

200833053A

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と

均てん化に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 元一郎

平成21年(2009)4月

## 目次

|  |    |
|--|----|
| I. 総括研究報告  |    |
| 精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究                             | 3  |
| 加藤 元一郎   |    |
| (資料) TIP-Sz および FACT-Sz (統合失調症の新規評価尺度)                   |    |
| II. 分担研究報告   |    |
| 1. 統合失調症の治療ガイドライン・アルゴリズムについての比較研究                        | 29 |
| 鈴木 健文  |    |
| 2. 抗精神病薬併用療法に関する研究：合理的併用療法の可能性および<br>多剤併用大量療法への批判的考察を含めて | 36 |
| 岸本 泰士郎   |    |
| 3. 緊張病の治療アルゴリズム  | 40 |
| 大久保 善朗、落 裕美  |    |
| 4. 気分安定薬として用いられる抗てんかん薬の臨床副作用に関する研究                       | 47 |
| 原 広一郎  |    |
| 5. うつ病の治療ガイドライン・アルゴリズムについての比較研究                          | 50 |
| 本橋 伸高  |    |
| 6. 我が国と諸外国の軽症・中等症うつ病の治療ガイドライン・アルゴリズム<br>の比較検討            | 53 |
| 渡邊 衡一郎   |    |
| 7. 中等症うつ病アルゴリズムに関する研究～新たなうつ病治療アルゴリズムの提案～                 | 61 |
| 田 亮介   |    |
| 8. 統合失調症およびうつ病の治療アルゴリズムの海外での動向と実践                        | 64 |
| 齊藤卓弥   |    |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表                                      | 69 |

## I. 総括研究報告書

精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究

研究代表者 加藤 元一郎 慶應義塾大学医学部精神神経科 准教授

研究要旨

日本の精神科薬物治療においては、向精神薬の多剤大量療法の問題が指摘されており、統合失調症やうつ病に対する精神科薬物療法ガイドラインの早急な整備が望まれている。これらの疾患に対する治療ガイドラインの作成・整備・普及には、薬物療法アルゴリズムの確立が必須である。ところが本邦では、アルゴリズムによる治療群（ALGO: Algorithm-guided treatment）と従来治療による治療群（TAU: treatment as usual）の比較を行う介入研究によってアルゴリズムの有効性を評価した研究は非常に少ない。本研究では、統合失調症薬物療法アルゴリズムとうつ病薬物療法アルゴリズム: JAPAN-S and D (The Japanese algorithm project of antipsychotics and antidepressants on net effectiveness - schizophrenia and Depression)の開発経過、その根拠と内容、運用に際しての基本ルール、対象の導入・除外基準、転帰評価法について述べた。また、精神症状評価尺度の信頼性に関する検討と統合失調症の新規評価尺度の開発について記述した。今後は、作成した薬物療法アルゴリズムを多施設で適用し、アルゴリズムによる治療群と従来治療による治療群の比較を行う研究によって、その有効性を確かめることが重要であり、我が国の実情に即したアルゴリズムの確立・検証を行っていく必要がある。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

|        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 大久保善朗  | 日本医科大学精神医学教室・教授             |
| 本橋伸高   | 山梨大学大学院医学工学総合研究部精神神経医学講座・教授 |
| 渡邊衡一郎  | 慶応大学医学部精神神経科学教室・専任講師        |
| 齊藤卓弥   | 日本医科大学精神医学教室・准教授            |
| 落 裕美   | 久留米ヶ丘病院・院長                  |
| 原 広一郎  | 浅井病院精神科・検査部長                |
| 鈴木健文   | 井之頭病院・医長                    |
| 岸本 泰士郎 | 大泉病院・副医長                    |
| 田 亮介   | 駒木野病院・医長                    |

A. 研究目的

日本の精神科薬物治療においては、向精神薬の多剤大量療法の問題が指摘されている。多剤大量処方をもたらす要因としては、入院中心の症状管理的医療、医師のパターンリズムと治療ガイドラ

インの軽視などの問題が考えられており、わが国においても、統合失調症やうつ病に対する精神科薬物療法ガイドラインの早急な整備が望まれている。これらの疾患に対する治療ガイドラインの成・整備・普及には、薬物療法アルゴリズムの確立が必須である。ところが本邦では、アルゴリズムによる治療群（ALGO: Algorithm-guided treatment）と従来治療による治療群（TAU: treatment as usual）の比較を行う介入研究によってアルゴリズムの有効性を評価した研究は非常に少ない。すなわち、薬物アルゴリズム(ALGO)の有効性について、ALGO群とTAU群とを統計学的に比較する研究が必要である。本研究では、わが国の多剤大量処方現状を踏まえた上で、科学的データに基づいた薬物療法の最適化と均てん化をはかることを目的とする。

具体的には、(1)治療アルゴリズムの均てん化を実現するために、精神症状評価尺度、認知機能、QOL、副作用などについての評価尺度を用いた評価を行い、その客観的評価点に基づいて治療の選択 (measurement-based care) を行うアルゴリズムを提案する、(2) クリニカルコーディネーターを設定し医師によるアルゴリズムの適用を厳密に管理するとともに、主に臨床心理士による独立した臨床症状・社会機能・副作用などの評価を行い、疾病教育をサポートするチーム医療

体制に基づくアルゴリズムの提案を行う、3) 服薬のアドヒアランスを高め患者の治療参加を促すために患者および家族に対する心理、疾病教育を重視するアルゴリズムを提案する。

研究全体の計画としては、まず、平成 20 年度に①統合失調症とうつ病に関して、エビデンスに基づく精神科薬物療法アルゴリズムを作成した。そして、②作成したアルゴリズムの実行可能性(feasibility)を検討し、評価尺度や検査の信頼性を検討した。平成 21-22 年度には、③作成したアルゴリズムを多施設の臨床場面で適用し、比較介入研究を行い、従来治療に対するアルゴリズム治療の有効性を検討する。

本研究で開発するアルゴリズムの適用は客観的評価点に基づく(measurement-based study)。したがって多数の施設における治療の標準化が容易であり、精神科臨床場面への導入が可能になると思われる。本研究で開発するアルゴリズムの普及によって統合失調症とうつ病の治療転帰の改善が期待される。さらに、アルゴリズムの普及、均てん化によって多剤大量療法から単剤処方へ、症状管理的治療から QOL 重視の治療へ、入院治療から外来治療への治療戦略の転換等が期待される。以上の成果は医療費の削減に通じ医療経済的視点からも有益と思われる。

#### B. C. 研究方法と結果

##### 1) 統合失調症に対する薬物療法アルゴリズムの開発と実行可能性の検討

今年度は、まず、統合失調症とうつ病の薬物療法に関する国際的なエビデンスを調査し、また、数回の班会議において、最も妥当性の高い薬物療法アルゴリズムを形成するためには、どのような薬物の選択、その順序、期間、評価方法が適切かを検討した。すなわち、ケースの導入基準、除外基準、治療ステージとその期間(治療の基本的ルールの設定)、評価方法、増強療法などに関する検討を行った。そして、統合失調症薬物療法アルゴリズムとうつ病薬物療法アルゴリズム: JAPAN - S and D (The Japanese algorithm project of antipsychotics and antidepressants on net effectiveness - schizophrenia and Depression)を作成した。

まず、統合失調症に対する薬物治療アルゴリズム(JAPAN - S)を以下に簡単に記載する。

JAPAN - S (The Japanese algorithm project of antipsychotics and antidepressants on net effectiveness -Schizophrenia version)

##### Stage 1

以下のいずれかの非定型抗精神病薬単剤:

aripiprazole, blonanserin, olanzapine, perospirone, quetiapine, risperidone

期間: 初回エピソードと抗精神病薬未服薬症例は 8 週間まで、既に治療されている症例では変薬期間 4 週間以上を含む) 1 2 週間まで

##### Stage 2

Stage 1 で使用しなかった以下のいずれかの非定型

抗精神病薬単剤: aripiprazole, blonanserin, olanzapine, perospirone, quetiapine, risperidone

期間: 初回エピソードと抗精神病薬未服薬症例は 8 週間まで、既に治療されている症例では、変薬期間 4 週間以上を含む) 1 2 週間まで

##### Stage 3

以下の 1)、2)、3) のいずれかの治療を選択する。3 つの Arm に分かれる。

1) ステージ 1 か 2 で治療反応が比較的良好であった非定型抗精神病薬をバルプロ酸カリウムで増強する。

2) ステージ 1 と 2 で使用しなかった非定型抗精神病薬を使用する。

3) ハロペリドール(12mg まで)またはパーフェナジン(48mg まで)で治療する。

期間: 変薬期間 4 週間を含む 1 6 週間まで

##### Stage 4 (Stage 3 以後)

ステージ 1-3 で使用しなかった治療、または、向精神薬による抗精神病薬増強、または電気痙攣療法。

統合失調症に対するこのアルゴリズム作成の根拠としては、以下の事項が挙げられる。

1) 統合失調症に対するアルゴリズムには、未だエビデンスが乏しい。このため、我々は統合失調症に対するアルゴリズムに基づいた実践的治療を検証したいと考えている(Miller et al, 2004)。

2) 非定型抗精神病薬が、第一選択薬としてふさわしいことを示すデータがある(Kane et al, 2003; Lehman et al, 2003; Lehman et al, 2004; Moore et al, 2007; Weiden et al, 2007)。

3) 最初の非定型抗精神病薬に反応しない場合、次の非定型薬に変更することが推奨されており(Moore et al, 2007)、結果が良好である可能性がある(Takahashi et al, 2006; Takahashiet al, 2006; Suzuki et al, 2007)。

4) クロザピンが使用できない状況下で、3 番目

に使用すべき薬剤に関するエビデンスは確立されていない(第3期CATIEの結果も選択を決定付けるものではない)。

5) ステージ3と4に至るケースは、抗精神病薬への反応が不良なケースであるため、治療期間を長く、主評価における反応の定義を緩くすべきである。

6) 定型抗精神病薬でも(特に用量が少なければ)、非定型薬と遜色ない効果がある可能性は否定できないため(Lieberman et al, 2005; Jones et al, 2006; Keefe et al, 2007; Kahn et al, 2008)、ステージ3で選択できる可能性を残す。維持期における定型抗精神病薬の用量は、CPZ換算で300-600mgであり(Lehman et al, 2003)、より高用量であると転帰が思わしくない(Geddes et al, 2000)、それゆえ、ハロペリドールの上限は12mg(クロルプロマジン換算600mg)、パーフェナジンの上限は48mg(クロルプロマジン換算480mg)とする。また、バルプロ酸、またはリチウムによる増強療法に関するエビデンスが散見されるため、この増強療法をアルゴリズムに組み込む。

7) クロザピンを含む抗精神病薬併用に関する(やや不確実な)データを除けば、3種類の抗精神病薬に反応しない症例に関して、どのような治療が適切であるかに関するエビデンスは事実上皆無である。したがって、エビデンスに基づくと、特定の治療は推奨できない。そのかわりに、ステージ4ではあらゆる治療選択肢をトライすべきであると考えられる。

8) 治療抵抗例におけるアルゴリズム治療のエビデンスはなく、クロザピンが使用できないため、非常に治療抵抗性である症例は除外する。

9) 個々の特定の症例に対する薬剤選択の指標はないため、抗精神病薬内部の選択または取るべき治療法、はケースバイケースで決めるしかない。

対象の選択と除外に関しては、次のような基準を設ける。

#### アルゴリズム治療への導入基準

1) DSM-IVにより診断された、20歳から65歳の外来ないしは入院統合失調症例。

2) 未服薬ないしは服薬中断例(この群がケース全体の50%を占めることを目指す)、デイケア通院例、入院ケースで抗精神病薬多剤服用例が含まれる。

3) ただし、寛解状態にないこと、治療抵抗性を示さないこと、重篤な身体合併症がないことが重要な導入基準である。

#### アルゴリズム治療からの除外基準

1) 寛解症例、すなわち、PANSSの8下位項目全

てにおいて、軽度よりも軽い症状を呈しているケース。

2) 抗精神病薬多種大量療法(6ヶ月以上、クロルプロマジン換算で2000mg以上、または7種類以上の向精神薬を服用)にもかかわらず、FACT-Szで30点以下を示す(極度の障害で、入院が確実に適応される)治療抵抗例。

3) 2種類以上の非定型抗精神病薬による十分な治療に反応しなかった既往、またはそれらへの不耐性が、過去に明らかにされているケース。

4) 糖尿病、現在の物質依存、活動性の重篤な身体疾患、妊娠の可能性、重度知的障害、脳器質疾患を認める症例。

5) 同意が得られない症例。

次に、アルゴリズム運用のための基本的ルールを以下に示す。

#### アルゴリズム治療における基本的ルール

1) 症例は抗精神病薬単剤による治療を受け、治療者と独立した評価者が4週ごとにPANSSによる評価を行う。

2) 次のステージにいくかどうかはPANSS総点のみで決定する。

3) 医師がつける他の評価尺度および主観的尺度も4週ごとに判定する。

4) 治療に対する反応が一時的に得られても、それが維持されなかったら次へ進む。また、症状が著しく悪化した場合は、責任医師の判断で、早期に次へ進むことは許容する。これらの場合、独立した評価者によるPANSS評価は不可能であるため、責任医師がそれ以外の評価尺度で評定する。

5) 初回エピソードおよび抗精神病薬を服用していない症例は直接ステージ1に入る。

6) アルゴリズム治療以前に既に治療が開始されている症例では、すべてのステージで抗精神病薬変更は漸減・漸増法で行う。

7) ステージ1では、基本的に、前薬は毎週20%ずつ削減する。もう少し時間をかけて行うことも許容するが、変薬は8週間以内で行う。

8) 既に治療が開始されている症例における、抗不安薬/睡眠薬、抗パーキンソン病薬、気分安定薬の削減は、原則抗精神病薬単剤治療が完成してから行うことができる。用量削減は慎重にゆっくりと行う(処方変更は毎週かそれ以上の期間で行う)。これら薬剤の増量は許容しない。

9) 理想的には、ステージ1では、4週までに抗精神病薬単剤化を終了し、次の4週で他の向精神薬削減を行う(主要な薬剤変更は8週で終了する)。

10) ステージ2と3では、前抗精神病薬を毎週20%ずつ削減し、次の抗精神病薬への以降を4週

で済ませる。ステージ3でステージ2を使用した抗精神病薬を増強する場合は、そのままの用量で増強療法に進む。

11) 非定型抗精神病薬は全て、保険適応範囲内の用量で調整する。

12) ベンゾジアゼピンの併用としては、ロラゼパムのみ、6mgまで追加投与可能とするが、だが、用量と使用期間を記載すること。

13) それぞれのステージで、他の補助薬は(抗バネ剤などの筋注製剤など)4日以上連続して使用してはならない、また、合計で14日以上とってはいけない。

14) ステージ3と4でバルプロ酸またはリチウムによる増強を選択する際は、血中濃度に基づき用量を設定する(バルプロ酸およそ125ng/mlまで、リチウム1.2mEq/lまで)

15) ステージ3と4で定型抗精神病薬を使用する場合、必要に応じ trihexyphenidyl は許容する。

16) 全ての症例で、試験期間は、12ヶ月を暫定的エンドポイントとするが、それ以上である場合も許容する。

次に転帰評価に関して述べる。

#### Primary measures

1カ月おきに、PANSSにより評価する。治療者と独立した臨床心理士などが評価を行う。

治療反応の判定に関しては、PANSSのスコアが、ベースラインから30%の低下(ステージ1と2)、20%の低下(ステージ3と4)の場合に、反応が良好であると定義する。これ以外の場合は、該当治療に反応しなかったと判定し、次のステージに進む。

#### Secondary Measures

1カ月おきに、以下の客観的スケールや主観的スケールが評価される。

1) CGI-SCH (Haro et al, 2003) (overall, objective) (clinician)

2) GAF (APA, 1994) (overall, objective) (clinician)

3) DIEPSS (Inada et al, 1999) (EPS, objective) (clinician)

4) SF-36 (Ware and Sherbourne, 1992) (QOL, subjective) (psychologist)

5) SWN (Naber, 1995) (subjective well-being) (psychologist)

6) DAI-10 (Hogan et al, 1983) (adherence, subjective) (psychologist)

7) TIP-Sz and FACT-Sz (Suzuki et al, 2008) (problems and functioning, objective) (clinician)

また、PANSSによる寛解および治療反応 (Andreasen et al, 2005)の判定、入院例では退

院、外来例では入院の有無、薬歴の詳細が記述されるべきである。また、体重、バイタルサインは4週ごとに測定し、心電図、(プロラクチンを含む)採血は12週ごとに施行する。初回エピソードなどの一部の症例に対しては、認知機能および社会的機能を測定する認知機能検査が施行される。

#### 2) うつ病に対する薬物療法アルゴリズムの開発と実行可能性の検討

次に、中等症うつ病に対する薬物治療アルゴリズム (JAPAN - D) を以下に簡単に記載する。対象を中等症に限定した理由は、以下のごとくである。まず、軽症例では最初から薬物療法を選択しない立場や見解が多く認められること、重症例においては電気けいれん療法 (ECT) を早期から用いる場合があること、精神病性うつ病の治療アルゴリズムには別のストラテジーが必要であると思われ、精神症状の評価、治療オプションの拡大化により、評価が困難となると予測されたことがその理由である。

JAPAN - D (The Japanese algorithm project of antipsychotics and antidepressants on net effectiveness -Depression version) を以下に示す。本治療アルゴリズムの特徴としては、より早い段階で非定型抗精神病薬による増強療法を認めていること、そしてうつ状態における bipolarity を勘案し、特定の項目に該当した場合には積極的に気分安定薬を増強していくという点が挙げられる。双極性障害のうち、67%がうつ病相で始まることが報告されており、一方ですでに躁・軽躁病相の既往のあるうつ病相の患者の37%が単極性うつ病であると精神科医に誤診されたという報告もある。また、疫学的報告や臨床上の特徴において、単極性うつ病と双極性うつ病には明らかな違いがあることも知られている。これらの見解により、Sachsらが提唱している bipolarity index の中から、特異性の高いと考えられている発症年齢、双極性障害の家族負因の有無をチェックし、治療アルゴリズムに導入した。

すなわち、JAPAN - D は、2つの Arm に分かれている。対象が、次の2点のどちらかに該当するかどうかで、Arm を選択する。

1) 最初の抑うつ症状の発現年齢: 30歳未満

2) 双極性障害の家族歴あり (2親等以内)

1)、2) とともに該当しないものを Arm 1、どちらかに該当するものを bipolarity を有するものとして Arm 2 のアルゴリズムに組み入れる。Bipolarity の判定に関しては、大うつ病性エピソード数5回以上、多弁・イライラ・気分易変の傾向などを勘案してもよい。

## Arm 1

### Stage 1

SSRI または SNRI 単剤

### Stage 2

SSRI または SNRI 単剤

(Stage 1 で使用したものは除く)

### Stage 3

切替: 三環系抗うつ薬

増強: リチウム, アリピプラゾール, オランザピン, ケチアピン, リスベリドン, スルピリド, タンドスピロン, プラミベキソール, サイロイドホルモン

### Stage 4

薬剤切替または増強療法または併用療法

(SSRI or SNRI + 三環系抗うつ薬)

(Stage 3 で使用したものは除く)

### Stage 5

電気けいれん療法 (ECT)

## うつ病治療アルゴリズム- Arm1



## Arm 2

### Stage 1

SSRI または SNRI + (リチウム or パルプロ酸)

### Stage 2

(リチウム or パルプロ酸)

+

(アリピプラゾール, オランザピン, ケチアピン or リスベリドン)

### Stage 3

(リチウム or パルプロ酸)

+

(アリピプラゾール, オランザピン, ケチアピン or リスベリドン)  
(Stage 2 で使用した組み合わせは除く)

### Stage 4

電気けいれん療法 (ECT)

## うつ病の治療アルゴリズム- Arm2



このアルゴリズムにおける導入基準、除外基準、運用基本ルール、転帰測定法は以下のごとくである。

### 導入基準

- ・20歳~70歳の成人で、DSM-IV-TRにて大うつ病性障害の診断をみとす
- ・診断は M. I. N. I. で行う
- ・4週間で抗うつ薬が漸減中止・変更が可能な例

### 除外基準

- ・統合失調症・双極性障害などの明らかな精神病の併存例は除外する。
- ・軽症例 (MADRS : 21点以下) は除外する。
- ・ECTの既往あるものは除外。
- ・重度の身体合併症があるものも除外する。

### 基本ルール

- ・抗うつ薬は原則最大量まで増やす。
- ・Stage 1 では抗うつ薬のスイッチングを最初の2週間で完了。
- ・ベンゾジアゼピン系薬剤は随時使用可能だが、ロラゼパム換算で6mgまで。
- ・併用薬はもともと使用していたのを増やしたり、新しいのを足すのは認めない。
- ・各 Stage は4週間。部分反応のときのみ最大+2週間継続可
- ・各 Stage で「反応」となったものはその治療を継続。
- ・「反応」の者が再発した場合は次の Stage へ進む寛解に至ったものは終了。
- ・Li は血中濃度が 0.8~1.2 mEq/l の間に入るように増量
- ・忍容性が悪く、有効用量まで増量できないときには中止し、次の Stage へ進む。

### Primary measures

#### MADRS

- 反応 : 初回の MADRS 総得点の 50%以上減少
- 部分反応 : 初回の MADRS 総得点の 25-50%未満の減少
- 非反応 : 初回の MADRS 総得点の 25%未満の減少

### Secondary measures

- ・QOL  
Short-form 36 (subjective)



- QIDS-SR (subjective)
- ・服薬アドヒアランス
  - DAI-10 (Drug attitude inventory)
- ・有害事象
  - YMRS (躁転を評価)
  - DIEPSS
- ・その他
  - 寛解 (MADRS $\leq$ 8)

### 3) 精神症状評価尺度の信頼性に関する検討

薬物療法の効果の客観的評価を確立するため、精神症状、社会的機能、認知機能などの評価法・検査法 (PANSS, MADRS and HAM-D, CGI-SCH, DIEPS, 寛解基準の測定, Short-form36, QIDS-SR, DAI-10などの自記式質問紙の導入法など) の講習会を臨床心理士10名および医師数名を招集して開催し、その信頼性を検討し向上させた。特に、PANSSの信頼性は重要であるため、模擬症例ビデオや実症例ビデオを用いた検討会を計6回にわたり開催した。陽性症状に関する信頼性は当初から高かったが、陰性症状や総合精神病理尺度に関する一致率は低かった。このため、再度講習会を開催し、その信頼性を向上させた。

### 4) 統合失調症の新規評価尺度の開発

また、薬物療法アルゴリズム関連の臨床研究として、統合失調症において簡便な社会機能評価法の新たな開発を行った (Suzuki, 2008)。従来の社会的な機能障害の評価法は、時間的な制約が多く実際の臨床には使用しにくく、多角的な視点が欠如しているからである。鈴木らは、新規評価尺度である、Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz)、および Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz) を考案し、その信頼性を実証した (資料参照)。この評価法において特筆すべきは、TIP-Sz と FACT-Sz は、PANSS と GAF を完成させる 1/3-1/4 の時間で評定可能であった。症例をよく知っている主治医は、5 分のみで TIP-Sz と FACT-Sz を評価することができた。

TIP-Sz は、異常言動/解体、敵対心/興奮/暴力、無関心/感情的引きこもり/運動減退、気分/不安/強迫/確認に関する症状、病識/現実検討能力、社会的能力/自立、治療へのアドヒアランス、治療関係/現状に対する治療者の安心感、全般的予後印象、自覚的ウェルビーイング/治療への満足度、の10項目から成り、それぞれが0-10点で評価される。それぞれの項目で、カットオフ値6点が臨床的にはまずまずのところ、許容されよう状態を、また、4点が入院治療となりそうな許容されない状態を現すように意図されている。

FACT-Sz は、单身生活を想定し、症例の過去1週間の平均的心理社会的機能を、完全に客観的視点から、10点刻みの0-100点で評価する。評定の1助となるよう、治療者側の印象も付記されている。カットオフ値60点が、臨床的にはまずまずのところ許容されよう社会機能、すなわちひとまずの治療ゴール、を現すように意図されている。機能的側面からのみ判断すると、70点台は寛解、80点台は回復を意味することになる。十分な治療介入後でも40点台であった場合、治療抵抗例と分類されるかもしれない、としている。

### D. 考察

以上、統合失調症薬物療法アルゴリズムとうつ病薬物療法アルゴリズム: JAPAN - S and D の開発経過とその内容について述べた。また、精神症状評価尺度の信頼性に関する検討と統合失調症の新規評価尺度の開発について記述した。今後は、作成した薬物療法アルゴリズムを多施設で適用し有効性を確かめることが重要である。すなわち、アルゴリズムによる治療群 (ALGO: Algorithm-guided treatment) と従来治療による治療群 (TAU: treatment as usual) の比較を行う介入研究によってアルゴリズムの有効性を評価したい。なお、ALGO群とTAU群の各群はそれぞれ総数100例以上となるように研究体制を構築したい。なお、臨床データの統計解析には、慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター (CCR) の教授佐藤裕史氏と同センター助手の友次直輝氏に、データの収集時点から参加・協力していただく。

### E. 結論

統合失調症やうつ病に対する精神科薬物療法ガイドラインの早急な整備が必要と思われる。このためには、薬物療法アルゴリズムの確立が必須である。本邦では、アルゴリズムによる治療群と従来治療による治療群の比較を行った研究によってアルゴリズムの有効性を評価した研究は少ない。本研究では、わが国の多剤大量処方現状を踏まえた上で、科学的データに基づいた薬物療法の最適化と均てん化を行う。

### F. 健康危険情報

特に問題なかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

加藤元一郎：アパシー（意欲障害）とは—精神科の立場から、脳疾患によるアパシー（意欲障害）の臨床、小林祥泰編集、p9-16、新興医学出版社、2008

加藤元一郎：脳卒中感情障害（うつ・情動障害）スケール、脳疾患によるアパシー（意欲障害）の臨床、小林祥泰編集、p39-49、新興医学出版社、2008

生駒一憲、加藤元一郎：アパシー（意欲障害）の客観的評価、脳疾患によるアパシー（意欲障害）の臨床、小林祥泰編集、p101-106、新興医学出版社、2008

加藤元一郎：ADHDの脳機能画像所見について、子どもの注意欠陥・多動性障害（ADHD）の診断・治療ガイドライン、斎藤万比古、渡部京太編集、p65-68、じほう、2008

加藤元一郎、梅田聡：ソーシャルブレインのありか、ソーシャルブレインズ—自己と他者を認知する脳、開一夫、長谷川寿一編集、p161-186、東京大学出版会、2009

Toshiyuki Kurihara and Motoichiro Kato: Delays in seeking psychiatric care among patients with schizophrenia in Bali, in "Health Knowledge, Attitudes and Practices", eds by Patricia I. Eddington and Umberto V. Mastolli, Nova Biomedical Books, Nova Science Publishers, New York, 2008, pp 145-168

Mika Hayashi, Motoichiro Kato, Kazue Igarashi, Haruo Kashima: Superior fluid intelligence in children with Asperger's disorder. *Brain and Cognition* 66:306-310, 2008

Tomoko Akiyama, Motoichiro Kato, Taro Muramatsu, Takaki Maeda, Tsunekatsu Hara, Haruo Kashima: Gaze-triggered orienting is reduced in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research* 158:287-296, 2008

Hidehiko Takahashi, Masato Matsuura, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Motoichiro Kato, Yoshiro Okubo: Brain activations during judgments of positive self-conscious emotion and positive basic emotion: pride and joy. *Cerebral Cortex* 18(4):898-903, 2008

Ryosuke Arakawa, Hiroshi Ito, Akihiro Takano,

Hidehiko Takahashi, Takuya Morimoto, Takeshi Sassa, Katsuya Ohta, Motoichiro Kato, Yoshiro Okubo, Tetsuya Suhara: Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 197:229-235, 2008

Hidehiko Takahashi, Tomohisa Shibuya, Motoichiro Kato, Masato Matsuura, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Enhanced activation in the extrastriate body area by goal-directed actions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 62:214-219, 2008

Hidehiko Takahashi, Yota Fujimura, Mika Hayashi, Harumasa Takano, Motoichiro Kato, Hiroshi Ito, Tetsuya Suhara: Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 11:413-417, 2008

森山泰、村松太郎、加藤元一郎、秋山知子、仲地良子、三村将、鹿島晴雄：アルツハイマー型認知症における表情認知と精神症状・行動障害との関連について、*臨床精神医学* 37:315-320, 2008

Sho Yagishita, Takamitsu Watanabe, Tomoki Asari, Hiroshi Ito, Motoichiro Kato, Hiroo Ikehira, Iwao Kanno, Tetsuya Suhara, Hideyuki Kikyo: Role of left superior temporal gyrus during name recall process: An event-related fMRI study. *Neuroimage* 41:1142-1153, 2008

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Masato Matsuura, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Neural correlates of human virtue judgment. *Cerebral Cortex* 18(8):1886-1891, 2008

Nobuyuki Matsuura, Yoshiyuki Shibukawa, Motoichiro Kato, Tatsuya Ichinohe, Takashi Suzuki and Yuzuru Kaneko: Ketamine, not fentanyl, suppresses pain-related magnetic fields associated with trigeminally innervated area following CO<sub>2</sub> laser stimulation. *Neuroscience Research* 62:105-111, 2008

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Harumasa Takano, Ryosuke Arakawa, Masaki Okumura, Tatsui Otsuka, Kodaka Fumitoshi, Mika Hayashi, Yoshiro Okubo, Hiroshi Ito, Tetsuya Suhara: Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D1 and D2 receptors in human cognitive

functions. *The Journal of Neuroscience* 28(46):12032-12038, 2008

船山道隆、加藤元一郎、三村 将：地理的定位錯誤から重複記憶錯誤に発展した右前頭葉出血の1例～重複記憶錯誤の成立過程について～、*高次脳機能研究* 28(4):383-391, 2008

斎藤文恵、加藤元一郎、村松太郎、藤永直美、吉野真理子、鹿島晴雄：アルツハイマー病に出現した漢字の選択的失書について、*高次脳機能研究* 28(4):392-403, 2008

Michitaka Funayama, Taro Muramatsu, Motoichiro Kato: Differential hand-neglect following a callosal lesion. *Cognitive and Behavioral Neurology* 21(4):246-248, 2008

Akira Uno, Taeko N. Wydell, Motoichiro Kato, Kanae Itoh, Fumihiro Yoshino: Cognitive Neuropsychological and Regional Cerebral Blood Flow Study of a Japanese-English Bilingual Girl with Specific Language Impairment (SLI). *Cortex* 45:154-163, 2009

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Masato Matsuura, Dean Mobbs, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: When your gain is my pain and your pain is my gain: Neural correlates of envy and Schadenfreude. *Science* 323:937-939, 2009

Shoko Nozaki, Motoichiro Kato, Harumasa Takano, Hiroshi Ito, Hidehiko Takahashi, Ryosuke Arakawa, Masaki Okumura, Yota Fujimura, Ryohei Matsumoto, Miho Ota, Fimihiko Yasuno, Akihiro Takano, Akihiko Otsuka, Yoshiro Okubo, Haruo Kashima, and Tetsuya Suhara: Regional Dopamine Synthesis in Patients with Schizophrenia using L-[ $\beta$ - $^{11}\text{C}$ ]DOPA PET. *Schizophrenia Research* 108:78-84, 2009

Tatsuhiko Yagihashi, Motoichiro Kato, Kosuke Izumi, Rika Kosaki, Kaori Yago, Kazuo Tsubota, Yuji Sato, Minoru Okubo, Goro Watanabe, Takao Takahashi, Kenjiro Kosaki: Case Report: Adult Phenotype of Mulvihill-Smith Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 149A:496-500, 2009

船山道隆、前田貴記、三村 将、加藤元一郎：両側前頭葉損傷に出現した forced gazing (強制凝視)について、*高次脳機能研究* 29(1):40-48, 2009

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Sassa Takeshi, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Diminished

activation in the extrastriate body area during observation of sport-related actions in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* (in press)

Yoshiyuki Shibukawa, Tatsuya Ishikawa, Yutaka Kato, Masuro Shintani, Zhen-Kang Zhang, Ting Jiang, Masakazu Tazaki, Masaki Shimon, Toshifumi Kumai, Takashi Suzuki, Motoichiro Kato and Yoshio Nakamura: Cortical Dysfunction in Patients with Temporomandibular Disorders. *Journal of Oral Biosciences (Review Article)* (in press)

Hidehiko Takahashi, Takashi Ideno, Shigetaka Okubo, Hiroshi Matsui, Kazuhisa Takemura, Masato Matsuura, Motoichiro Kato, Yoshiro Okubo: Impact of changing the Japanese term for 'schizophrenia' for reasons of stereotypical beliefs of schizophrenia in Japanese youth. *Schizophrenia Research*, 2009 (in press)

加藤元一郎：アルツハイマー病の診断—神経心理学的検査、*日本臨床* 66号増刊号:264-269, 2008

加藤元一郎：アルツハイマー病の治療・管理—現実見当識訓練、*日本臨床* 66号増刊号:383-386, 2008

加藤元一郎、林海香、野崎昭子：アスペルガー症候群と統合失調症辺縁群における神経心理学的問題と脳画像所見、*精神科治療学* 23:173-181, 2008

加藤元一郎：記憶錯誤、*こころの科学* (March 3) 138:78-84, 2008

加藤元一郎、秋山 知子：顔、表情、視線の認知と扁桃体、*Clinical Neuroscience* 26:413-415, 2008

船山道隆、加藤元一郎：前頭葉と自律性の障害—特に強制行動と病的収集活動について、*分子精神医学* 8(2):125-131, 2008

大川原浩、吉野文浩、加藤元一郎：変性性認知症—アルツハイマー病について、*Monthly Book Medical Rehabilitation* 91:34-40, 2008

林 海香、五十嵐一枝、加藤元一郎：神経心理学的観点から見た広汎性発達障害と統合失調症の差異—特にアスペルガー症候群における優れた推論能力について、*最新精神医学* 13(3):249-255, 2008

加藤元一郎：遂行機能障害とその検査、*神経内科* 68(Suppl. 5):523-531, 2008

加藤元一郎：前頭葉機能障害の診かた、*神経心理学*

24:96-108, 2008

加藤元一郎：記憶とその病態、高次脳機能研究  
28:206-213, 2008

高畑圭輔、加藤元一郎：自閉性サバンと獲得性サ  
バンの神経基盤、BARIN and NERVE 60:861-869,  
2008

加藤元一郎：アルコール依存症の診断基準とは？、  
肥満と糖尿病 7: 563-565, 2008

渡邊 衡一郎、田 亮介、加藤元一郎：うつ病の回  
復過程におけるドパミンの役割、臨床薬理の進歩、  
29:226-231, 2008

渡邊 衡一郎、田 亮介、加藤元一郎：諸外国のうつ  
病治療ガイドライン・アルゴリズムにおける新規抗  
うつ薬の位置づけ—諸外国でもSSRI, SNRIは第一選  
択薬なのか、臨床精神薬理 11(10): 1849-1859,  
2008

加藤元一郎、田淵肇：成人トウレット症候群におけ  
る認知障害、脳機能画像、強迫症状に関する研究、  
トウレット研究会会誌 第14回研究会報告号：  
3-10, 2008

加藤元一郎：アスペルガー症候群の認知障害、脳画  
像所見、及び臨床症状の特徴について、臨床精神病  
理 29: 287-296, 2008

加藤元一郎：脳損傷と認知リハビリテーション、Jpn  
J Neurosurg (Tokyo) (脳神経外科ジャーナル)  
18:277-285, 2009

## 2. 学会発表

加藤元一郎：統合失調症における高次脳機能につ  
いて  
特別講演、第2回千駄木DS S臨床検討会、  
東京ドームホテル、東京  
2008年3月3日

加藤元一郎：前頭葉と精神神経症候  
シンポジウム「前頭葉に起因する脳神経疾患」、  
第一回関東脳核医学研究会-KBNM、  
経団連会館 経団連ホール、東京  
2008年3月8日

加藤元一郎：アルツハイマー病の神経心理学  
老年病科セミナー、  
東京医科大学講堂、東京  
2008年3月18日

加藤元一郎：注意機能障害の評価と前頭葉機能、  
特別講演、第25回鹿児島高次脳機能研究会  
鹿児島大学医学部鶴岡会館、鹿児島  
2008年4月25日

Mari Kasahara, Motoichiro Kato, Mayuko Izumi,  
Kazuhiko Saito: Psychosocial characteristics of  
suicidal behaviors in Japanese children.  
18th World Congress of the International  
Association for Child and Adolescent Psychiatry  
and Allied Professions (IACAPAP), Symposium S-6,  
Istanbul Convention & Exhibition Center,  
Istanbul/Turkey,  
30 April - 3 May, 2008

加藤元一郎：脳損傷と認知リハビリテーション、  
プレナリーセッション PS3-2「脳神経外科手術と大  
脳高次脳機能」  
第28回日本脳神経外科コンgres総会、  
パシフィコ横浜国立大ホール、横浜  
2008年5月9日-11日  
脳神経外科ジャーナル、vol 17 Supplement 2008,  
p84

加藤元一郎：—企業とうつ—産業医、精神科医の  
立場から、  
精神分析学振興財団 第25回シンポジウム 時代  
不安と職業観、  
はあといん乃木坂(健保会館)、東京  
2008年6月10日

加藤元一郎：認知症における記憶障害について  
教育講演、第23回日本老年精神医学会、  
神戸国際会議場、  
平成20年6月26-27日  
老年精神医学雑誌 Vol. 19, 増刊号II, p 72, 2008

大武美保子、中本周平、加藤元一郎、浅間一：行為  
の自他帰属特性と時間遅れ検出特性の実験的検討、  
BPES 2008 第23回生体・生理工学シンポジウム、  
名古屋大学 IB電子情報館中棟  
平成20年9月28日(日)~30日(火)  
論文集p23-24

加藤元一郎：注意障害の診かた  
教育講演、第32回日本高次脳機能障害学会学術総会  
2008年11月19・20日、松山  
第32回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラ  
ム・講演抄録、74

加藤元一郎：記憶障害の病態とその治療：今後の支  
援法を考える、  
招待講演、セミナー：認知症と記憶障害の方への工  
学的支援  
—最新技術によるケアの可能性を探る(京都工芸織

維大学主催)

2009年3月15日、東京電機大学 神田キャンパス

Umeda, S., Kuroki, C., Kato, M., Terasawa, Y., & Ogawa, S.: How is the medial prefrontal cortex involved in advanced emotion learning?

The 14th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Melbourne, Australia, June, 2008

Sho Yagishita, Takamitsu Watanabe, Hiroshi Itol, Hiroo Ikehira, Motoichiro Kato, Iwao Kanno, Tetsuya Suhara, Hideyuki Kikyo: Neural correlates of transmission from lexical-semantic to lexical-phonological stages during name recall: An event-related fMRI study.

The 14th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Melbourne, Australia, June, 2008

Atsushi Fukunaga, Motoichiro Kato, Takashi Horiguchi, Hikaru Sasaki, Masahiro Toda, Takahito Yazaki, Hideo Asada, Hiroshi Inoue, Kazunari Yoshida, Mitsuhiro Otani, Mitsuo Hattori, Takeshi Kawase, Masahiro Mizukami: Periventricular hyperintensity deteriorates word fluency in normal subjects.

The 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (12<sup>th</sup> EFNS), Madrid, Spain, Aug 23-26, 2008

高橋慎一、大木宏一、傳法倫久、木村浩晃、加藤元一郎、大平貴之、鈴木則宏: XeCT-CBF からみた特発性正常圧水頭症の病態と髄液タップテストのメカニズム

第49回日本神経学会総会 (2008年5月15-17日、パシフィコ横浜)

中本周平、加藤元一郎、淺間一、大武美保子: 加齢が視線の認知に与える影響、2008年度人工知能学会全国大会、論文集、515-9, 2008.

福永篤志、加藤元一郎、堀口 崇、佐々木 光、戸田正博、矢崎貴仁、宮崎唯雄、浅田英穂、菅 貞郎、井上 洋、吉田一成、大谷光弘、服部光男、水上公宏、河瀬 斌: 大脳白質病変の関連因子、第17回 日本脳ドック学会総会、郡山、平成20年6月28日、29日

加藤隆、加藤元一郎、澁川義幸、新谷益朗、鹿島晴雄

統合失調症群における顎運動関連 Mirror Neuron System 異常についての検討—特に右頭頂・側頭領域

における高周波応答異常について

Dysfunction of evoked mirror neuron system in schizophrenia was originated from right parietal abnormalities

第31回日本神経科学大会 2008年7月9日~11日、東京国際フォーラム

第31回日本神経科学大会プログラム・178 (ポスター発表1日目)

小西海香、加藤元一郎、五十嵐一枝、鹿島晴雄  
アスペルガー障害児における流動性知能

Superior fluid intelligence in children with Asperger's disorder

第31回日本神経科学大会 2008年7月9日~11日、東京国際フォーラム

第31回日本神経科学大会プログラム・187 (ポスター発表1日目)

秋山知子、加藤元一郎、村松太郎、鹿島晴雄:  
視線に誘発される注意転導の障害—上側頭溝領域損傷例および扁桃体損傷例において

Deficits in gaze-triggered orienting in cases with superior temporal sulcus lesion and amygdala lesions

第31回日本神経科学大会 2008年7月9日~11日、東京国際フォーラム

第31回日本神経科学大会プログラム・244 (ポスター発表2日目)

船山道隆、村松太郎、加藤元一郎:  
脳梁損傷後の左右の手で異なる空間無視

Differential hand-neglect following a callosal lesion

第31回日本神経科学大会 2008年7月9日~11日、東京国際フォーラム

第31回日本神経科学大会プログラム・293 (ポスター発表3日目)

梅田聡、加藤元一郎、小川誠二:  
高次感情学習における内側前頭前野の機能

Medial prefrontal functions in advanced emotion learning: A functional MRI study

第31回日本神経科学大会 2008年7月9日~11日、東京国際フォーラム

第31回日本神経科学大会プログラム・306 (ポスター発表3日目)

船山 道隆、加藤元一郎、三村 将:  
半盲内の幻視と側頭葉の病的過剰活動

第32回日本神経心理学会総会 2008年9月18・19日、東京

第32回日本神経心理学会総会プログラム予稿集、84

船山 道隆、加藤元一郎、吉野 文浩:

Watershed infarction にて生物カテゴリー特異性障

害が出現した1例

第32回日本神経心理学会総会 2008年9月18・19日、東京

第32回日本神経心理学会総会プログラム予稿集、85

堀川 貴代、藤永 直美、早稲田 真、村松 太郎、三村 将、加藤 元一郎：

物体・画像失認を伴わない連合型相貌失認を呈した一例

第32回日本神経心理学会総会 2008年9月18・19日、東京

第32回日本神経心理学会総会プログラム予稿集、85

先崎 章、田中 昌子、関口 幸男、原田 真知子、松本 かおり、加藤 元一郎：

偶発性低体温による心肺停止蘇生後脳症の回復過程—復職に至った1例

第32回日本神経心理学会総会 2008年9月18・19日、東京

第32回日本神経心理学会総会プログラム予稿集、92

船山道隆、加藤元一郎：くも膜下出血によってうつ病が消失した1例

日本精神病理・精神療学会 第31回大会、

2008年10月2、3日

東京、津田ホール

プログラム・抄録集、p42-43, 2008

船山 道隆、加藤 元一郎、村松 太郎：

異食症に出現した道具のもてあそび(弄物)

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会 2008年11月19・20日、松山

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録、86

寺澤 悠理、梅田 聡、黒崎 芳子、宮原 保之、加藤 元一郎、鹿島 晴雄：

前頭葉腹側部損傷が情動反応と記憶に及ぼす影響—自律神経活動からの検討—

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会 2008年11月19・20日、松山

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録、108

秋山 知子、加藤 元一郎、村松 太郎、斎藤 文恵、鹿島 晴雄：

上側頭回損傷例における視線/矢印曖昧刺激に対する注意転導

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会 2008年11月19・20日、松山

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録、109

猪股 裕子、下田 雄太、平川 淳一、長山 恵一、三村 将、加藤 元一郎、鹿島 晴雄：

慢性期の Marchiafava-Bignami 病に対する認知リハビリテーションの試み

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会 2008年11月19・20日、松山

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録、120

船山 道隆、中川 良尚、北條 具仁、加藤 元一郎：

頭頂—後頭葉内側損傷の視空間定位障害

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会 2008年11月19・20日、松山

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録、135

吉野 文浩、加藤 元一郎、三村 将、斎藤 文恵、江口 洋子、大川原 浩：

アルツハイマー病において並存する意味性失名辞と表象横断的な意味属性の喪失

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会 2008年11月19・20日、松山

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録、198

酒井 浩、村井 俊哉、大塚 恒弘、狩長 弘親、種村 留美、加藤 元一郎：

Vygotsky Test PC版の開発と有用性の検討—前頭葉患者と健常者の比較検討—

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会 2008年11月19・20日、松山

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録、200

黒崎 芳子、梅田 聡、寺澤 悠理、加藤 元一郎、辰巳 寛、富田 栄幸、佐藤 貴英、宮原 保之：

脳外傷者の展望記憶における病変部位の影響について—存在想起と内容想起に関する検討—

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会 2008年11月19・20日、松山

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録、203

川島 広明、稲葉 貴恵、船山 道隆、加藤 元一郎：

生物カテゴリー特異性障害の失認に対する模写訓練

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会 2008年11月19・20日、松山

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録、210

中山 剛、中川 良尚、五十嵐 浩子、山谷 洋子、船山 道隆、加藤 元一郎：

携帯情報端末(PDA)を活用して日常生活の自己管理が改善した記憶障害症例

第32回日本高次脳機能障害学会学術総会 2008年

11月19・20日、松山  
第32回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム  
・講演抄録、211

稲村 稔、先崎 章、枝久保 達夫、三村 將、加藤 元一郎、鹿島 晴雄：  
脳外傷と脳血管障害例における記憶障害の長期経過  
ーリバーミード行動記憶検査による検討ー  
第32回日本高次脳機能障害学会学術総会 2008年  
11月19・20日、松山  
第32回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム  
・講演抄録、214

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

資料

## 統合失調症の新規評価尺度

Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia(TIP-Sz)

および

Functional Assessment for Comprehensive Treatment of  
Schizophrenia(FACT-Sz).

井の頭病院 鈴木健文  
慶應義塾大学医学部精神薬理研究班



## TIP-Sz および FACT-Sz)に関するサマリー

統合失調症の様々な病態を評価すべく、数多くの評価尺度が用いられてきている。しかし、多忙な臨床場面において、実際のところ、これらの評価尺度を用いるには時間がかかりすぎ、また評価尺度の数も多すぎる傾向にある。評価に基づく治療(measurement-based therapy)を促進するためには、的確な、簡便で使いやすい評価尺度が必要である。

我々は簡便な評価尺度である、Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia(TIP-Sz) および Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia(FACT-Sz)、を開発した。

TIP-Sz は、異常言動/解体、敵対心/興奮/暴力、無関心/感情的引きこもり/運動減退、気分/不安/強迫/確認に関する症状、病識/現実検討能力、社会的能力/自立、治療へのアドヒアランス、治療関係/現状に対する治療者の安心感、全般的予後印象、自覚的ウェルビーイング/治療への満足度、の 10 項目からなる。これらは臨床上頻繁に問題となる精神症状、行動障害、社会的行動障害、QOLなどをターゲットにしており、それぞれが 0-10 点で評価される。FACT-Sz は、症例の心理社会的機能を、完全に客観的視点から、0-100 点で評価する。

我々は、TIP-Sz および FACT-Sz と、これまでに頻用されてきた Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS)、Global Assessment of Functioning(GAF)、および Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) 下位尺度との関連を調査した。4 名の熟達した精神科医が独立して評価した、36 症例分のデータを解析した。極めて良好な評価者間信頼性(Intraclass correlation coefficients: 0.822-0.966)が得られ、それぞれの評価尺度の相関はかなり高かった(Spearman's  $\rho$ : 0.825-0.909)。すなわち、TIP-Sz および FACT-Sz の信頼性、妥当性が確認された。

特筆すべきは、TIP-Sz と FACT-Sz は、PANSS と GAF を完成させる 1/3-1/4 の時間で評定できたことであり、このことは、この評価尺度の最大の利点である。TIP-Sz と FACT-Sz は、統合失調症の社会心理機能障害をターゲットとした、簡便かつ信頼性の高い評価尺度として、特に日常臨床における治療の際に有用であると考えられる。

## 1 はじめに

統合失調症治療の臨床場面では、症状および社会機能障害を治療のターゲットとすべきである。これらの評価としては、従来、いわゆる陽性症状が主な標的とされ、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) や、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) が頻用されてきている。しかし、それらの評価尺度には時間的制約があり、施行時間が長く、また認知機能や主観的側面など他の重要な要素を十分に評価できないという問題がある。

また、統合失調症では、近年、認知機能障害、不安・抑うつ症状、アドヒアランス、QOLを含む主観的視点など、他にも数多くのドメインが重要となっており、その臨床的意義が注目を集めつつある。そして、それぞれのドメインをカバーすべく、数多くの評価尺度が作成され使用されてきている。しかしながら、多忙な実際臨床の現場において、これら重要なドメインを、既存の評価尺度により長時間をかけて判断することはほとんどできない。

一方、社会機能は Global Assessment of Functioning (GAF) や、Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) などの概括的評価尺度により評定されることがある。しかし、前者には症状及び社会機能が混在して記載されており、後者はかなり曖昧な評価である、という問題点がある。

では実際の診察においては、我々は何に注目して症例を評価しているであろうか？臨床経験と知識が増加するにつれ、症例を多角的に診療していくこととなるものと思われるが、まずは少なくとも症例に関する、症状よりもさらに包括的で多視点的な諸問題および社会機能障害は、評価の重要な側面であると推測される。しかしながら、これら最低限の評定ですら、やはり既存の評価尺度で行われることは稀である。

すなわち、現場の治療者は少なくとも、症状に由来する諸問題、および社会機能障害を評価しているものと思われるが、そうした評価は、通常、評価尺度を用いては行われていない。これまで十分な関心が払われてきていなかったものの、統合失調症治療において、評定に基づく治療 (measurement-based therapy) は非常に重要である。そうした治療を推進する目的で、我々は Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz)、および Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz)、を開発した。また、臨床的有用性と信頼性の検討のために、TIP-Sz および FACT-Sz と、頻用される PANSS、GAF、Clinical Global Impression-Severity 下位尺度 (CGI-S)、の関連を調査した。

### TIP-Sz および FACT-Sz について

TIP-Sz は熟達した精神科医による議論を経て作成され、別紙に示す通り、10項目から成る。

いずれの項目も臨床上頻繁に問題となる精神症状、行動障害、社会的行動障害、QOLなどをターゲットにしており、各項目は臨床上独立した意味合いを持つと考えられる。また、これらの項目は、治療のストラテジーや薬物療法の選択や変更に大きな関連をもっている。項目それぞれは0-10点で評点され、合計は0-100点となる。カットオフ値6点が、臨床的にはまずまずのところで許容されよう状態を現すように意図されている。項目10以外は、客観的に評価する。項目9は症例に関する全情報と、評価者の知識に基づき評定し、それ以外は過去1週間の様子で判断する。

我々の経験によると、多くの統合失調症例がGAFで30-50点台、ほとんどの症例が20-60点台を示す。FACT-Szは、GAFやSOFASよりも、より明確に、かつ幅広く分類するように作られている。FACT-Szは心理社会的機能を、完全に客観的視点から、100点満点で評定する。症例が単身生活を送っていると想定し、過去1週間に、自己の役割をどの程度満たしたかを判断する。FACT-Szには治療者側の印象も付記されており、カットオフ値60点が、臨床的にはまずまずのところで許容されよう社会機能(外来治療、経過観察が選択されようが、もう一息という、頻繁に遭遇する状況)、すなわちひとまずの治療ゴール、を現すように意図されている。機能的側面からのみ判断すると、70点台(ごく軽度の障害)は寛解、80点台(許容できる社会機能および自立)は回復を意味することになる。十分な治療介入後でも40点台(著明な障害)であった場合、治療抵抗例と分類されるかもしれない。評価するのは社会機能であり、GAFとは異なり、症状に関する記載は参考のみとしている。

#### 信頼性と妥当性に関する統計学的解析

評価者のいずれか一人が主治医である12症例3組を対象とし、合計でDSM-IVによる統合失調症36症例(半数が入院症例)を、4名の熟練した精神科医師が独立して評価した。各症例は、CGI-S、FACT-Sz、GAF、PANSS、TIP-Szにより評価された。症例の半数ではまず先にTIP-Sz、FACT-Szを評価し、残り半数では先にPANSS、GAFを評価した。各診察は1時間以内に制限され、サマリーを通常伴うカルテを参照することは許容した。

評価者間信頼性として、Intraclass Correlation Coefficients (ICCs)を判定した。弁別的妥当性に関しては、入院、外来症例のデータをMann-Whitney's U-testで比較した。併存的妥当性はSpearman's  $\rho$ を評価した。TIP-Szに関しては、Cronbach's  $\alpha$ および、項目-合計点相関係数を求め、またVarimax rotationを用いた主因子法により、因子分析を行った。

#### 統計解析の結果

対象は入院半数、女性半数、年齢 $47.6 \pm 14.7$ (23-74)歳であった。外来 / 入院例における点数はそれぞれ、PANSS  $82.3 \pm 15.0$  /  $108.5 \pm 19.4$ 、GAF  $54.8 \pm 9.2$  /  $33.3 \pm 9.7$ 、CGI-S

3.81±0.90 / 5.29±0.94、TIP-Sz 71.4±8.2 / 49.5±9.8、FACT-Sz 67.2±9.5 / 39.6±13.8、であった。総じて PANSS 95.4、CGI-S 4.55、であり、平均 PANSS 92.4 の時 CGI-S 4 (n=1056)、99.7 のときは 5 (n=505) であったとする、Rabinowitz ら (2006) の大規模データと一致した。

予想通り、全ての評価尺度において、外来、入院例の間には有意な差を認めた ( $p < 0.0001$ , Mann-Whitney's U-test)。平均 GAF における症例分布は、20 台 8 名、30 台 7 名、40 台 4 名、50 台 15 名、60 台 1 名、80 台 1 名であった。FACT-Sz に関しては、20 台 6 名、30 台 3 名、40 台 5 名、50 台 5 名、60 台 11 名、70 台 4 名、80 台 2 名であった。外来症例においては、FACT-Sz は GAF より有意に高かったが ( $p < 0.0001$ )、入院症例ではそれらの差が少なかった ( $p < 0.05$ )。

各評価者間における、それぞれの評価尺度に関する ICCs は、0.822-0.966 と極めて良好であった。Spearman's  $\rho$  も 0.825-0.909 であり、各評価尺度間には有意な相関を認めた (全て  $p < 0.0001$ )。

TIP-Sz 全体の Cronbach's  $\alpha$  は 0.865 であった。項目-合計点相関係数は概して高く、0.311 (項目 10、これのみ  $P=0.0002$  で、他は  $p < 0.0001$ ) から 0.870 (項目 9) の範囲であった。因子分析によると 2 因子が同定され、分散の 58.3% が説明された。因子 1 は項目 1、2、3、5、6、7、8、9 から成り、因子 2 は項目 4、10 から成った。

初めて診察する症例に対して、PANSS と GAF を評価するにはおよそ 45 分かかり、TIP-Sz と FACT-Sz を評価するにはおよそ 15 分かかった。症例を知っている主治医による評価は、それぞれおよそ 20 分、5 分を要した。

## まとめ

統合失調症の治療戦略を決定する上で、症状に随伴する諸問題と社会機能障害を評価することは必須である。しかし、臨床的には、評価すべきドメインが非常に多いこと、また簡便かつ有用な評価尺度がないことのため、その作業は容易ではない。そこで我々は新規評価尺度である、TIP-Sz および FACT-Sz を開発し、それらと、頻用される PANSS、GAF、CGI-S、との関連を調査した。その結果、TIP-Sz および FACT-Sz の高い評価者間信頼度が確認され、また、これらの評価尺度は有意に相関していた。また、TIP-Sz と FACT-Sz は、PANSS と GAF に比較し 1/3-1/4 の時間で評定可能であった。

理想的評価尺度は、臨床的関連性を汲みつつ、冗長過ぎず、かつ簡素過ぎないなどの要件を要求される。例えば PANSS は 7 項目の陽性下位尺度、7 項目の陰性下位尺度、16 項目の総合精神病理下位尺度、から成る。その総得点は、いくつかの要因から構成されていると考えられており、総点 90 は症例ごとに異なる意味合いを持っている。治療反応は症例特性によって判断されるべきであるが、臨床試験では、同じような総点数はしばしば同様のものとして扱われる。さらに、PANSS では、特に総合精神病理下位尺度における改善の余地が指摘されており、30 項目をもってしても、病状の一部を捉えているに過ぎないという可