	14.1
タイ	66,785	36.42	74	11	1.4	1.2
韓国	49,003	38.85	81	4	12.3	5.1
マレーシア	29,240	26.99	74	6	2.7	0.8
台湾	22,879	34.12	71	5	7.5	3.7
香港	7,206	38.92	82	4	7.9	2.3
シンガポール	5,303	37.88	82	2	8.1	3.2

注：人口、人口中央値、平均寿命、乳児死亡率は2013年世界保健報告、精神科病床数、人口10万対精神科医師数は各種報告より新福作成。精神科病床数、精神科医師数は各国・地域により定義が異なる。

た<sup>14, 15, 27)</sup>。2013年の調査には、アジア10か国・地域が参加した。参加国には日本、韓国、台湾、香港、シンガポールなどの先進国と、中国、マレーシア、タイ、インド、インドネシアの途上国を含む。アジアの国は、人口の規模、経済社会发展段階、衛生指標、精神科医療資源において大きく異なる（表1）。REAPの抗うつ薬の処方調査では東アジア、アセアン、南アジアの10か国が協力して、統一された研究プロトコルに従い調査結果を出すに至っている。

過去10年にわたりREAPの共同研究の結果は、世界精神医学会をはじめ、多くの学会で発表され、また、参加各国の研究者により、多くの論文が発表されている。論文の殆どは英文で、現在まで30以上の論文が国際誌に発表されている。REAPの調査に基づいてデータを使用した論文の多くを文献にまとめた。

今回、社会精神医学会雑誌に「向精神薬処方に関するアジア共同研究」に関して総論を執筆する機会を与えて頂いたことを深く感謝する次第である。研究の具体的な結果に関しては、REAPの調査に基づく日本語、英語の論文に詳述されている。本展望では、幾つかの主要な所見に言及するにとどめたい。ここでは、REAPの始まり、発展、現状に関してREAPの概要を紹介したい。

## 共同研究の始まり

共同研究の始まりは1999年12月、国立シンガポール大学において開催された、日本学術振興会（Japan Society for the Promotion of Science：JSPS）の支援によるシンポジウムであった。シンガポール大学から提案された共同研究の研究テーマは「神経精神薬理学における新たな挑戦（New Challenges in Neuro-psycho-pharmacology）」で、シンガポール、タイ、インドネシア、フィリピン、マレーシアの精神科医、精神薬理学者が約30名参加した。シンガポール大学医学部精神科は創立40周年記念事業ということもあり教室をあげての参加であった<sup>28)</sup>。アジア各国の精神科医のシンポジウムでの発表は、国により向精神薬の処方が大きく異なることを明らかにした。シンポジウムでの出会いを契機に、参加国で向精神薬使用に関する実態調査を行うことが議論され、テーマとして各国における入院統合失調症患者の処方の多国間国際共同研究が提案された。共同研究の目的は、調査参加国の入院統合失調症患者の薬物療法のあり方を明らかにしてアジアの国々における薬物療法の向上に努めることであった。各国の研究者がメールで連絡を取り、調整を繰り返し、研究プロトコル、質問票の原案を作成し

た。技術的に克服すべき幾つかの課題も存在した。入力基準として必要な統合失調症の診断をとっても、韓国、台湾はDSM、中国はICDの中国版ともいえるCCCMD-Ⅲを使用していた。日本ではICDとDSMがともに使用されていた<sup>25)</sup>。協議の結果、各国の主治医が国際的に共通な操作的診断基準であるICD-10, DSM-IV, CCCMD-Ⅲにより統合失調症と診断した症例を入力した。統合失調症の診断基準に関してCCCMD-ⅢはICD-10と同一でありCCCMD-Ⅲを中国における入力基準とした<sup>49)</sup>。また、抗精神病薬の等価換算に関しては、稲垣の作成した換算表をもとに、各国の専門家の作成した換算表を加味して独自の換算表を種々の文献を参考に作成する必要があった<sup>7, 32)</sup>。台湾、中国、韓国では、稲垣らの作成した等価換算表には記載されていない多くの抗精神病薬が処方されていた。参加国のすべてで使用可能な抗精神病薬の分類には、WHO オスローセンターの作成したATC-DDD (Anatomical Chemical Classification Index with Defined Daily Doses)を採用した<sup>31)</sup>。ATC-DDDは、ICDが病気の国際分類であると同じような意味での薬の国際分類であるが、我が国ではあまり知られていない。プロトコルの合意に至るまで1年以上の日時を要した。研究プロトコルの概要は、アジア各国で同一の調査日にICD-10, DSM-IV, CCCMD-Ⅲの基準を満たした統合失調症入院患者のデータを、統一された研究プロトコルに従い共通の調査票に記載することであった。サンプリングの方法は、調査協力者に入手可能なサンプルを入力してもらった。こうした調査の方法は、Window (窓口), Handy Samplingと呼ばれるもので、専門家の少ない途上国でのデータの収集に使われる実態調査であり、従って厳密な疫学調査ではない。しかしながらある程度の数のサンプルを集めることで、アジアの国々で統合失調症に対しどのような治療が行われているかその概要を知ることが可能である。研究プロトコル、調査方法が途上国の研究者にも参加可能なシンプルなものであったことが、REAPが長続きしていることの一因であろうと思われる。第一回目の調査は

2001年7月に行われた。2002年2月に、神戸大学において中国、香港、インドネシア、日本、韓国、マレーシア、シンガポール、台湾の研究者が集まり共同研究の成果の発表会を行った。インドネシア、マレーシアのデータには、調査項目の幾つかに記載の漏れが認められるなどの点で共同研究の最低限の基準を満たしておらず、全体の集計から削除せざるを得なかった。

結果的に共同研究に必要なデータを入力したのは、中国、韓国、日本、台湾、香港、シンガポールのアジア儒教圏の国々であった。6か国・地域から、総計2,000例を超える統合失調症入院患者の処方が集まった。第一回の共同研究の成果は、2002年8月に横浜で開催された世界精神医学会横浜大会(WPA Yokohama)のシンポジウムで発表された。2001年の調査では、クロールプロマジン、ハロペリドールを始めとする第一世代の向精神薬の処方が第二世代の向精神薬の処方を上回っていた。また、調査参加国中、日本での向精神薬使用に関して多剤併用、大量処方が最も顕著であった。中国ではクロザピンが最も頻用されている抗精神病薬であることが報告された。シンガポールでは、デボ剤の使用が特徴的であった。香港での調査結果で副作用の記載の多いのは、香港の精神科医が副作用に対して敏感であるからだとの指摘もなされた。2001年の総括的な調査結果は邦文および英文で発表された<sup>1, 3)</sup>。REAPの調査結果により明らかにされたアジアでの大量処方、および多剤併用に関する論文は、精神薬理学領域で定評のある国際誌にアクセプトされた<sup>19, 20)</sup>。さらに、日本でのレボメプロマジン使用に関して邦文で<sup>4)</sup>、シンガポールにおけるデボ剤の使用および副作用に関して英文での発表がなされた<sup>17, 18)</sup>。

## 共同研究の発展

2002年のWPA 横浜大会のREAPシンポジウムはアジアの多くの精神科医の注目を集めた。その後も、世界精神医学会の地域大会、CINP等の国際学会でREAPに関するシンポジウムが企画され、各国の研究者から夫々の国の処方の特徴、問



表2 統合失調症入院患者処方調査参加国・地域、症例数

国・地域	2001年	2004年	2008年	合計
中国	611	504	409	1,524
香港	108	100	100	308
日本	627	583	514	1,724
韓国	442	412	284	1,138
シンガポール	300	91	100	491
台湾	311	446	499	1,256
インド	-	-	181	181
マレーシア	-	-	100	100
タイ	-	-	39	39
合計	2,399	2,136	2,226	6,761

題点、副作用などが発表された。また、統合失調症処方のフォローアップ調査、抗うつ薬の処方に関しても調査が行えないかという提案が多く、メンバーよりなされ、2003年から検討が行われた。

入院統合失調症患者の第二回目の調査は、第一回目の調査から3年を経過した2004年7月に行われた。第一回目の調査と同様のプロトコル、質問票を用いて行われた。第一回の調査に参加した中国、韓国、日本、台湾、香港、シンガポールの精神科医が参加し、総計2,136例の処方が集まり分析された。2004年10月、神戸で日本社会精神医学会が主催して第18回世界社会精神医学会が開催された。REAPの統合失調症の第二回目の2004年の調査結果、抗うつ薬処方に関する調査の集計結果は、中国、台湾、日本、韓国、シンガポールの共同研究者により発表された。2001年から2004年にかけて、アジアの国々で統合失調症の治療に第二世代の抗精神病薬が急速に増加していた。

2001年と2004年の抗精神病薬使用の国・地域による特徴、経時的な推移は、邦文および英文で専門誌に発表された<sup>11, 22, 23)</sup>。

2006年10月、台湾において第12回環太平洋精神医学会(Pacific Rim College of Psychiatrists: PRCP)が開催され、それに合わせてREAPに関するシンポジウムが高雄市で開催された。REAPの調査に貢献した多くの研究者が集まった。2007年9月に上海で開催された世界精神医学会・地域

会議(WPA Regional Conference)でも、REAPのシンポジウムが開催された。これらの会議を重ねる過程で、2008年度にもREAPの調査を行うことが提案された。こうした国際共同研究が、財政的支援もなく長続きしたのは、アジアの国の様々な研究者と一緒に仕事をする楽しさ、データに基づき興味深い相関を見出し、自由に論文を書き、会議で発表することの楽しさを共同研究者が実感したからだと思われる。ここに挙げた以外に、REAPの調査に参加した研究者により研究に関する総説<sup>15, 27)</sup>、国における特徴的な課題が発表された<sup>48)</sup>。REAPはデータの集積であり、様々な角度からの分析が可能である。

2008年の調査にあたり従来の6か国・地域に加えてタイ、マレーシア、インドが加わった(表2)。国際学会でのREAPのシンポジウムに参加してASEAN諸国の精神科医も共同研究に興味を示していた。また、南アジア地区の精神科医から精神医学分野での東アジアの国々との交流を盛んにしたいという申し出があった。

### 統合失調症の処方調査の結果

2001年、2004年、2008年の統合失調症入院患者の調査結果に関しては、邦文・英文で多くの論文が発表された<sup>2, 12, 24, 29)</sup>。その中から、2008年の調査結果を中心に幾つかを紹介したい。ここでの数字は、3回の調査に参加した中国、韓国、日

本、台湾、香港、シンガポールのデータである。2008年の調査に参加したタイ、マレーシア、インドのデータは含んでいない。3回の調査項目の一つに、最近一月間に見られた顕著な症状(複数選択可能)を調べた。妄想、幻覚、解体した会話、緊張病性の行動、陰性症状、社会的または職業的機能の低下、言語および行動による攻撃性の8つの項目に分けて主治医に記入してもらった。3回の調査に参加した、6つの国・地域すべての症例6,441例に関して、最も多く記載されたのは、社会的または職業的機能の低下、妄想、陰性症状、幻覚、言語の解体、緊張病性の行動異常、言語による攻撃性、行動による攻撃性である。極めて興味深い所見は6つの国・地域の入院統合失調症患者について8つの病的症状の出現率の割合が殆ど同じであったことである。また、2001年、2004年、2008年の3回の調査でも、8つの症状の出現率の割合に大きな変化は見られなかった<sup>14)</sup>。当然のことであるが、6つの国・地域で統合失調症と診断されている入院患者は、国を越えて同じ症状を持っていた。ちなみに日本では、3回の調査の合計1,724症例に関し多く記載された症状は、社会的または職業的機能の低下、陰性症状、妄想、幻覚の順序であった。日本の症例で全体に比べて陰性症状の記載が多いのは、長期の入院患者が多いこと、さらには日本の精神科医師が、感情の平板化、思考の貧困、意欲の欠如などの陰性症状に対して注意を払っていることなどが原因として考えられた。

### 日本における入院統合失調症患者に対する処方の特徴

2008年度の日本の調査には、札幌、仙台、東京、神戸、岡山、米子、北九州、佐賀の精神科医療施設を中心に、全国23施設、68名の精神科医の協力により514症例の処方を集め分析した。施設により、入院統合失調症症例の在院期間等、様々な条件が異なり処方の仕方も特徴がある。しかし、これだけの数の症例の処方を多くの施設から集めることで、日本における処方の概要を推定

することは可能であると考えている。

REAPの2001年度の調査で判明したのは、日本での抗精神病薬使用の特殊性である。研究参加各国と比較すると、クロールプロマジン換算で最大量の薬物を使用し、多剤併用が顕著であった<sup>3)</sup>。また、使用可能な抗精神病薬の種類が限定されていた。2004年の調査では、大量処方、多剤併用の傾向は少しずつ減少した。こうした抗精神病薬のクロールプロマジン換算量での減少は2008年にも続いていた(図1)。2001年から2008年にかけて日本の大量処方、多剤併用に関して注意が喚起されるようになってきたのが減少傾向の背景にあると思われる<sup>6,9)</sup>。REAPのデータが、周辺アジア諸国と比べての日本における大量処方、多剤併用を明らかにしたことも、処方行動の変化に一部貢献したものと思われる。

2001年から2008年にかけて興味深い所見は、参加したすべての国・地域で、この10年間で第2世代の抗精神病薬の使用が増加し、2008年の調査では6割以上の患者に第2世代の抗精神病薬が処方されていたことである。また、新しい形での多剤併用が見られるようになった。第1世代と第2世代の抗精神病薬の併用、第2世代同士の抗精神病薬の併用も見られた(図2)。

風祭は1997年、我が国の精神科入院患者の向精神薬療法の問題点をまとめて、「1. 多剤投与、2. 向精神薬の多剤投与、3. 高用量の抗精神病薬の長期投与、4. 抗パーキンソン病薬の高率長期併用投与、5. 睡眠薬の高率の定時処方、6. 下剤の大量複数投与が目立つ、7. 錐体外路症状、病的多飲水、慢性高度便秘の副作用が多い」を挙げている<sup>8)</sup>。REAPの3回の調査は、風祭の指摘した問題点が、2001年、2004年、2008年においても引き続き見られることを実証していた。日本の精神科医療は、世界最大の精神科入院病床を持ち、5年、10年以上の長期にわたる入院患者が多いなど世界的に見ると極めて例外的である。これと同様に、統合失調症入院患者の薬物治療も極めて例外的で独自であると言えよう。村崎は2001年の「我が国における向精神薬の現状と展望」で、日本の薬物療法は5-10年以上、海外から取

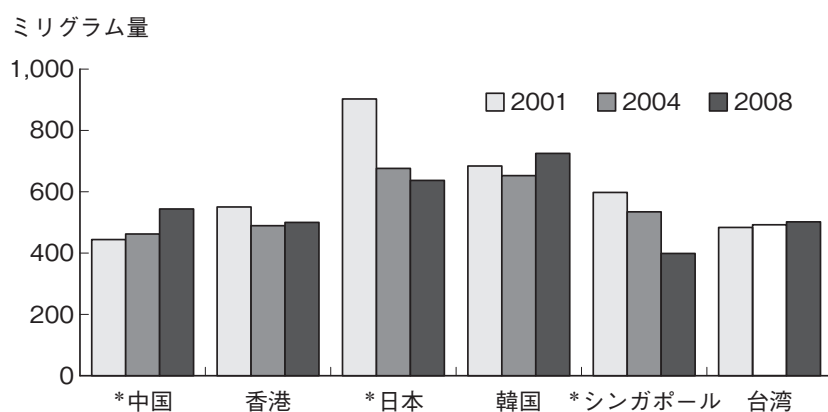


図1 国別の抗精神病薬処方平均値(クロールプロマジン換算・一日あたりミリグラム量)

\* : p-value < 0.05 中国, 日本, シンガポールで有意の変化

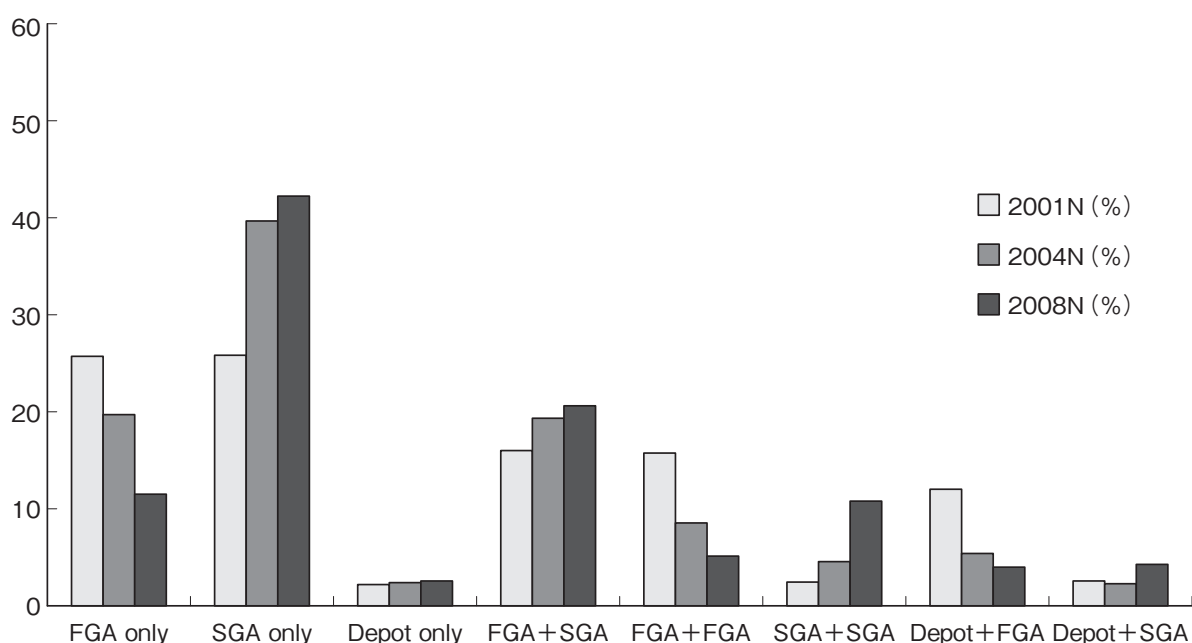


図2 精神病薬処方の変化 2001-2008

注1: FGA: 第一世代の抗精神病薬, SGA: 第二世代の抗精神病薬, Depot: デポ剤

注2: 図には記載していないが, デポ剤の併用, デポ剤, FGA, SGAの併用例も小数例見られた。

り残され、遅れていた現状が21世紀早々に打開されようとしていると述べている<sup>10)</sup>。そうした背景のもとでREAPが2001年から調査を行ったのは、大変タイミングに恵まれていたといえる。REAPの調査は、2001年から2008年の期間に日本を含めてアジアの国々での抗精神病薬使用に大きな変化が起きたことを、具体的な数値でもって示した。

## アジアにおける統合失調症入院患者調査の教えるもの

我々の東アジアでの国際共同調査が明らかにしたことは、東アジアの国々で、入院統合失調症患者の症状は各国で驚くほどよく似ていること、それに反して処方のあり方が国・地域ごとに大きく異なることであった。調査の結果、過去10年間に抗精神病薬の使用状況が大きく変化したことを

紹介した。過去10年間で、東アジアの国々で、統合失調症の処方主体が第1世代の抗精神病薬から第2世代の抗精神病薬に変化した。それに伴い、新たな形の多剤併用が出現し、併用薬の使用に変化が見られ、副作用のあり方にも変化が起きている。REAPは東アジアの国・地域での処方行動には、1)国の薬事政策、新薬認可のあり方、2)抗精神病薬の価格、3)精神科医療のあり方、4)副作用等が大きく影響していることを示した。処方行動、処方内容を決定するのは薬の効果いわゆるエビデンスのみではない。調査は、東アジアの国・地域で、統合失調症の治療の将来は第二世代の向精神薬が主体となることを示した。新規向精神薬の利点、副作用を認識し、広い視野にたつて今後の精神科医療のあり方を検討する必要がある。

2010年以降、香港中文大学と北京大学が共同して、REAPのデータをもとに様々な切口で数多くの論文を書き、国際雑誌に掲載された。論文のテーマは、「性による向精神薬使用と副作用の発現頻度の差」<sup>33)</sup>、「2001年から2008年にかけての抗コリン剤使用の変化」<sup>34)</sup>、「遅発性ジスキネジアの発現頻度」<sup>35)</sup>、「副作用としての性機能障害への認知の低さ」<sup>36)</sup>、「アジアの国・地域におけるクロザピンの使用」<sup>37)</sup>、「入院統合失調症患者における抗精神病薬の多剤併用」<sup>38)</sup>、「高齢統合失調症患者への第一世代、第二世代の抗精神病薬使用」<sup>39)</sup>、「高齢統合失調症患者への抗コリン剤の処方」<sup>40)</sup>、「錐体外路症状を副作用として有する高齢統合失調症患者への向精神薬使用」<sup>41)</sup>、「アジアの高齢統合失調症患者への低用量の抗精神病薬使用」<sup>42)</sup>、「アジアの高齢統合失調症患者への気分安定薬およびベンゾジアゼピンの処方」<sup>43)</sup>、「アジアの高齢統合失調症患者への抗精神病薬の多剤併用」<sup>44)</sup>、「2001年から2008年におけるアジアの高齢統合失調症患者へのクロザピン使用」<sup>45)</sup>、「アジアの入院統合失調症患者(2001-2008)に対する抗うつ薬の併用処方」<sup>46)</sup>、「アジアの高齢統合失調症患者への抗精神病薬の大量処方」<sup>47)</sup>等である。これらの論文は、REAPのメガデータをもとに様々な切口で、アジアの入

院統合失調症患者の処方の現状と問題点を明らかにした。

### 抗うつ薬の処方に関する調査

1999年のWHO世界健康報告によると、うつ病は1998年に疾病による負担の第5位にランクされ、全部の疾病による負担(Disability Adjusted Life Years: DALYs)の4.2%を占めた。これは、虚血性心疾患、脳血管障害による負担よりも高いものであった。1999年12月のシンガポールでの第一回のREAPの会議は、うつ病が公衆衛生上の重要課題であるとの認識が生まれてくる時期であり<sup>16)</sup>、欧米に比べてアジアにおけるうつ病が果たして少ないのか増加しているのか議論になった。こうした背景のもとで、アジア諸国におけるうつ病の共同研究の必要性が提案された。うつ病の診断は、統合失調症に比べて多様性があり入力基準としては問題があった。プロトコルの作成、サンプルの選択が難しく、最終的に「抗うつ薬使用」を入力基準とした。具体的には、「調査期間中にWHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodologyが年次発行するATC-DDDで、抗うつ薬に分類されている薬剤(56剤)の投与を受けている症例とした。これには、抗うつ薬がうつ病以外にも広く処方されている点を考慮に入れた。調査は2003年10月から2004年3月の間に、中国、韓国、日本、台湾、シンガポールの5か国が参加して抗うつ薬の処方とその対象疾患についてカルテの記録調査を行った。

合計1,898症例のデータが収集された。内訳は、中国537例、韓国293例、日本609例、シンガポール72例、台湾387例であった。アジアにおける、抗うつ薬処方に関する初めての大規模な調査であり、多くの興味深い知見がもたらされた。ICD-10による診断分類ではF3:気分(感情)障害への処方が61.6%であり、F4:神経性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害を始めF3以外の症例への処方が4割近くを占めていた。また、56種類の抗うつ薬のうち、アジアの参加国で使用されていたのは26剤であり、頻用される



表3 2004年度調査参加国・地域別抗うつ薬使用頻度 上位10位

		中国 %/537	日本 %/609	韓国 %/293	シンガポール %/72	台湾 %/387	総数 %/1,898
1	パロキセチン	20.7	34.8	16.7	1.4	13.7	22.4
2	フルオキセチン	33	0	9.6	32.9	9	13.8
3	トラゾドン	5.2	11.7	6.5	1.4	27.9	11.9
4	フルボキサミン	1.3	16.9	1.4	43.8	3.4	8.4
5	セルトラリン	10.4	0	18.8	1.4	4.1	6.7
6	シタロプラム	4.7	0	23.9	2.7	7.2	6.6
7	ミルナシبران	0	19.9	1	0	0	6.5
8	ベンラファキシン	3.4	0	13	0	16.3	6.3
9	アミトリプチリン	4.3	6.2	19.5	0	0.3	6.3
10	ミルタザピン	7.3	0	9.2	4.1	11.1	5.9
11	その他	22.2	31.8	6.4	13.8	11.2	20.5
合計	%	112.5	121.3	126	101.5	104.2	115.3

注：抗うつ薬が併用処方されている症例があるため、合計が100%を超える。

抗うつ薬の上位10位のうち7剤が新規抗うつ薬であった。日本において、新規抗うつ薬の選択肢に制限のあることが極めて特徴的であった。日本では、本調査の全体で処方頻度の高い上位10剤のうち5剤しか処方されていなかった(表3)。各国における抗うつ薬の処方率に見られるように、日本はすべての抗うつ薬が処方可能な韓国や、他の近隣国々に大きく遅れている。現在ではこうした状況は随分と改善されたが、drug lagの問題は日本の向精神薬使用において大きな課題であることは間違いない。2004年度REAPの抗うつ薬処方の結果は邦文、英文で報告された<sup>5, 13, 21, 26, 30)</sup>。

### 抗うつ薬処方に関する第二回目の調査 (REAP-AD2)

REAPはシンガポールでの初めの集まりより10年を経過した。2009年12月、日本学術振興会の支援で、シンガポール大学精神科の創立50周年を記念しての研究集会在シンガポール大学医学部において開催された。九州大学精神科との共催のもとに企画された会議のタイトルは「International Conference on Depression and Suicide : Neuro-psychopharmacology and Trans-cultural Differences in Asia in the 21 st Century」であっ

た。この時に、REAPの主要なメンバーも参加して2004年の抗うつ薬に関する調査のフォローアップを検討した。この後も、世界精神医学会・国際会議(WPA International Congress)が2010年9月北京で開催された際に、REAPの主要メンバーと中国側のメンバーが集まり、新たな調査に向けての準備を行った。2011年3月に台湾・高雄市で、第13回国際精神疫学会(13 th International Congress of IFPE : International Federation of Psychiatric Epidemiology)が開催され、台湾、香港、シンガポールのREAPの主要メンバーが集まり、うつ病の国際共同研究の最終的な協議を行った。2004年とほぼ同様なプロトコール、調査項目を用い、入力基準(Inclusion Criteria)は「ATC-DDDに掲載された抗うつ薬の処方のあること」で合意した。2013年の調査項目には前回の調査項目と同じ一般項目、処方調査項目以外に、うつ病の症状、身体合併症を加えた。調査期日は2013年3月から5月までとし、7月に集計を終了した。最終的には、中国350例、インドネシア269例、香港81例、日本246例、韓国259例、シンガポール135例、台湾199例、インド309例、マレーシア161例、タイ311例、合計2,320例の症例が入力された(表4)。2013年8月にタイのバンコックで開催された、第4回アジア精神医学



表4 2013年 REAP 抗うつ薬処方調査 参加国・施設数, 症例数

		医師数	症例数	外来	入院
1. 中国					
1 長沙	中国南中央大学・精神衛生研究所	11	100	39	61
2 北京	北京大学・精神衛生研究所	4	100	48	52
3 上海	上海交通大学・精神衛生研究所	21	100	50	50
4 成都	四川大学華西病院・精神科	3	50	34	16
	合計	39	350	171	179
2. 香港					
1 香港	香港中文大学精神科	17	81	47	34
	合計	17	81	47	34
3. 日本					
1 福岡	福岡大学医学部・精神科	13	43	24	19
2 佐賀	肥前精神医療センター	19	44	27	17
3 高知	高知大学医学部・精神科	8	57	47	10
4 福岡	九州大学医学部・精神科	13	44	19	25
5 佐賀	佐賀大学医学部・精神科	6	21	20	1
6 北九州	産業医科大学・精神科	10	37	33	4
	合計	70	246	170	76
4. 韓国					
1 九里	漢陽大学九里病院・精神科	1	58	50	8
2 ソウル	高麗大学安岩病院・精神科	1	55	45	10
3 ソウル	ソウル国立精神科病院	1	50	47	3
4 ソウル	順天郷大学病院・精神科	1	96	88	8
	合計	4	259	230	29
5. シンガポール					
1 シンガポール	国立精神衛生センター	3	51	8	43
2 シンガポール	国立シンガポール大学・精神科	17	84	77	7
	合計	20	135	85	50
6. 台湾					
1 高雄	高雄長庚記念病院・精神科	10	50	25	25
2 台中	中国医薬大学附属病院・精神科	6	49	39	10
3 台北	台北市立総合病院・精神科	5	50	25	25
4 玉里	台北榮民総病院玉里分院・精神科	1	50	25	25
	合計	22	199	114	85
7. インド					
1 グアハティ	グアハティ医科大学病院・精神科	1	44	35	9
2 ラクナウ	キングジョージ医科大学・精神科	1	71	58	13
3 ムンバイ	シラム医科大学・精神科	1	40	36	4
4 チャンディガー	医学教育研究・卒後センター	1	110	101	9
5 ケララ	プシュバジリ医科学センター・精神科	1	44	44	0
	合計	5	309	274	35
8. マレーシア					
1 クアラルンプール	クアラルンプール総合病院・精神科	1	45	36	9
2 コタキナバル	メスラ精神科病院	1	5	5	0
3 ケダ	スルタンアブドルハリム総合病院・精神科	1	16	13	3
4 セランゴール	ラヒマ総合病院・精神科	1	43	43	0
5 イポー	イポー総合病院・精神科	1	29	24	5
6 セランゴール	カジャン総合病院・精神科	1	23	23	0
	合計	6	161	144	17
9. タイ					
1 バンコック	キングチュラロンコン記念病院・精神科	1	53	49	4
2 ソンクラ	ソンクラナガリンド病院・精神科	1	57	50	7
3 バンコック	ラマチボデイ病院・精神科	1	34	33	1
4 ソンクラ	ソンクラ精神科病院	1	67	45	22
5 スラタニ	スアンサランロム精神科病院	1	100	50	50
	合計	5	311	227	84
10. インドネシア					
1 ジャカルタ	スハルトヘルジアン州立精神科病院	12	100	50	50
2 ジャカルタ	クレンダーイスラム精神科病院	10	98	49	49
3 スラバヤ	アイルランガ大学ストモ病院・精神科	5	71	71	0
	合計	27	269	170	99
総合計		215	2320	1632	688

注：参加施設の邦訳は新福による。

世界大会における REAP のシンポジウムで、インド、マレーシアの研究者により夫々の国の調査結果が発表された。会議にはアジアの精神科医、精神保健従事者が1,200名以上参加した。

### 制約と問題点

REAP には、調査方法、研究体制、論文の作成等に関して様々な制約や問題点がある。

第一は症例の集め方で、どの施設の症例を採取するかで、同じ国の中でも処方に大きな差があることである。調査でのサンプリングの方法は、調査協力者に入手可能なサンプルを入力してもらった。従って、症例はある国・地域の幾つかの参加施設の症例に関しての実態調査であり、国全体の処方の標準ではない。共同研究に参加可能な医師のいる大学病院や先進的な精神医療研究施設からの症例が多いというバイアスがある。REAP は、疫学調査ではなく実態調査である。しかしながら、ある程度の数のサンプルを集めることで、ある国々での統合失調症に対しどのような精神科薬物治療が行われているかその概要を知ることが可能であると考えられる。二つ目は、研究のための資金である。REAP の始まりは、神戸大学とシンガポール大学の学術交流活動として日本学術振興会により支援を受けた。その後も、調査データの分析に台北市立総合病院より財政的援助を受けている。しかしながら、6,000名以上の処方を集めた調査そのものは参加したアジアの精神科医の無償協力によるものである。製薬会社からは、一切の援助を受けていない。こうした国際共同研究が10年以上も長続したのは、参加施設の医師の自主的な協力支援によるものである。これから先、REAP が財政的な支援なく継続できるかは疑問である。三つ目は、論文の発表に関する問題である。多くの国の研究者が参加しているので論文の著者の数は多くなる。本稿の文献では3名までの著者しか記載していないが、REAP の英文論文の著者は20名近くに上がる。記載順序も、議論を始めれば収集が付かない。基本的には First author が決めるということにしているが、参加

研究者間での友情と寛容が求められる。国際誌への投稿は、英語が堪能なシンガポール、香港からの論文が多く、それ以外は日本、台湾からの論文が数編あるにとどまる。抗うつ薬の調査に関して現在、すでにマレーシアとインドの若い精神科医が論文を書き始めている。今後は、日本、台湾、中国から国際誌への投稿が増えるような努力が必要である。

アジア諸国の抗うつ薬使用に関する2013年の調査は終了して間もない。今後、調査のデータをもとに多くの発表、論文がまとめられるものと期待している。

### 東アジア、アセアン、南アジアにおける研究協力

REAP の調査の参加国は、2001年、2004年度は、東アジアの5か国・地域とシンガポールのみでの参加であったが、2008年度より ASEAN、南アジアの研究施設も加わっている。2013年の抗うつ薬調査には、アジアの精神医学・精神医療の分野で指導的な40施設が10の国・地域から参加している(表4)。REAP は、過去10年間の発展の過程で、アジアの国々の精神科施設のネットワークを形成し、アジア地区での精神医学での研究協力を推進するようになっていく。また、シンポジウム等で REAP の発表を聞いたアジアの精神科医から自分の国も調査に参加したいとの希望が寄せられている。参加施設の殆どは、大学病院附属精神科施設および、夫々の国で中心的な役割を占める精神科病院である。2013年の調査には、日本は、九州大学精神科、産業医科大学精神科、福岡大学精神科、佐賀大学医学部、高知大学医学部、肥前精神医療センターの6か所が参加した。REAP の研究グループには、アジアの主要な研究施設に属するアジアを代表する多くの精神科医が参加している。彼らが支援して、REAP が10年以上継続したといえる。2013年の英国の「Times Higher education」によるアジア地域の大学ランキングで上位の大学・研究施設が REAP に参加し共同研究の学術レベルの向上に貢献してい

る。教育、国際性、産業収入、研究、引用論文数等を総合した評価でシンガポール大学が2位、北京大学4位、ソウル大学8位、香港中文大学12位、国立台湾大学が14位、高麗大学28位、上海交通大学40位である。1位は東大であるが国際性の評価は極めて低い。ちなみに、参加している日本の大学の順位は総合点で九州大学48位、神戸大学73位である。

### おわりに

日本は、アジアの一員であり、精神医学の分野においてもアジアの国々と教育、研究の面で協力を深めることが望まれる。REAPは、過去10年にわたり多くの学術論文を生み出したのみではなく、東アジア、ASEAN、南アジアの精神科医の交流の促進に貢献した。

REAPはアジアの有力な精神科研究施設を含む研究ネットワークを構成している。REAPのデータは、参加者がそれを利用して自由に論文を書き学会での発表ができるある意味でopen doorの研究プロジェクトである。こうした分野の研究に興味を持たれる日本の研究者には、REAPのデータを利用して論文を作成し、国際学会で発表して頂きたい。また、REAPに参加することでアジアの研究者との交流を深めてもらいたい。

### 謝 辞

最後にわたりREAPの国際共同研究にご協力頂いた、日本を含むアジアの国々の精神科医に厚くお礼を申し上げる次第である。

### 文 献

- 1) Chong, M. Y., Tan, C. H., Fujii, S., et al. : Antipsychotic drug prescription for Schizophrenia in East Asia : A rationale for change. *Psychiatry Clin Neurisci* 58(1) : 61-67, 2004
- 2) Ito, H., Okumura, Y., Higuchi, T., et al. : International variation in antipsychotic prescribing for schizophrenia : Pooled results from the research on East Asia psychotropic prescription (reap) studies. *Open Journal of Psychiatry* 2 : 340-346, 2012
- 3) 藤井千太, 前田 潔, 新福尚隆 : 抗精神病薬の処方についての国際比較研究—東アジアにおける向精神病薬の国際共同処方調査REAP (Research on East Asia Psychotropic Prescription Pattern)の結果から. *臨床精神医学* 32 : 629-646, 2003
- 4) 藤井千太, 新福尚隆 : Levomepromazine の精神科薬物療法における位置づけと用量設定の変遷. *臨床精神薬理* 8 : 1227-1238, 2005
- 5) 藤井千太, 金子奈穂子, 橘川博江他 : 日本における抗うつ剤処方の現状—アジア5カ国における国際共同処方調査—. *日社精医誌* 14 : 30-35, 2005
- 6) 稲垣 中 : 抗精神病薬の多剤併用—わが国と諸外国との比較—. *精神科治療学* 18 : 771-777, 2003.
- 7) 稲垣 中, 稲田俊也, 藤井康男他 : 向精神病薬の等価換算. 星和書店, 東京, 11-60, 1999
- 8) 風祭 元 : 精神病院における向精神薬療法—わが国における現状と問題点—*精神経誌* 99(10) : 802-815, 1997
- 9) 宮本聖也, 諸川由実代 : 日本における統合失調症療法の現状—多剤・大量療法からの脱却に向けて. *臨床精神薬理* 9 : 2177-2187, 2006
- 10) 村崎光邦 : 我が国における向精神薬の現状と展望—21世紀を目指して—. *臨床精神薬理* 4 : 3-27, 2001
- 11) 中野和歌子, Yang Shu-yu, 藤井千太他 : 日本における統合失調症入院患者への薬物療法の特徴—東アジアにおける向精神薬の国際共同処方調査REAP-AP2(Research on East Asia Psychotropic Prescription Pattern-Antipsychotics2)の結果から—. *臨床精神薬理* 13 : 103-113, 2010
- 12) 中野和歌子, 藤井千太, 新福尚隆他 : 統合失調症入院患者に対する抗精神病薬処方最近10年間の変化—東アジアにおける向精神薬の国際共同処方調査(REAP)の結果から—. *臨床精神薬理* 14 : 1397-1411, 2011
- 13) 新福尚隆 : 東アジアにおけるうつ病医療事情. 神庭重信, 黒木俊秀編 : 現代うつ病の臨床, 42-59, 創元社, 東京, 2009
- 14) 新福尚隆 : 東アジア諸国における統合失調症治療. 石郷岡純, 岡崎祐士, 樋口輝彦編 : 統合失調症治療の新たなストラテジー, 58-66, 先端医学社, 東京, 2011
- 15) Shinfuku, N., Tan, C.H. : Pharmacotherapy for schizophrenic inpatients in East Asia—changes and challenges. *Int Rev Psychiatry* 20 ( 5 ) : 460-468, 2008
- 16) Shinfuku, N., Wang, X.D., Chen, T. : Epidemiology of mood disorders from an international perspective—with special reference to Asian countries. *Singapore Med J* 41(3) : 10-15(Suppl), 2000
- 17) Sim, K., Su, A., Ungvari, G.S., et al. : Depot antipsychotic use in schizophrenia : an East

- Asian perspective. *Hum Psychopharmacol* 19 (2) : 103-109, 2004
- 18) Sim, K., Su, A., Chan, Y.H., et al. : Clinical correlates of antipsychotic polytherapy in patients with schizophrenia in Singapore. *Psychiatry Clin Neurosci* 58(3) : 324-329, 2004
- 19) Sim, K., Su, A., Leong, J.Y., et al. : High dose antipsychotic use in schizophrenia : findings of the REAP (Research on East Asia Psychotropic Prescriptions) study. *Pharmacopsychiatry* 37 (4) : 175-179, 2004
- 20) 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
- 21) Sim, K., Lee, N.B., Chua, H.C., et al. : Newer antidepressant drug use in East Asian psychiatric treatment settings : REAP (Research on East Asia Psychotropic Prescriptions) Study. *Br J Clin Pharmacol* 63(4) : 431-437, 2007
- 22) Sim, K., Chuan Su, H., Fujii, S., et al. : Low dose of antipsychotic drugs for hospitalised schizophrenia patients in East Asia : 2004 vs. 2001. *Int J Neuropsychopharmacol* 12 : 117-123, 2008
- 23) Sim, K., Su, H.C., Fujii, S., et al. : High-dose antipsychotic use in schizophrenia : a comparison between the 2001 and 2004 Research on East Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. *Br J Clin Pharmacol* 67(1) : 110-117, 2009
- 24) Sim, K., Yong, K.H., Chan, Y.H., et al. : Adjunctive mood stabilizer treatment for hospitalized schizophrenia patients : Asia psychotropic prescription study (2001-2008). *Int J Neuropsychopharmacol* 14(9) : 1157-1164, 2011
- 25) 高橋知久, 長嶺正典, 新福尚隆 : 中国, 日本, 韓国, 台湾における精神科疾患分類 (ICDおよびDSM) に関するアンケート調査. *精神医学* 51 : 129-135, 2009
- 26) 田中真理子, 永井 宏, 内田直樹他 : 東アジアにおける抗うつ剤処方現状—アジア5カ国・地域における国際共同処方調査より—. *臨床精神薬理* 10 : 131-146, 2007
- 27) Tan, C. H., Shinfuku, N., Sim, K. : Psychotropic prescription practices in East Asia : looking back and peering ahead. *Curr Opin Psychiatry* 21 (6) : 645-650, 2008
- 28) Tan, C.H. : New Challenges in Psychopharmacology. *Singapore Med J* 41 (3) : 3-4 (Suppl), 2000
- 29) Tor, P.C., Ng, T.P., Yong, K.H., et al. : Adjunctive benzodiazepine treatment of hospitalized schizophrenia patients in Asia from 2001 to 2008. *Int J Neuropsychopharmacol* 14(6) : 735-745, 2011
- 30) Uchida, N., Chong, M.Y., Tan, C.H., et al. : International study on antidepressant prescription pattern at 20 teaching hospitals and major psychiatric institutions in East Asia : Analysis of 1898 cases from China, Japan, Korea, Singapore and Taiwan. *Psychiatry Clin Neurosci* 61 (5) : 522-528, 2007
- 31) WHO : ATC index with DDDs. Collaborating Center for Drug Statistic Methodology, Oslo, 2000
- 32) Woods, S.W. : Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64 : 663-667, 2003
- 33) Xiang, Y.T., Wang, C.Y., Si, T.M., et al. : Sex differences in use of psychotropic drugs and drug-induced side effects in schizophrenia patients : findings of the Research on Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. *Aust N Z J Psychiatry* 45(3) : 193-198, Epub 2010 Dec 13
- 34) Xiang, Y.T., Wang, C.Y., Si, T.M., et al. : Use of anticholinergic drugs in patients with schizophrenia in Asia from 2001 to 2009. *Pharmacopsychiatry* 44(3) : 114-118, 2011
- 35) Xiang, Y.T., Wang, C.Y., Si, T.M., et al. : Tardive dyskinesia in the treatment of schizophrenia : the findings of the Research on Asian Psychotropic Prescription Pattern (REAP) survey (2001 - 2009). *Int J Clin Pharmacol Ther* 49(6) : 382-387, 2011
- 36) Xiang, Y.T., Wang, C.Y., Si, T.M., et al. : The low frequency of reported sexual dysfunction in Asian patients with schizophrenia (2001-2009) : low occurrence or ignored side effect? *Hum Psychopharmacol* 26(4-5) : 352-357, 2011
- 37) Xiang, Y.T., Wang, C.Y., Si, T.M., et al. : Clozapine use in schizophrenia : findings of the Research on Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies from 2001 to 2009. *Aust N Z J Psychiatry* 45(11) : 968-975, 2011
- 38) Xiang, Y.T., Wang, C.Y., Si, T.M., et al. : Antipsychotic Polypharmacy in Inpatients with Schizophrenia in Asia (2001-2009). *Pharmacopsychiatry* 45(1) : 7-12, 2012
- 39) Xiang, Y.T., Kreyenbuhl, J., Dickerson, F.B., et al. : Use of first- and second-generation antipsychotic medications in older patients with schizophrenia in Asia (2001-2009). *Aust N Z J Psychiatry* 46 (12) : 1159-1164, 2012
- 40) Xiang, Y.T., Dickerson, F., Kreyenbuhl, J., et al. : Common use of anticholinergic medications in older patients with schizophrenia : findings of the Research on Asian Psychotropic Prescription Pattern (REAP) study, 2001-2009. *Int J Geriatr Psychiatry* 28(3) : 305-311, 2013
- 41) Xiang, Y.T., Kreyenbuhl, J., Dickerson, F.B., et al. : Antipsychotic treatment in older schizophrenia patients with extrapyramidal side effects in Asia (2001 - 2009). *Int J Clin Pharmacol Ther* 50(7) : 500-504, 2012



- 42) Xiang, Y.T., Dickerson, F., Kreyenbuhl, J., et al. : Prescribing patterns of low doses of antipsychotic medications in older Asian patients with schizophrenia, 2001-2009. *Int Psychogeriatr* 24(6) : 1002-1008, 2012
- 43) Xiang, Y.T., Dickerson, F., Kreyenbuhl, J., et al. : Adjunctive mood stabilizer and benzodiazepine use in older Asian patients with schizophrenia, 2001-2009. *Pharmacopsychiatry* 45(6) : 217-222, 2012
- 44) Xiang, Y.T., Dickerson, F., Kreyenbuhl, J., et al. : Common use of antipsychotic polypharmacy in older Asian patients with schizophrenia (2001-2009). *J Clin Psychopharmacol* 32(6) : 809-813, 2012
- 45) Xiang, Y.T., Buchanan, R.W., Ungvari, G.S., et al. : Use of clozapine in older Asian patients with schizophrenia between 2001 and 2009. *PLoS One* 8(6) : e66154, 2013
- 46) Xiang, Y.T., Ungvari, G.S., Wang, C.Y., et al. : Adjunctive antidepressant prescriptions for hospitalized patients with schizophrenia in Asia (2001-2009). *Asia Pac Psychiatry* 5(2) : E81-87, 2013
- 47) Xiang, Y.T., Li, Y., Correll, C.U., et al. : Common use of high doses of antipsychotic medications in older Asian patients with schizophrenia (2001-2009). *Int J Geriatr Psychiatry* 29(4) : 359-366, 2014
- 48) Yoshimura, R., Okamoto, T., Nakamura, J., et al. : Prescription pattern of antipsychotic drugs for schizophrenic inpatients in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 60 : 778-779, 2006
- 49) Zou, Y. Z., Cui, J. F., Han, B., et al. : Chinese psychiatrists views on global features of CCMD-III, ICD-10 and DSM-IV. *Asian J Psychiatr* 1(2) : 56-59, 2008

*abstract***Research on Asia Psychotropic Prescription Pattern (REAP)****Naotaka Shinfuku**

Since 2001, Asian psychiatrists have carried out collaborative research on the prescription patterns of psychotropic drugs in Asia (REAP). Participant countries which participated in the survey in 2001 and 2004 included China, Hong Kong, Japan, Korea, Singapore and Taiwan. In 2008, India, Malaysia and Thailand also joined this research. Participants collected the data based on a unified questionnaire-based research protocol. More than 6,000 prescriptions of schizophrenic inpatients, around 2,000 in 2001, 2004 and 2008 each year, were analyzed and compared. The results yielded a number of interesting findings about the prescription of psychotropic drugs in Asia. Notable was Japan with its high dose prescription and poly-pharmacy. The availability of particular drugs differs greatly from country to country. From 2001 to 2008, there was a major shift in the prescription of FGA to SGA in all Asian countries which participated in the REAP survey. This shift was accompanied by changes in side effects and by the use of other psychotropic drugs. These findings were reported by Asian psychiatrists in more than 30 international journals.

In 2004, REAP members surveyed the prescription of anti-depressants and conducted a follow up survey in 2013. Forty psychiatric institutions and more than 250 psychiatrists from ten countries and areas in Asia participated in the recently concluded 2013 survey.

The goal of REAP has been to promote collaborative research in psychiatry among developed and developing countries in Asia. It is possible that REAP has contributed to improvement in the prescription of psychotropic drugs in those Asian countries which participated in this collaborative research.

**Key words** : *prescription of psychotropic drugs, Asia, Schizophrenia, anti-depressant, international collaborative research*

*Jpn Bull Soc Psychiat 23:90-103, 2014*

---

*Emeritus Professor, Kobe University*