

らには、症状が重度であるために長期在院とならざるを得なかった患者など、幾つかに分けられることが予想される。

3. 2軸評価法による分析

長期在院者については、「寛解者群」「重度精神障害群」「ADL低下・慢性疾患合併群」「認知症高齢者群（F0群）」などに分けられるであろうことは、既に伊藤弘人によって指摘されている。この内容をさらに明確にするために、日精協は「精神症状－能力障害」の2軸評価法によって患者調査を行ってきた。

（表1、2）図3には、認知症高齢者（F0）を除いた入院患者についての評価を行ったものである。下段は全体であるが、上段は1年以上群である。「精神症状3－能力障害3」群が14.9%と最も多く、これに「精神症状4－能力障害3：13.5%」が続いている。「精神症状1－能力障害1」から、順次積み上げてみると、図4に示すように、「受け入れ条件が整えば退院可能な患者」に相当する6～8万人の部分は、「精神症状3－能力障害3」群が境界群になっていることが分かる。

さらに、これらの調査結果を社会復帰段階と連動させると、図4のように仮に分類することができる。すなわち、1群：「精神症状1・2－能力障害1・2」以内であり、比較的簡単な援助で現行のグループホーム等への退院が可能な群、2群「精神症状3－能力障害3」以下で、このうち1群を除いたものである。この2群は「精神症状3－能力障害1・2」「精神症状1・2－能力障害3」の2a群と、「精神症状3－能力障害3」の2b群とに分けることができるが、その境界は明瞭なものではない。しかし、2b群が最も人数が多いこと（14.9%）には注意を払わなければならない。おそらく、2b群は、様々な支援を行わなければ社会復帰が困難な群であると解釈している。第3群は「精神症状1・2・3－能力障害4・5」に属する部分で、精神症状は軽度ながら、一定の介護が必要であり、長期入院の継続が必要な部分であろう。4群は精神症状が4以上「幻覚妄想に相当影響され、残遺症状も重度」であり、このために入院継続が必要

と判断される群である。

このように4群に分類をしたが、この手法を用いることには、個々の退院可能性の診断法としては一定の限界があるが、全体の患者構成を分類する統計的手法としては優れたものであると考えている。

4. 2軸評価と社会復帰可能性との比較

2軸評価は退院可能性に関する情報の一部である。1群については、幻覚妄想や陰性症状・生活障害は殆んど目立たないために、グループホームなどの居住施設が用意されれば比較的簡単な援助によって地域での生活が可能と思われる。F0を除く1年以上患者（16.1万人）の13.5%（2.2万人）が該当する。

第2群は「2-a」が1.6万人、「2-b」が2.4万人で合計4万人、1年以上入院患者の24.7%を占める。精神症状3は、「時に幻覚妄想はあっても影響されることは少なく、残遺症状も中等度以下」であることから、援助が整えば当然地域生活の対象となるものと考えられるが、1群とは異なって、地域生活に至るまでには、十分な準備期間と、退院後も一定期間は週末や夜間も含めた「見守り～生活支援」が必要と思われる。現実には従来の生活訓練施設のような「大型の社会復帰施設」や「ケアホーム」が居住施設としては該当する。日中活動は「生活介護、自立生活訓練、デイケア」などが該当し、就労に関する訓練以前に日常生活を円滑に行うことが重要である。2群に含まれる人たちは、精神症状や生活障害の程度の個人差が大きく十分なケアマネジメントを併行して行う必要がある。

第3群は能力障害が高度で「日常生活に著しい制限を受けており、このために常時援助、あるいは、全面的な援助」が必要な一群である。このために退院は困難な場合が殆んどで、長期に療養できる介護老人保健施設に近い、介護医療施設を用意する必要がある。

第4群は、幻覚妄想に相当左右されていることから、さらに入院による治療が必要と思われる人たちであるが、マンパワーが高く熟練された介護要員が配置された施設で、常時の見守りができる施設であれば精神症状4程

度で興奮・衝動行為が殆んどなければ、介護は可能なものかもしれない。しかし、この場合には、安易に閉鎖環境を許すことにならないように十分に注意しなければならない。精神症状5～6の場合は、逸脱行動や興奮があるために専門医療施設以外での生活は殆んど不可能と思われる。

含まれるものと解釈している。しかし、現在行われているケアマネジメントは、対外的な拘束力が弱く、関係機関の協力を積極的に得ることは難しい現状がある。

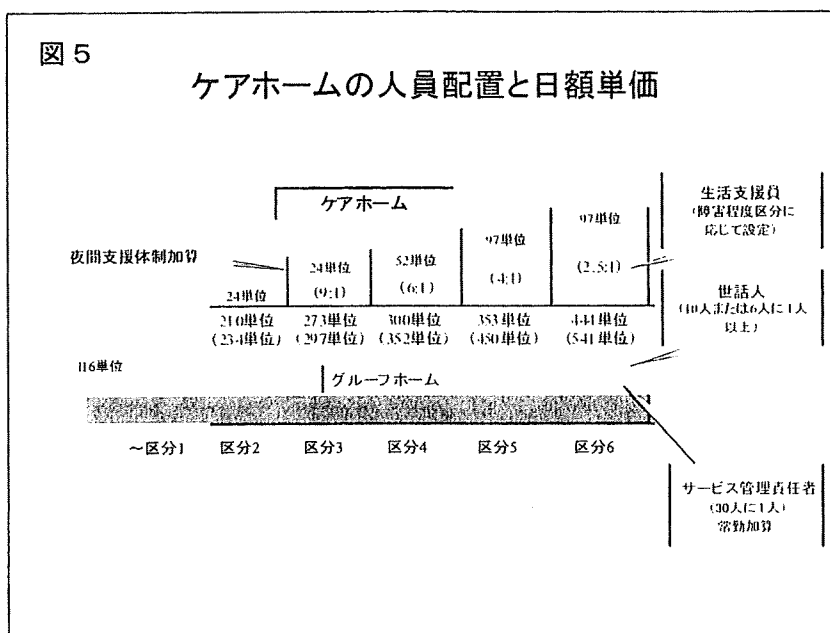
5. 第1群と障害者自立支援サービスの利用

前述したように、各群に連動して、自立支援サービスを選択する必要がある。しかし、どの群に属しているかは目安にすぎず、本人の状態（特に年齢、ADLなど）と希望（ニーズ）を十分に勘案したうえでケアマネジメントを行わなければ退院に結び付けることは難しい。

実際には、約32%が65歳以上であり、また、約1%においては、精神症状が安定していても介助を要するほどにADLが低下している。従って、2.2万人のうち、67%（約1.5万人）のみが通常の方式での社会復帰可能性が高いことになる。

第1群に属する人たちは、初期の段階で病院から離れた地域での生活が可能であり、居住系サービスのグループホームや単身アパートでの生活を目標とすべきである。そして、この人たちを支えるために、訪問系のサービス（訪問看護、ホームヘルプサービス）、通所系サービス（デイケア、デイナイトケア、就労継続支援、就労移行支援）、さらには、本人の状況によっては、自立生活訓練などのサービスが必要であろう。そして、当事者を出発点から途中の休息の部分まで、広く継続的に支えるのは、相談系サービス（地域支援事業）で、相談支援（ケアマネジメント）、地域活動センター、あるいは、ショートステイなどが

図5 ケアホームの人員配置と日額単価



6. 第2群の人たちの社会復帰:2段階方式

第2群では、約35%が65歳以上であり、また、約1%において身体的介助を要するに従って、通常の方法で社会復帰ができる人たちは64%（約2.6万人）に止まる。しかし、第2群の人たちの社会復帰こそ重要な課題である。その年齢や精神症状の不安定性などを十分に勘案しながらケアマネジメントを行う必要がある。第1群の人たちと同様な方法で地域に移行することには様々な困難が予想される。時間を掛けて、ゆっくりと地域生活への橋渡しをしなければならない。このために、この人たちが病院から離れて、それぞれが選択した地域での生活が円滑に行くまでの一定期間は、援助の密度の高い「病院周辺医療・福祉」によって支えることも必要となる。例えば、病院の周辺、30分以内のところに住居して、常に医療からの援助が受けられる状況から始めることが好ましい。このような意味からすれば、精神科病院そのものが、社会復

帰の拠点としての機能を持つことは重要である。このことは、精神科病院による囲い込みの如くに誤解されかねないが、現状は2群の人たちを初期から濃厚に支えるほどの支援力がどの地域にもあるわけではない。家族から離れた単身、あるいは、共同生活が初期から実現するためにはさまざまな工夫が必要である。

このためには、一旦、ケアホーム等で濃密な援助を受けた後に、通常の地域生活に移動するという2段階の方策をとることが好ましいのではないだろうか。

(1) ケアホームを中心とする活動

グループホームを利用して社会復帰を行う方式は、わが国では一定の効果を示している。しかし、一定以上の生活障害をもった人たちに、夜間も職員が当直体制で支援できる比較的大型の施設が必要である。この点では、生活訓練施設における2年間を目標とした社会復帰活動も大きな成果をあげてきているが、他方、B型福祉ホームなどについては、長期永住型の施設としての評価はあっても、社会復帰機能に至るまでの機能としての評価は低い。障害者自立支援法ではあらたな枠組みとしてケアホームが登場したが、その利用法は未だ一般化していない。グループホームと異なって、夜間支援体制が可能であり、また、配置する職員も世話人のほかに「生活支援員」を障害程度区分に応じて加えることができる(例えば、30対1でサービス管理責任者、6対1で世話人、区分4では6対1で生活支援員)。比較的大型の18名構成のケアホームであれば、区分4で7名の配置が可能であり、夜間支援体制も取り入れることができる。しかし、少人数では夜間支援は困難となる。

他方、生活支援員を4対1、2.5対1と配置するためには、障害程度区分が5以上出なければならないことは、精神障害者の利用を現実的に不可能にするものである。精神障害者社会復帰を促進する観点からは大きな問題で、今後早急に改善が求められる。(図5)

(2) ケアホームと日中活動との連携

12名程度でも夜間支援体制を可能にするためには、職員配置を「自立生活訓練(区分

2以上)や生活介護(区分3以上)事業」と一体化する必要がある。12名全員が日中の活動に参加ができなくても、他の部署との共同で6名以上を確保すれば、運営が可能であり、多機能型の利用が可能となる。これによって、日中活動と夜間居住施設との間で職員を相互に有効配置できることになる。2群の人たちに日中活動として就労支援への参加を求めることは、初期の段階では困難な場合が多い。また、デイケアでは、指導するスタッフが少なくきめ細かな生活訓練まではできない。この点では「自立生活訓練と生活介護事業」は、精神障害者の地域リハビリテーションとして大きな可能性をもっていると言える。

(3) ケアホームと医療保険事業との連携

ケアホームに対する医療保険事業(デイケアや訪問看護)のもつ意味は大きい。それは、外来受診や訪問看護によって、医療が確保されるというだけでなく、自立支援事業による日中の活動を十分に確保できない場合に、その代替としてデイケアの機能が果せることである。このことは地域に点在する小規模精神科病院にとっては重要な機能である。入居者が6人程度の小規模のグループホームやケアホームでは、居住サービスとしての採算性は悪い(このために共同住居として行うところが多い)。しかし、日中の活動の場としてデイケアを利用すれば、医療機関も含めた総合的な採算性は確保することができる。またデイケアを朝食・昼食の場、あるいは、自立生活訓練や生活介護などが終わった後の夕食提供の場としてナイトケアを利用することもできる。

(4) 退院支援施設、地域移行型ホームの利用

現状の退院支援施設は、医師看護師の不足や急性期への特化を目指す精神科病院にとっては、病床転換施設としての意味をもつ。しかし、活動内容では自立生活訓練を取り入れた場合には生活支援員の配置は6対1にとどまっており、現状では1群あるいは、その近縁の人たちのみが利用可能なものと考えられる。しかしながら、これまで病棟で行われてきた看護中心のリハビリテーションから、よ

り地域での活動に近い生活訓練や就労支援事業が行われることには大きな意味がある。今後は、より濃密な「生活介護」も行えるように、基準を変える必要がある。そうでなければ、2群の人たちの大部分が利用できないままに終わる可能性がある。

地域移行型ホームは、グループホームタイプとケアホームタイプに分けられるが、後者の場合には、6対1の世話人に加えてさらに6対1の生活支援員の配置が求められる。12名体制であればサービス管理責任者を含めて5名の職員体制であり、18名（20名以下）であれば、7名の職員配置が可能となる。さらに外部の日中活動の利用が可能となる。今後、利用が大幅に増えて行くものと予想される。

長期入院を開放病棟でゆったりと過ごす人たちとしてイメージしてきた。このイメージを私たちは長く持ちすぎてきたように思える。医師や看護が主体となった病棟運営から離れて、PSWと介護が中心となり、その中で自立生活訓練、生活介護、さらには、就労支援事業が行われる場にイメージを転換して行かねばならない、そして、これを実現するためには、現在の退院支援施設よりもより濃密な人員基準を配置できるような運営形態を導入する必要がある。

7. 第3群、身体治療・介護を要する人たちの処遇

高齢化、慢性身体合併症（糖尿病、心疾患、パーキンソン症状、整形外科的障害など）、さらには、軽度認知症など、社会復帰が困難な人たちは全体の8%程度あり、65歳以上が49%にも及び、50歳から65歳未満も39%である。また、既にグループホームやアパートに出た人たちにおいても、高齢化や身体合併症の進行で再入院を希望する場合も少なくない。これらの人たちの身体合併症は精神科入院のまま治療可能な範囲であり、急性期治療の中で問題となる重度の身体合併症をもち精神科医療を必要とする人たち（総合病院精神科が機能を果たすべきである）とは状態を異にする人たちである。しかしながら、一定以上

の精神症状をもつために精神科病床入院が必要となる。ADL等の低下のために、入院治療の継続では、介護要員を増強する必要があり、介護力が強化された精神科病床の新設が望まれる。このような介護力が強化された精神科病床では、内科医の常勤が必要となることも考えなくてはならない。これらの問題は、小規模精神科病院も含めてどの精神科病院でも起こりうることであり、病棟単位を基本とした拠点化・集約化よりも、どの精神科病院でもケースごとに介護人員の強化ができるように、ケースミックス方式の導入が望まれる。

8. 第4群、特に長期重症者への対応

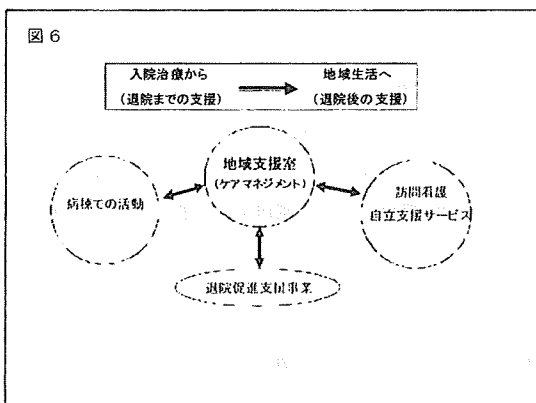
1年以上長期入院では、精神症状4～6に属する人たちは約58%（9.3万人）である。このうち65歳以上は約36%である。伊藤が示した長期重症者についての明確な定義はない。重症ゆえに、看護要員を3対1程度にまで上昇させる必要があるのは何%程度であろうか？少なくとも精神症状5・6（第4群の約36%）については、逸脱行動のために常に見守り・介護が必要とされており、長期重症に属することに疑いの余地はない。精神症状4では、逸脱行動にまでは至ることがなくても幻覚妄想に行動が相当影響されていることを勘案すると、第4群の約半数が該当するものと推測される。この人たちについては、現行の精神療養病棟での対応は困難であり、3対1以上にまで看護配置を増強するなど、人員基準について特別の対策が必要である。また、重症者の人数に応じて看護配置の増強ができるように、ここでもケースミックス方式を導入すべきではないか。

9. 回復期リハビリテーション評価と地域支援室構想

入院してから3ヶ月を経ても退院できなかった人たちの多くは、本人の病状が十分に回復していないことが最も多い原因である。さらに、病状は比較的安定していても、退院後の居住施設がなく、このために退院の機会を失っている場合も少なくない。このような場合には、グループホームやケアホームなどの

支援が可能な施設を探さなくてはならない。入院している当事者に対して積極的に各種リハビリテーションへの参加を勧めたり、あるいは、必要に応じて退院後の居住施設を探したりすることには大きな支援力が必要である。これについては、議論の余地はあろうが、10人の当事者に対して、少なくとも2名のPSW(もしくは経験のある精神科看護師)を配置する必要があると考えている。

3ヶ月以上残留した人たちを12ヶ月以内に退院にまで結び付けるには、薬物療法を中心とする治療法の再検討と退院を前提としたケアマネジメントの実施である。退院を成功させるためには、退院促進支援事業の利用も重要であるが、実際に同行しながら退院後の住居を探す作業も欠かせない。さらに、退院後の一定期間についても、生活支援などが必要である。この間には一定の外来加算が考慮されるべきである。



10. 段階的退院促進策

F0を除くと1年以上の長期入院患者は約16.1万人とすれば、1群は2.2万人(65歳以上を除くと、1.5万人)、2群は4万人(65歳以上を除くと、2.6万人)、1・2群を加えた数は6.2万人になる。第1群に属する2.2万人(1.5万人)については、現状のグループホームあるいは、単身アパート生活が可能であると思われる。さらに、それを支援するための自立生活訓練や就労支援事業は十分に整備されていない。さらに、第2群に属する4万人(2.6万人)については、ケアホームな

ど、24時間にわたる見守りや、日中活動への手厚い援助が必要と考えられる。

退院を促進するためには、まず、第1群が容易に退院できるように、現状のグループホームや日中活動の場を確保できるように補助金をつぎ込む必要がある。さらにこれが実現したうえで、第2群のために、ケアホーム等の整備を進める必要がある。社会復帰については、地域における居住サービス事業の拡大と表裏一体であり、しかも、それを段階的に進める必要がある。逆に言えば、必要な居住サービスの整備が進むまでの間では、第2群の人たちが医療保険の中で安心して過ごせる保障をすべきである。退院促進は段階的に、安住の地を保障しながら進められるべきである。勿論、これらが完全に段階的に行われるものではなく、ケアホームの整備などは同時進行的に行われるべきである。少なくとも、第2群に属するような人たちを、「退院可能な7.2万人」に属するからといって、一方的に医療保険から外し、退院を強要するようなことがないように十分に注意しなければならない。

さらに、この後には、第3群の介護が強化された精神医療施設の構想が生まれる可能性があるが、精神症状のケアが十分に保障される環境でなければならない。

11. おわりに

居住サービスの整備、各種生活支援・日中活動の整備、さらには、相談支援事業に基づくケアマネジメントが本格化すれば、長期的な視野から見れば、長期入院患者の約半数において、退院(通常医療保険からの離脱)の可能性が生まれる。しかしながら、これらが実現していない状況で、一方的に社会復帰・病床削減を押し付けることは決して許されるものではない。地域における各種の整備状況を見極めながら、段階的に、当事者のニーズを尊重しながら退院を促進することが必要である。(図6)

参考文献

精神保健福祉研究会 監修:我が国の精神保健福祉平成18年度版, 2007

Remission の基準—その妥当性と展望

Remission criteria ; The validity and perspective

荒川 志保*¹ / 伊豫 雅臣*²

Shiho Arakawa Masaomi Iyo

千葉大学大学院医学研究院精神医学教室*¹

千葉大学大学院医学研究院精神医学教室教授*²

要約

2005年に Andreasen らによって、統合失調症の操作的症候的寛解基準が提案された。本稿ではこの remission の定義に対する妥当性と展望についての研究をまとめた。研究では、remission は継続して治療を受けている多くの患者で達成、維持可能であることが確認されたが、長期的に remission レベルを維持する難しさも示された。ほかの研究では、remission の重症度基準を満たし、より長い期間改善を維持した患者において最も QOL の改善がみられ、remission 基準の長期的変化と Camberwell Assessment of Need や GAF、サービスへの満足度、QOL との相関が示された。また、この定義が治療効果を評価する標準的ツールとして期待されること、回復の概念が十分に定義されるまでは症状のコントロールや remission、認知機能や社会機能の改善などの定量可能な機能的側面が治療と回復の基準として用いられるべきであるとの方向性も示唆された。

Key Words 統合失調症, remission, 操作的定義, 妥当性, QOL, 回復

はじめに

近年、統合失調症に対する薬物療法、心理社会的治療法が進歩してきたこと、また、概して統合失調症の予後が不良であるとする従来の予測が過剰であった可能性を示すエビデンスが示されてきたことなどから、統合失調症における寛解の定義に対するニーズが生じていた。このような背景を踏まえ、2005年に Andreasen らによるワーキンググループによって remission の定義が提案された¹⁾。

このワーキンググループは、remission は治療で達成できる可能性が増している段階で定義可能な概念であ

り、現在の患者の改善の上限を「安定」以上に拡大することに貢献するものであると位置付けている。また、心理社会的治療とリハビリテーションは陽性および陰性症状が適切にコントロールされている状況で最も有効であるという見解から、remission の定義に対する重要性が強調されている。さらに、治療法の有効性について「ベースラインからの改善の割合」を指標とする現在の評価方法は明確さに欠けるため標準化する必要があること、remission の定義を用いることで医師、患者、家族など関係者の利益と目標がより綿密に調整されることなどを理由に remission の操作的定義を発展させる根拠を示している。

さらにワーキンググループは、症候的、機能的(日常

生活の活動性, 社会的関係, 雇用, QOL), 認知的転帰を remission の定義に含めることを検討した。しかし, 統合失調症における認知的, 心理社会的転帰に関する長期経過と症候の型や重症度との関係についての十分な基礎知識がまだ得られておらず, 統合失調症の経過が非常に複雑であることから, 機能的, 認知的要素を定義に含むことが困難であると認めている。そしてコンセンサスに基づいた remission の定義が臨床, 研究分野で普及し用いられることによって, 認知的, 機能的転帰を含む remission や回復の定義へのコンセンサスの発展が促進されるであろうと結論付けた。

本稿では, 以上のような背景に基づいて定義された remission について簡単に紹介するとともに, その妥当性を検証し, 今後の展望について研究したいいくつかの報告をまとめた。

1 Remission の定義(表1)

ワーキンググループは, ベースラインからの改善の割

合ではなく, 診断で用いられる症状の重症度に絶対的閾値を定めることによって remission を定義した。そして remission の状態とは中核的兆候や症状が残存している場合でも有意には行動を妨げない程度であり, 初期統合失調症診断の基準を満たさない程度であると定義した。評価法については, 妥当性が確認され広く用いられている3種類の評価尺度が同定された。①陽性症状評価尺度(Scale for Assessment of Positive Symptoms; SAPS)と陰性症状評価尺度(Scale for Assessment of Negative Symptoms; SANS)に代表される単一評価尺度²⁾³⁾, ②陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS)⁴⁾, ③簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS)⁵⁾である。

Remission 基準の具体的項目としては, DSM-IVにおいて統合失調症と診断される5つの診断基準に基づいて3つの精神病理学的な次元(陰性症状, 精神病性症状, 解体)が選択された。重症度については, 全項目について軽度以下の得点を得ることと定義した(PANSSの各項目について3点以下, BPRSの各項目について3点以下, SAPSとSANSの各項目について2点以下)。また, 上

表1. Remission 基準として提案された項目—統合失調症に対する精神病理学的側面の歴史的な概念と DSM-IV 診断基準の尺度間の対応と関係性

DSM-IV	Remission 診断基準項目	Remission 診断基準項目					
		陽性症状評価尺度(SAPS), 陰性症状評価尺度(SANS)項目		陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)項目		簡易精神症状評価尺度(BPRS)項目	
精神病理学的次元	診断基準	診断基準	国際重症度項目番号	診断基準	項目番号	診断基準	項目番号
精神病性症状 (現実歪曲)	妄想	妄想(SAPS)	20	妄想	P 1	誇張	8
						疑い深さ	11
				異常思考	G 9	異常思考	15
解体	幻覚症状 解体した会話	幻覚症状(SAPS)	7	幻覚様行動	P 3	幻覚様行動	12
		陽性の思考形式障害(SAPS)	34	思考の解体	P 2	思考の解体	4
		ひどく解体した, または緊張病性の行動	奇妙な行動(SAPS)	25	衝動・不自然な姿勢	G 5	衝動・不自然な姿勢
陰性症状 (精神運動低下)	陰性症状	感情の平板化(SANS)	7	感情鈍麻	N 1	感情鈍麻	16
		意欲消失・無感情(SANS)	17	引きこもり	N 4	明らかな関連症状なし	
		快感消失・非社交性(SANS)	22				
		思考の貧困(SANS)	13	自発性の欠如	N 6	明らかな関連症状なし	

(文献1)より改変, 引用)

述した重症度が維持される最低限の期間として6ヵ月と定めた。

2 Remissionの定義の妥当性と方向性に関する研究

以上のように提案された remission の定義に対して、その妥当性と方向性について研究した報告を紹介する。

2006年にNasrallahらは、統合失調症における患者満足度やコンプライアンス、remissionの概念についての文献を検索した⁹⁾。Risperidoneを使用した治療を含む3つの臨床研究のデータを基に、レトロスペクティブにこの remission 基準を適用することでその有効性を評価したところ、多くの患者(60~70%)がベースラインの段階ではワーキンググループの remission 基準を満たしていないと考えられた。しかし、risperidoneを使用した治療によってこのうちの多くの割合の患者(20~45%)が remission を維持した。Remissionの達成はPANSSの総合、群得点、CGIS(Clinical Global Impressions-Severity of Illness)得点、機能やQOLの改善と強く相関を示した。この分析の結果、remissionは継続して治療を受けている多くの患者において達成可能で維持可能であることが確かめられ、今までの治療目標からの進歩が示された。

2006年のvan Osらの研究⁷⁾では、remission基準に対して、臨床家の報告と患者の報告した機能的転帰の相関に関する検証と、うつと自殺の remission 基準からの除外に関する感度解析が行われた。評価尺度として①Camberwell Assessment of Need, ②BPRS, ③the Global Assessment of Functioning Scale(GAF)を精神病理と機能障害に分けたもの, ④サービスへの満足度, ⑤住居や社会的関係に関するQOL, ⑥身体と精神の健康に関するQOLが用いられた。①, ②, ③は臨床家によって, ④, ⑤, ⑥は患者によって点数化された。その結果、remission基準の長期的変化は①, ③, ④と相関が強く、より程度は低いQOLとも相関がみられた。また、remission基準にうつと自殺を含めても結果に影響はなかった。van Osらはこの結果から、提案された remission 基準は臨床的妥当性があると結論付けている。

2006年のDunayevichらの報告では、remissionの2つの定義の臨床的重症度および期間の基準を満たす患者の特徴、ならびにこれらの基準とQOLの関係を探る目的で研究が行われた⁸⁾。この研究では、上記ワーキンググループによって提案された定義に加え、2003年にLiebermanらによって提案された定義⁹⁾が用いられている。Liebermanらの定義は急性期の統合失調症を対象としており、総BPRS得点でベースラインから50%の減少を得ること、BPRS精神病項目(奇異な思考内容、疑い深さ、幻覚、思考解体、衝動性・不自然な姿勢)のそれぞれにおいて同時に3以下の得点を得ること、CGIS得点で3以下の状態が最低8週間続くという基準が設けられている。Olanzapineとほかの抗精神病薬を比較した6つの臨床試験から集められたデータを用いてメタアナリシスが行われた。この結果、2つの remission の定義で定められた重症度基準を達成し、より長い期間改善を維持した患者において最もQOLの改善がみられた。しかし、治療早期に2つの寛解の定義の重症度基準を満たした患者で1年後もこのレベルを維持していたものはごくわずかであった。また、総BPRS得点の変化がQLS(quality of Life Scale)得点の変化に最も大きな影響を与えたと考えられた。

Leuchtらは2006年に、統合失調症における remission と回復の概念や抗精神病薬による治療について評価した文献を分析した研究を報告している¹⁰⁾。この結果、上記のワーキンググループによって提案された remission の操作的定義は統合失調症の治療効果を評価する標準的ツールとなることが期待されること、そして回復は現在十分に定義されていないことが示された。Leuchtらはこの結果をふまえ、回復の定義が明確になるまでは症状のコントロールや remission と、定量可能な認知機能や社会機能の改善といった回復にかかわる機能的側面が治療と回復の基準として用いられるべきであると結論付けている。

おわりに

本稿で述べたように、薬物療法、心理社会的治療法の進歩に伴い、従来主な治療目標とされていた陽性症状の

鎮静化に加え、認知的、機能的改善が広く目指されるようになったこの時期に、コンセンサスに基づいた操作的 remission 基準が策定されたことは時宜を得たものと思われる。本稿で紹介したいくつかの研究から、Andreasenらのワーキンググループによって提案された remission 基準はQOLやGAFとの相関が認められており、寛解基準の礎となることが示唆される。一方で、remissionの重症度基準を満たす患者でも長期的にそのレベルが維持される割合が少ないこと、治療継続が remission を維持するための重要な要因であると示唆されたことから、remissionにおける期間基準についてのさらなる議論の必要性や治療中断、服薬コンプライアンスといった問題が強調される。しかし、remissionの定義が普及することによって治療法の問題点や目標が明確化され、共通認識されることは治療者にとっても患者にとっても有益と思われ、さらなる目標に繋がるものとして期待感を抱かせる。ゆえに今後も慎重な議論を重ねながら発展させていく必要性を感じる。

●文 献●

- 1) Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, et al : Remission in schizophrenia ; proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162 : 441-449, 2005
- 2) Andreasen NC, Olsen S : Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 39 : 789-794, 1982
- 3) Andreasen NC : Negative symptoms in schizophrenia, Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 39 : 784-788, 1982
- 4) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA : The positive and negative syndrome scal(PANSS)for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13 : 261-276, 1987
- 5) Overall JE, Gorham DR : The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 10 : 799-812, 1962
- 6) Nasrallah HA, Lasser R : Improving patient outcomes in schizophrenia ; achieving remission. *J Psychopharmacol* 20(Suppl.6) : 57-61, 2006
- 7) van Os J, Drukker M, á Campo J, et al : Validation of remission criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 163 : 2000-2002, 2006
- 8) Dunayevich E, Sethuraman G, Enerson M, et al : Characteristics of two alternative schizophrenia remission definitions ; relationship to clinical and quality of life outcomes. *Schizophr Res* 86 : 300-308, 2006
- 9) Lieberman JA, Phillips M, Gu H, et al : Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia ; a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 28 : 995-1003, 2003
- 10) Leucht S, Lasser R : The concepts of remission and recovery in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 39 : 161-170, 2006

Negative Correlation between Brain Glutathione Level and Negative Symptoms in Schizophrenia: A 3T ¹H-MRS Study

Daisuke Matsuzawa^{1,2,3}, Takayuki Obata², Yukihiro Shirayama¹, Hiroi Nonaka², Yoko Kanazawa², Eiji Yoshitome², Junichi Takanashi⁴, Tsuyoshi Matsuda⁵, Eiji Shimizu³, Hiroo Ikehira², Masaomi Iyo¹, Kenji Hashimoto^{6*}

1 Department of Psychiatry, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan, **2** Department of Biophysics, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Science, Chiba, Japan, **3** Department of Integrative Neurophysiology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan, **4** Division of Pediatrics, Kameda Medical Center, Chiba, Japan, **5** Imaging Application Technical Center, GE Yokogawa Medical Systems Ltd., Tokyo, Japan, **6** Division of Clinical Neuroscience, Chiba University Center for Forensic Mental Health, Chiba, Japan

Abstract

Background: Glutathione (GSH), a major intracellular antioxidant, plays a role in NMDA receptor-mediated neurotransmission, which is involved in the pathophysiology of schizophrenia. In the present study, we aimed to investigate whether GSH levels are altered in the posterior medial frontal cortex of schizophrenic patients. Furthermore, we examined correlations between GSH levels and clinical variables in patients.

Methods and Findings: Twenty schizophrenia patients and 16 age- and gender-matched normal controls were enrolled to examine the levels of GSH in the posterior medial frontal cortex by using 3T SIGNA EXCITE ¹H-MRS with the spectral editing technique, MEGA-PRESS. Clinical variables of patients were assessed by the Global Assessment of Functioning (GAF), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale (DIEPSS), and five cognitive performance tests (Word Fluency Test, Stroop Test, Trail Making Test, Wisconsin Card Sorting Test and Digit Span Distractibility Test). Levels of GSH in the posterior medial frontal cortex of schizophrenic patients were not different from those of normal controls. However, we found a significant negative correlation between GSH levels and the severity of negative symptoms (SANS total score and negative symptom subscore on BPRS) in patients. There were no correlations between brain GSH levels and scores on any cognitive performance test except Trail Making Test part A.

Conclusion: These results suggest that GSH levels in the posterior medial frontal cortex may be related to negative symptoms in schizophrenic patients. Therefore, agents that increase GSH levels in the brain could be potential therapeutic drugs for negative symptoms in schizophrenia.

Citation: Matsuzawa D, Obata T, Shirayama Y, Nonaka H, Kanazawa Y, et al. (2008) Negative Correlation between Brain Glutathione Level and Negative Symptoms in Schizophrenia: A 3T ¹H-MRS Study. PLoS ONE 3(4): e1944. doi:10.1371/journal.pone.0001944

Editor: Bernhard Baune, James Cook University, Australia

Received: February 19, 2008; **Accepted:** February 27, 2008; **Published:** April 9, 2008

Copyright: © 2008 Matsuzawa et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was supported in part by grants from the Minister of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan (to K.H.).

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: hashimoto@faculty.chiba-u.jp

Introduction

Accumulating evidence suggests that oxidative stress associated with impaired metabolism of the antioxidant glutathione (GSH) plays a key role in the pathogenesis of schizophrenia [1,2]. First, activity of glutathione peroxidase (GSH-Px), a key antioxidant enzyme, was found to be decreased in red blood cells [3,4] and plasma [5] of some, but not all schizophrenic patients [6,7]. Furthermore, plasma GSH-Px levels were significantly and positively correlated with psychosis rating scores in schizophrenic patients [8]. Second, it has been reported that the activity of glutamate cysteine ligase (GCL), the rate-limiting enzyme for GSH synthesis, as well as expression of the catalytic GCL subunit (GCLL) protein in cultured skin fibroblasts from schizophrenic patients were significantly decreased compared to those in

comparison subjects, and that decreased GCL activity was correlated with decreased GCLL protein expression [9]. Third, Do et al. [10] reported that levels of GSH in the cerebrospinal fluid of drug-free patients of schizophrenia were significantly decreased compared to those in normal comparisons. Furthermore, a study using postmortem brain samples demonstrated decreased levels of GSH, oxidized GSH (GSSG), GSH-Px, and GSH reductase in the caudate region of brains from schizophrenic patients, suggesting impaired GSH metabolism in schizophrenic brains [11]. Moreover, a 1.5T ¹H-magnetic resonance spectroscopy (MRS) study with double quantum coherence technique demonstrated significant reduction (52 %) in GSH levels in the medial frontal cortex of schizophrenic patients compared to comparisons [10]. However, Terpstra et al. [12] reported that levels of GSH in the anterior cingulate cortex, measured by 4T

¹H-MRS with MEGA-PRESS (MEscher-GARwood-Point RE-Solved Spectroscopy) sequence, did not differ in schizophrenic patients and comparisons. Fourth, several genes involved in GSH metabolism have been shown as potential candidate genes for schizophrenia. Association of the glutathione-S-transferase (GST) M1 gene was shown in schizophrenic subgroups in Japanese [13] and Korean populations [14]. Recently, Tosic et al. [15] reported that the levels of mRNA for GCLM and glutathione synthetase, which are responsible for GSH synthesis, were significantly decreased in the fibroblasts of schizophrenic patients in a Swiss population. Subsequently, they reported the GCLM gene as a susceptibility gene for schizophrenia in Swiss and Danish populations [9,15]. Taken together, these findings provide genetic and functional evidence that an impaired capacity to synthesize GSH under conditions of oxidative stress is a vulnerability factor for schizophrenia.

GSH plays a major role in the modulation of redox-sensitive sites on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors [16–18], which are implicated in the pathophysiology of schizophrenia [19–23]. Considering the NMDA receptor hypofunction hypothesis for schizophrenia [19–23], it is of great interest to study whether levels of GSH are altered in the brains of schizophrenic patients. In the present study, we aimed to investigate whether GSH levels are altered in the posterior medial frontal cortex of schizophrenic patients. Furthermore, we examined the correlations between GSH levels and clinical features including the severity of clinical symptoms (positive symptoms, negative symptoms and cognitive deficits). In addition, we performed genetic analysis for the genes involved in GSH metabolism: namely, GCLM, glutathione peroxidase 1 (GPX1), and several classes (GSTM1, GSTO1, GSTP1, GSTT1 and GSTT2) of glutathione-S-transferase (GST).

Materials and Methods

Subjects

This research was performed under approval of the ethics committee of Chiba University Graduate School of Medicine and National Institute of Radiological Science. The experiments were thoroughly explained to the subjects, and written informed consent was obtained from all. Twenty schizophrenic patients and 16 age- and gender- matched normal controls with no past history of psychotic disorders or drug dependence were enrolled in the study. Characteristics of subjects are shown in **Table 1**. Due to a few highly educated comparisons, the extent of education and estimated IQ were significantly different between the two groups, but the estimated IQ of all patients was within the normal range. All patients were outpatients meeting the DSM-IV criteria for schizophrenia [24] and having no other psychiatric disorders. All patients were taking second-generation neuroleptics: i.e., risperidone (2–12 mg/day, n = 9), olanzapine (5–20 mg/day, n = 5), aripiprazole (6–12 mg/day, n = 4), quetiapine (500 mg/day, n = 1) or perospirone (48 mg/day, n = 1), with no change in their medication for the past month. Of the patients, twelve were diagnosed as residual type and eight were as paranoid type.

¹H-MRS measurement and data analysis

All data were acquired using the 3T SIGNA EXCITE (GE) with a standard quadrature coil. GSH spectra were acquired by the MEGA-PRESS sequence [25]. A GSH peak at chemical shift 2.95 ppm originating from cysteinyl β-CH₂ was observed by editing pulse at 4.95 ppm α-CH resonance line J-coupled to the observed spins. Acquisition parameters for the measurement were as follows: echo time (TE) = 94 ms, repetition time (TR) = 1500 ms, number of

Table 1. Characteristics and clinical variables of subjects enrolled in this study

Variable	Controls (n = 16)	Schizophrenia (n = 20)	P values
Sex, Male/Female	12/4	12/8	0.481 ^{a)}
Age (year)	30.0 ± 7.2 (21–41)	30.7 ± 5.8 (20–39)	0.581 ^{b)}
Education (year)	15.2 ± 2.9 (12–21)	13.5 ± 1.7 (12–16)	0.04 ^{b)}
Estimated IQ [†]	107.4 ± 17.3 (90–128)	98.6 ± 10.9 (80–114)	0.03 ^{b)}
age at onset of illness (year)		23.6 ± 5.5 (11–31)	
Duration of illness (year)		7.30 ± 5.2 (1–21)	
GAF scale		51.5 ± 11.5 (29–71)	
Amount of medication [‡]		283.1 ± 216 (80–667)	
BPRS score		26.2 ± 8.6 (13–43)	
BPRS positive score		12.2 ± 5.7 (4–24)	
BPRS negative score		6.1 ± 2.9 (2–12)	
SANS score		76.9 ± 12.9 (60–103)	
DIEPSS score		0.41 ± 0.15 (0.11–0.78)	
GSH (mM)	0.928 ± 0.24 (0.608–1.465)	0.808 ± 0.26 (0.432–1.250)	0.166 ^{b)}

All values are shown as mean ± SD (range).

^{a)}Chi-square test,

^{b)}Student t-test.

[†]: Short form version of Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised (WAIS-R)

[‡]: Chlorpromazine equivalent (mg)

GAF: Global Assessment of Functioning, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms, DIEPSS: Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale

doi:10.1371/journal.pone.0001944.t001

excitations (NEX) = 512, band width 2.5 kHz, data point 4096. TE and TR were set experimentally as optimum for our system after confirming the GSH signal changes to be within a certain range (TE: 62–101 ms, TR: 1077 ms–12000 ms) with both phantom solutions and human subjects. The short TR enabled us to increase NEX and obtain a satisfying signal/noise (S/N) ratio in the human brains. For the quantification of GSH, we prepared eight phantom solutions containing different concentration of GSH (0.3–30.0 mM) with N-acetyl aspartate (NAA, 10 mM) and creatine (8 mM) to get the reference spectra. During the phantom data acquisition, the solutions were kept at 37 ± 0.6°C.

For the acquisition of human spectra, an 18.6-ml (28 × 30 × 22 mm) volume of interest (VOI) was placed on the posterior medial frontal cortex under the guidance of T₂-weighed images (**Figure 1A**). The posterior medial frontal cortex was selected since reduction in the GSH levels in this region of schizophrenic patients has been reported previously [10]. To minimize variation in the positioning of the head, subjects were positioned by the same investigator. The overall examination time was 1 hour or less.

For all data acquisition, high-order shim followed by automatic local shim adjustment was used and repeated until the half linewidth was accomplished under 3 Hz (phantom) or 8 Hz (human). The raw data of both phantom solutions and human subjects were processed on GE analysis software (GE Medical Systems, Milwaukee, WI). Fourier transform was done with an exponential weighting function of 2 Hz. The area of the GSH signal was measured on Image J (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>) software.

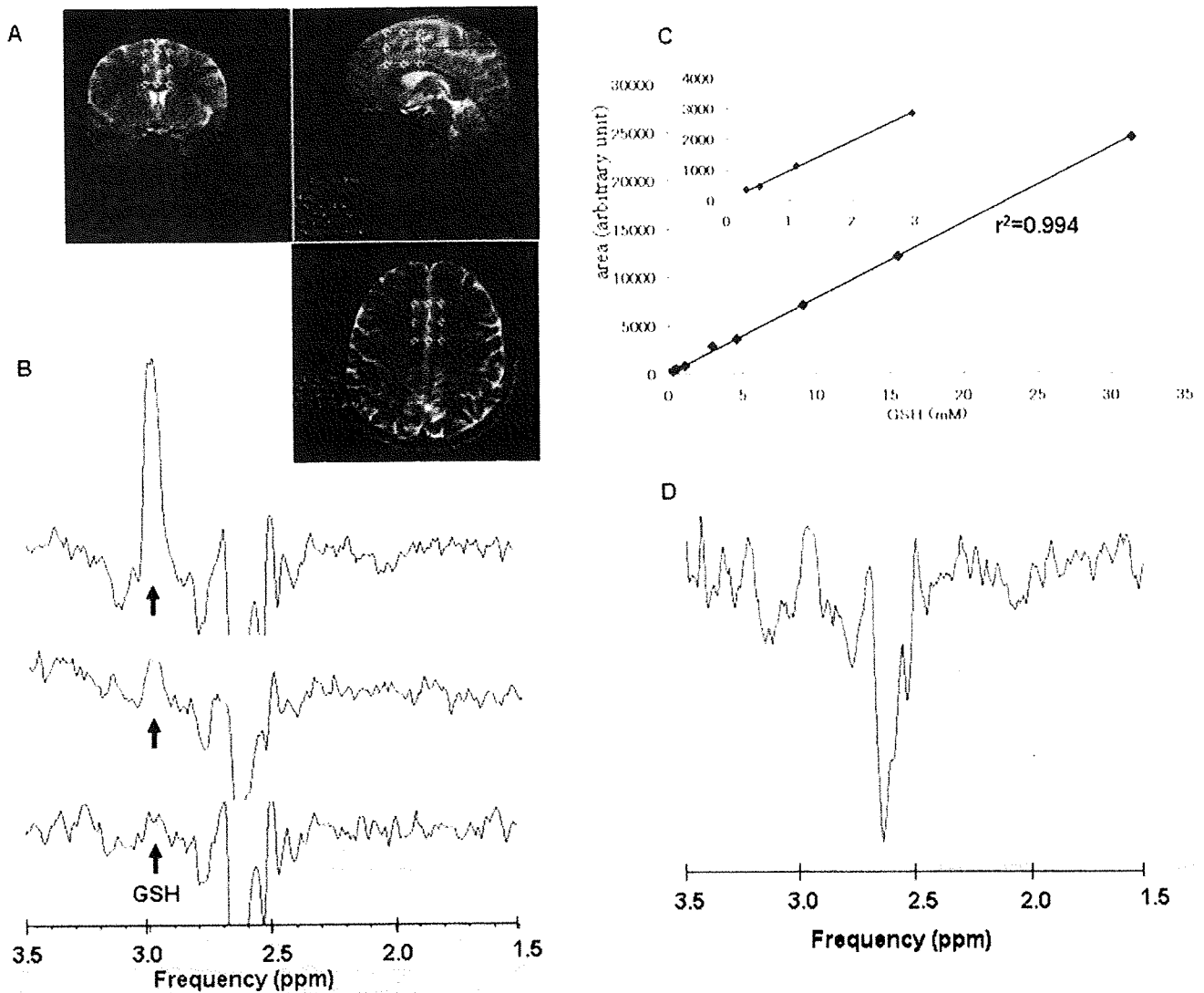


Figure 1. Proton MRS of GSH. (A): T2-weighted magnetic resonance imaging of the targeted region. The blue boxes show the voxel size (28 x 22 x 30 mm) in the posterior medial frontal cortex of a human brain. (B): representative data of reference phantom spectra of GSH (0.5, 1.0, 3.0 mM). Note that the GSH signal increases according to the phantom concentration. (C): Quantification of GSH. Plots showing a linear correlation ($r^2=0.994$) between the GSH signal area at 2.95 ppm and the concentration of GSH. (D): Representative data of GSH signals of the posterior medial frontal cortex of a human subject. The GSH level was calculated as 0.735 mM by applying the linear concentration curve on (C). doi:10.1371/journal.pone.0001944.g001

Evaluation of clinical variables

The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) and Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS) were used to evaluate the severity of negative symptoms and psychotic symptoms (positive and negative symptoms), respectively. The Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS) was used to evaluate and exclude the effects of drug-induced extrapyramidal symptoms which could affect the severity of symptoms in schizophrenic patients. Functional disability was assessed using the Global Assessment of Functioning (GAF) scale.

Cognitive function tests

Several cognitive function tests were used. In the Word Fluency Task (letter, category), subjects were given an initial letter (letter fluency task) or a certain category (category fluency task) as a cue [26]. Both tasks consisted of three trials, and the number of words produced in one minute for each trial was recorded for evaluation.

In the Stroop Test, a list of twenty four colored dots (D), a baseline test, and 24 colored words incongruent with the color (C) were used. The difference between the reaction time (C-D) was assessed [27]. In the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), subjects were instructed to sort cards according to a rule (color, shape, or number). The numbers of achieved categories and perseverative errors were assessed [28]. In the Trail-Making Test part (TMT) A, subjects drew lines as quickly as possible to connect 25 consecutively numbered circles. In the TMT part B, subjects connected 25 consecutively numbered and lettered circles by alternating between the two sequences. The time taken to complete each part of the test was recorded in seconds [29]. In the Digit Span Distractibility Test (DSDT), subjects were asked to remember a tape-recorded string of digits read by a female voice while ignoring the digits read by a male voice (distracter) [30]. The percentages of digits correctly recalled in conditions with and without distracters were assessed separately.

Genotyping

Genetic analysis for the genes involved in GSH metabolism—GCLM, glutathione peroxidase 1 (GPX1), and several classes of glutathione-S-transferase (GSTM1, GSTO1, GSTP1, GSTT1 and GSTT2)—as performed by the methods described previously [15,31–33].

Statistical analysis

All calculations were performed with SPSS software (SPSS version 12.0J, Tokyo, Japan). Student's t-test (unpaired) was employed for the comparison of GSH levels between schizophrenic patients and normal control subjects and of the scores of the cognitive function tests between the two groups. For the genotyping results, the differences between patients and controls were evaluated by Fisher's exact test. Pearson's correlation coefficients were examined to identify any correlations of GSH levels with the clinical severity (BPRS, SANS, and DIEPSS) of schizophrenic patients and with the scores of cognitive function tests of all subjects. A value of $p < 0.05$ was used as the standard for statistical significance in all analyses.

Results

GSH concentration between schizophrenic patients and healthy comparisons

We used eight phantom solutions of different GSH concentrations (0.3–30 mM) to acquire reference spectra for quantification. As shown in **Figure 1B**, acquired GSH phantom spectra clearly increased their areas at chemical shift 2.95 ppm in a concentration-dependent manner. In **Figure 1C**, plots show a linear correlation ($r^2 = 0.994$) between the GSH signal area and the GSH concentration. The areas of GSH spectra acquired from human subjects *in vivo* were applied to the linear concentration curve for

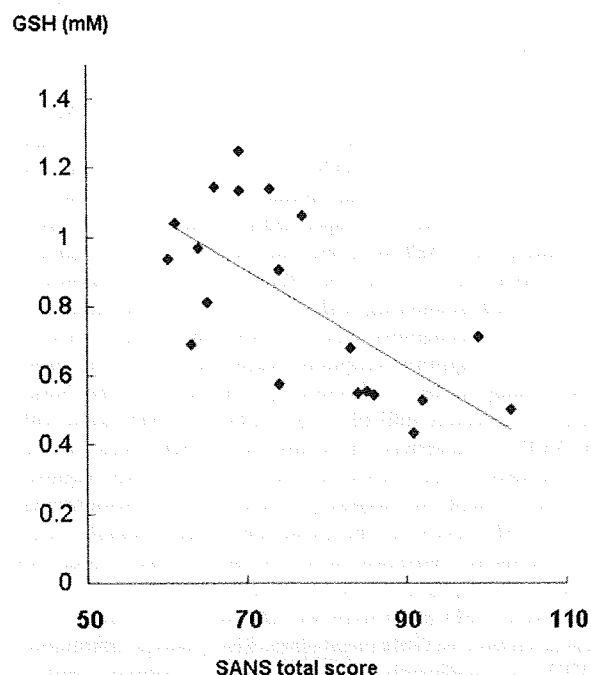


Figure 2. Correlation between GSH levels and the severity of negative symptoms in schizophrenia. There was a significant negative correlation ($r = -0.68$, $p < 0.001$) between GSH levels and SANS total scores of schizophrenic patients ($n = 20$).

doi:10.1371/journal.pone.0001944.g002

quantification (**Figure 1D**). As shown in **Table 1**, GSH concentration (0.808 ± 0.26 mM (mean \pm SD)) in the posterior medial frontal cortex of schizophrenic patients ($n = 20$) did not differ ($t = 1.416$, $df = 34$, $p = 0.166$) from that (0.928 ± 0.24 mM (mean \pm SD)) of age- and gender-matched normal healthy controls ($n = 16$) (**Table 1**). Furthermore, there were no correlations between GSH levels and clinical variables (age, education, estimated IQ, age at onset of illness, duration of illness, GAF, and amount of medication) in the subjects.

Correlation between GSH concentration and clinical variables

We examined the correlation between GSH level and the severity of clinical symptoms (scores of SANS, BPRS and DIEPSS) in the schizophrenic patients ($n = 20$). Interestingly, there was a significant negative correlation ($r = -0.68$, $p < 0.001$) between GSH level and SANS total score in schizophrenic patients (**Figure 2**). Of five subscale-symptom groups in SANS, significant negative correlations with GSH level were detected in four subscales (S1: affective flattening-blunting ($r = -0.57$, $p = 0.009$), S2: avolition-apaty ($r = -0.52$, $p = 0.02$), S4: anhedonia-asociality ($r = -0.62$, $p = 0.004$)), but not in attention impairment ($r = -0.27$, $p = 0.252$). Furthermore, we also found a significant correlation ($r = -0.60$, $p = 0.005$) between GSH levels and the negative symptom subscore on BPRS. However, there were no significant correlations between GSH level and BPRS total score ($r = -0.41$, $p = 0.076$), BPRS positive symptom score ($r = -0.43$, $p = 0.059$) and DIEPSS score ($r = -0.32$, $p = 0.167$). Because these correlations might have been affected by medication, we controlled for the doses of antipsychotics using partial correlation coefficients. Even when the administered antipsychotics (chlorpromazine equivalents) were adjusted for using partial correlation coefficients, the relationships between GSH level and SANS score (partial correlation coefficient = -0.60 , $p = 0.007$) or BPRS negative score (partial correlation coefficient = -0.52 , $p = 0.02$) remained significant.

Correlation between GSH concentration and cognitive functions

As shown in **Table 2**, significant differences were observed between schizophrenia patients and normal controls in all cognitive function tests: Word Fluency (letters: $t = 4.67$, $df = 34$, $p < 0.001$; category: $t = 3.57$, $df = 34$, $p < 0.01$), Stroop Task ($t = -3.47$, $df = 34$, $p < 0.01$), WCST (category: $t = 3.95$, $df = 34$, $p < 0.001$; perseverative error: $t = -4.61$, $df = 34$, $p < 0.001$), Trail Making Test (TMT-A: $t = -3.21$, $df = 34$, $p < 0.001$; TMT-B: $t = -3.43$, $df = 34$, $p < 0.01$; TMT-B-A: $t = -2.17$, $df = 34$, $p = 0.03$), and DSDT (without distracter: $t = 1.35$, $df = 34$, $p = 0.18$; with distracter: $t = 3.23$, $df = 34$, $p < 0.01$).

Then, we examined the correlations between GSH levels and the scores of cognitive function tests. We found a significant negative correlation ($r = -0.36$, $p = 0.03$) between GSH level and TMT-A scores in all subjects ($n = 36$) (**Table 2**). There were no correlations between GSH levels and the scores of other cognitive function tests (**Table 2**).

Correlations between GSH concentration and the genotypes of enzymes related with GSH metabolism

There was a significantly ($p = 0.017$) different genotype distribution for the GSTT2 gene between schizophrenic patients and healthy controls. No different distribution was observed in other genes (**Table S1**). Then, we investigated whether or not these genotypes affected GSH levels in the posterior medial frontal

Table 2. Performance on cognitive function tests and their correlations with GSH level

Cognitive function test	mean scores \pm SD		Coefficients with GSH level (r) ^{a)}
	Control subjects (n = 16)	Schizophrenia (n = 20)	
Word Fluency (letter)	41.3 \pm 8.8	28.4 \pm 7.8***	0.15
Word Fluency (category)	48.9 \pm 8.4	39.8 \pm 6.9**	0.21
Stroop test (C-D, sec)	5.8 \pm 3.9	12.1 \pm 6.4**	-0.05
WCST (category)	5.1 \pm 1.9	2.7 \pm 1.8**	0.01
WCST (perseverative error)	2.1 \pm 2.5	11.5 \pm 8.4***	-0.23
TMT-A (sec)	21.8 \pm 6.7	32.0 \pm 8.4**	-0.36*
TMT-B (sec)	48.4 \pm 18.2	80.5 \pm 32.1**	-0.14
TMT B-A (sec)	26.6 \pm 13.5	53.6 \pm 51.3*	0.06
DSDT (without distractor)	87.9 \pm 12.8	80.3 \pm 20.8	0.18
DSDT (with distractor)	93.0 \pm 7.2	74.4 \pm 22.1**	0.31

*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.0001 (vs. Control)

^{a)}Pearson's coefficients between GSH level in all subjects (n = 36). *P < 0.05

WCST : Wisconsin Card Sorting Test, TMT : Trail Making Test, DSDT : Digit Span Distractibility Test

doi:10.1371/journal.pone.0001944.t002

cortex. There were no significant differences in GSH levels relevant to those genotypes. However, we found a difference in GSH levels between patients (n = 15) and normal controls (n = 5) in subjects with the G/G genotype of the GSTT2 (Met139Ile) gene, although the difference only showed a trend toward statistical significance (p = 0.058) (Figure S1). We also found a difference in GSH levels between patients (n = 13) and normal controls (n = 11) in subjects with the C/C genotype of the GCLM (ss60297536) gene; again, the differences only showed a trend toward statistical significance (p = 0.099) (Figure S1).

Discussion

The major finding of this study was that GSH levels in the posterior medial frontal cortex of schizophrenic patients were significantly correlated with the severity of their negative symptoms. To the best of our knowledge, this is the first report demonstrating the negative correlation between brain levels of GSH and the severity of negative symptoms in schizophrenia.

The measurement of brain GSH levels by ¹H-MRS has been elusive up until now because GSH exists at a relatively low concentration and the cysteinyl β -CH₂ signal of GSH at 2.95ppm overlaps with other resonances such as those of aspartate, γ -aminobutylic acid (GABA), and especially creatine, with its high concentration in human brain. The MEGA-PRESS sequence is able to highlight the GSH signal by adding two editing pulses with a normal PRESS sequence. Sufficient GSH signal was obtained by setting an optimum condition with repeated preliminary measurements using both phantom solutions and human subjects, and the shorter TR than in previous studies [12,25,34] enabled us to increase the number of scans within the short examination time.

In this study, we found no alteration in GSH concentrations in the brains of schizophrenic patients, which was consistent with a previous report using the MEGA-PRESS sequence [12], but not a previous report using a double quantum coherence filter technique [10]. The reasons underlying this discrepancy are currently

unclear. One possibility may be due to the difference of technique (MEGA-PRESS sequence vs. a double quantum coherence filter) for GSH measurement. Another possibility may be due to medication. The patients enrolled in the study of Do et al. [10] were first-episode patients whereas those in the present study and that of Terpstra et al. [12] were medicated. However, in this study, we found no effect of medication on GSH levels in schizophrenic patients. Therefore, it is unlikely that medication contributes to this discrepancy, although further study is necessary.

The present finding suggests that increasing the brain levels of GSH should be considered a potential therapeutic approach for negative symptoms in schizophrenia. It is well known that oral administration of GSH does not result in its effective increase in the brain because of its poor penetration through the blood-brain barrier, indicating that GSH is not a suitable agent for treating neuropsychiatric diseases such as schizophrenia. The antioxidant N-acetyl-L-cysteine (NAC) has been widely used as a donor of cysteine, the limiting precursor in the synthesis of GSH, and NAC has a good penetration through the blood-brain barrier. Recently, Lavoie et al. [35] reported that treatment of schizophrenic patients with NAC significantly improved impaired mismatch negativity, which is an auditory evoked potential component related to NMDA receptor function [36]. Furthermore, a multi-center double-blinded trial of NAC showed improvement of negative symptoms on the Positive and Negative Symptoms Scale after 6 months of treatment with NAC ([36], Berk et al, unpublished work). Interestingly, it has been reported that GSH-deficient mice showed enhanced dopamine neurotransmission, altered serotonin function, and augmented locomotor responses to low doses of the NMDA receptor antagonist phencyclidine, suggesting that the GSH deficiency produced alterations in monoaminergic function and behavior in mice relevant to schizophrenia [37]. Moreover, we reported that NAC could attenuate behavioral changes and neurotoxicity in rodents and non-human primates after repeated administration of the psychostimulant methamphetamine [38,39]. Taken together, the findings suggest that NAC has potential as a therapeutic drug for negative symptoms in schizophrenia.

In this study, we found a weak negative correlation between GSH levels in the posterior medial frontal cortex and TMT-A scores. There was also a positive correlation (r = 0.47, p = 0.024) between TMT-A scores and SANS total scores in schizophrenic patients. The posterior medial frontal cortex can be divided functionally into two parts: an upper half including Brodman areas 8 and 9 and a lower half including part of the anterior cingulate cortex, Brodman areas 24 and 32 [40]. Both parts are shown to play a role in self monitoring and control of action demanded in the context of social cognitive processes [40]. The relation between GSH level and cognitive symptoms might be assessed in more detail by setting smaller and more specific VOI in the brain, although it is currently difficult to get sufficient GSH signal with smaller VOI. Nonetheless, it seems that GSH levels in the posterior medial frontal cortex may be associated with cognitive impairment as well as negative symptoms in schizophrenia. Therefore, GSH levels in the posterior medial frontal cortex may be a predictive biological factor for the severity of cognitive impairment and negative symptoms in schizophrenia.

In this study, GSH levels were not affected by the genotypes of several genes related to GSH metabolism. The genotype distribution of GSTT2 was significantly (p = 0.017) different between patients (n = 20) and normal controls (n = 16), but this was considered to be a type I error due to the small sample size, as our study using a larger sample size (over 200 of both groups) revealed no significant difference (Matsuzawa et al, submitted). Interestingly, we found that brain GSH levels in patients with the C/C genotype of the GCLM

(ss60297536) gene were lower than those of controls with the C/C genotype of the GCLM (ss60297536) gene although the differences only showed a trend toward statistical significance ($p=0.099$). Further study using a large sample will be necessary to study the relationship between GCLM gene polymorphism and GSH levels in schizophrenic patients.

In conclusion, the present study suggests a negative correlation between GSH levels in the posterior medial frontal cortex and the severity of negative symptoms in schizophrenia. Therefore, agents (e.g., NAC) that can increase brain GSH levels should be considered potential therapeutic drugs for negative symptoms in schizophrenia.

Supporting Information

Figure S1 GSH levels and the relevance with polymorphisms of GCLM and GSTT2 gene. The plots show GSH levels of controls

and patients with each genotype of GCLM-588 (left) and GSTT2 (right). The bars represent mean GSH level \pm standard deviation (mM).

Found at: doi:10.1371/journal.pone.0001944.s001 (0.20 MB TIF)

Table S1

Found at: doi:10.1371/journal.pone.0001944.s002 (0.05 MB DOC)

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: KH DM. Performed the experiments: ES DM TO YS HN EY HI MI YK. Analyzed the data: KH DM YS. Contributed reagents/materials/analysis tools: TO YS HN EY JT TM HI MI YK. Wrote the paper: KH DM.

References

- Mahadik SP, Mukherjee S (1996) Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: A review. *Schizophr Res* 19: 1–17.
- Yao JK, Reddy RD, van Kammen DP (2001) Oxidative damage and schizophrenia: An overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs* 15: 287–310.
- Abdalla DS, Monteiro HP, Oliveira JA, Bechara EJ (1986) Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic-depressive patients. *Clin Chem* 32: 805–807.
- Ben Othmen I, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, et al. (2008) Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32: 155–159.
- Zhang XY, Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, et al. (2007) Disrupted antioxidant enzyme activity and elevated lipid peroxidation products in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 68: 754–760.
- Reddy R, Sahebarao MP, Mukherjee S, Murthy JN (1991) Enzymes of the antioxidant defense system in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 30: 409–412.
- Akyol O, Herken H, Uz E, Fadilloglu E, Unal S, et al. (2002) The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 995–1005.
- Yao JK, Reddy RD, van Kammen DP (1999) Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45: 1512–1515.
- Gysin R, Kraftsik R, Sandell J, Bovet P, Chappuis C, et al. (2007) Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: Convergent genetic and functional evidence. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 16621–16626.
- Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Kruger M, Lauer CJ, Dydak U, et al. (2000) Schizophrenia: Glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex *in vivo*. *Eur J Neurosci* 12: 3721–3728.
- Yao JK, Leonard S, Reddy R (2006) Altered glutathione redox state in schizophrenia. *Dis Markers* 22: 83–93.
- Terpstra M, Vaughan TJ, Ugarbil K, Lim KO, Schulz SC, et al. (2005) Validation of glutathione quantitation from STEAM spectra against edited 1H NMR spectroscopy at 4T: Application to schizophrenia. *MAGMA* 18: 276–282.
- Harada S, Tachikawa H, Kawanishi Y (2001) Glutathione S-transferase M1 gene deletion may be associated with susceptibility to certain forms of schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun* 281: 267–271.
- Pae CU, Yu HS, Kim JJ, Kim W, Lee CU, et al. (2004) Glutathione S-transferase M1 polymorphism may contribute to schizophrenia in the Korean population. *Psychiatr Genet* 14: 147–150.
- Tosic M, Ott J, Barral S, Bovet P, Deppen P, et al. (2006) Schizophrenia and oxidative stress: Glutamate cysteine ligase modifier as a susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 79: 586–592.
- Sucher NJ, Lipton SA (1991) Redox modulatory site of the NMDA receptor-channel complex: Regulation by oxidized glutathione. *J Neurosci Res* 30: 582–591.
- Kohr G, Eckardt S, Luddens H, Monyer H, Seeburg PH (1994) NMDA receptor channels: Subunit-specific potentiation by reducing agents. *Neuron* 12: 1031–1040.
- Varga V, Jenci Z, Janaky R, Saransaari P, Oja SS (1997) Glutathione is an endogenous ligand of rat brain N-methyl-D-aspartate (NMDA) and 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) receptors. *Neurochem Res* 22: 1165–1171.
- Javitt DC, Zukin SR (1991) Recent advances in the phenylcyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148: 1301–1308.
- Tamminga CA (1998) Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit Rev Neurobiol* 12: 21–36.
- Goff DC, Coyle JT (2001) The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158: 1367–1377.
- Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, et al. (2003) Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: Evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60: 572–576.
- Hashimoto K, Okamura N, Shimizu E, Iyo M (2003) Glutamate hypothesis of schizophrenia and approach for possible therapeutic drugs. *Curr Med Chem-CNS Agents* 60: 572–576.
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th Ed). Washington, D.C.: American Psychiatric Press.
- Terpstra M, Henry PG, Gruetter R (2003) Measurement of reduced glutathione (GSH) in human brain using LCMoel analysis of difference-edited spectra. *Magn Reson Med* 50: 19–23.
- Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Nohara S, Yamashita I, Matsui M, et al. (2005) Disorganization of semantic memory underlies alolia in schizophrenia: An analysis of verbal fluency performance in Japanese subjects. *Schizophr Res* 74: 91–100.
- Carter CS, Mintun M, Cohen JD (1995) Interference and facilitation effects during selective attention: An H215O PET study of stroop task performance. *Neuroimage* 2: 264–272.
- Shad MU, Tamminga CA, Cullum M, Haas GL, Keshavan MS (2006) Insight and frontal cortical function in schizophrenia: A review. *Schizophr Res* 86: 54–70.
- Reitan R, Wolfson D (1985) *The halstead-reitan neuropsychological test battery*. Tucson: Neuropsychology Press.
- Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, Fleck DE, Shear PK, et al. (2001) Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord* 3: 58–62.
- Matsuzawa D, Hashimoto K, Shimizu E, Fujisaki M, Iyo M (2005) Functional polymorphism of the glutathione peroxidase 1 gene is associated with personality traits in healthy subjects. *Neuropsychobiology* 52: 68–70.
- Hashimoto T, Hashimoto K, Matsuzawa D, Shimizu E, Sekine Y, et al. (2005) A functional glutathione S-transferase P1 gene polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 135: 5–9.
- Hashimoto T, Hashimoto K, Miyatake R, Matsuzawa D, Sekine Y, et al. (2008) Association study between polymorphisms in glutathione-related genes and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* in press.
- Satoh T, Yoshioka Y (2006) Contribution of reduced and oxidized glutathione to signals detected by magnetic resonance spectroscopy as indicators of local brain redox state. *Neurosci Res* 55: 34–39.
- Lavoie S, Murray MM, Deppen P, Knyazeva MG, Berk M, et al. (2007) Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* in press.
- Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC (1996) Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: Implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 11962–11967.
- Jacobsen JP, Rodriguiz RM, Mork A, Wetsel WC (2005) Monoaminergic dysregulation in glutathione-deficient mice: Possible relevance to schizophrenia? *Neuroscience* 132: 1055–1072.
- Fukami G, Hashimoto K, Koike K, Okamura N, Shimizu E, et al. (2004) Effect of antioxidant N-acetyl-L-cysteine on behavioral changes and neurotoxicity in rats after administration of methamphetamine. *Brain Res* 1016: 90–95.
- Hashimoto K, Tsukada H, Nishiyama S, Fukumoto D, Kakiuchi T, et al. (2004) Protective effects of N-acetyl-L-cysteine on the reduction of dopamine transporters in the striatum of monkeys treated with methamphetamine. *Neuropsychopharmacology* 29: 2018–2023.
- Amodio DM, Frith CD (2006) Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 7: 268–277.

病棟機能分化からみた精神科救急病棟のあり方

松原 三郎

石川 松原病院 理事長

Key Words 精神科救急病棟, 急性期治療病棟, 亜急性期病棟, 病棟機能分化

はじめに

平成16年に近代化工事を行って病棟の機能分化に着手した。総病床463床であるが、このうち30床は内科療養病棟である。建設当初から精神科急性期治療病棟は48床、半数以上を個室とし、将来的に救急入院料の算定を目論んでいた。平成19年には本格的に救急入院料の算定の準備に入ったが、医師数が充足することでようやく可能となり、平成19年12月から救急入院料の算定が可能となった。

救急入院料算定病棟（以下、救急病棟という）は、当該病棟で16対1の医師配置、365日24時間にわたる指定医の配置体制、さらに、措置入院や応急入院の受け入れ数の確保など地域の精神科救急の「基幹病院」としての役割と責任が求められる。病院は常時救急患者を受け入れるために医師、看護師の勤務体制を見直し、治療機能の高度化が求められ、さらに、病院全体の退院促進機能の効率化など、さまざまな整備をしなければならず、医師、看護師等への負担はきわめて大きくなる。

精神科救急病棟の現状

平成19年9月から救急入院料取得のための試行に入っており、実質的にはこの月から救急病棟が開始されたと言える。平成19年中の平均入院患者数は、病院全体では52名/月であった。このうち、救急病棟（48床）に入院となった患者数をみると、過去6カ月間の平均では30.3名/月であった。また、3カ月以内の退院率はほぼ60%を超えており、救急病棟の平均在院日数は直

近で40.2日であった。1カ月半程度で、病棟全体の患者が入れ替わるという状況である（図1、2）。

救急病棟への入院患者の疾病分類をみると、全国的な結果、あるいは、この地区でもう1つの精神科救急病棟を持つ県立高松病院と比較してもほぼ同一である（図3）。統合失調症が50%弱で、その他は、気分障害だけでなく、物質使用障害、あるいは人格障害圏など多種類の疾病に及んでいる。精神科救急病棟が多様な疾患への対応が求められる現状が示されている。

精神科救急病棟が常に新たな入院患者を受け入れるためには、それをサポートする病棟が必要である。当院では精神科救急病棟が2階にあるが、3階の病棟（58床の閉鎖病棟、保険区分では精神療養病棟）は亜急性期病棟としての機能を果たしている。この病棟では、救急病棟には該当しない患者（3カ月以内の再入院患者、救急病棟での滞在が3カ月を超えた患者、あるいは超えると予想される患者、病状が軽微で救急病棟に該当しない患者等）を中心に受け入れ、これによって救急病棟が円滑に回転し、さらに病床を空けて受け入れに備える体制を作ることができる。この亜急性期病棟は、平成19年1月では、平均在院日数は110日を超えていたが、救急病棟の高回転の影響を受けて、1年以内に70日台にまで低下している（図2）。当然のことながら、亜急性期病棟での入院の短期化は、さらに他の病棟にも影響を及ぼしている。図4で示すように、長期重症者を受け入れている閉鎖病棟（長期重症者病棟）であっても、平成19年1月では平均在院日数が454日であったものが、平成20年1月では280日にまで減少し、さらに病院全体でみると、平均在院日数は、平成19年1月では272日であったものが、平成20年1月では240日にまで減少している。

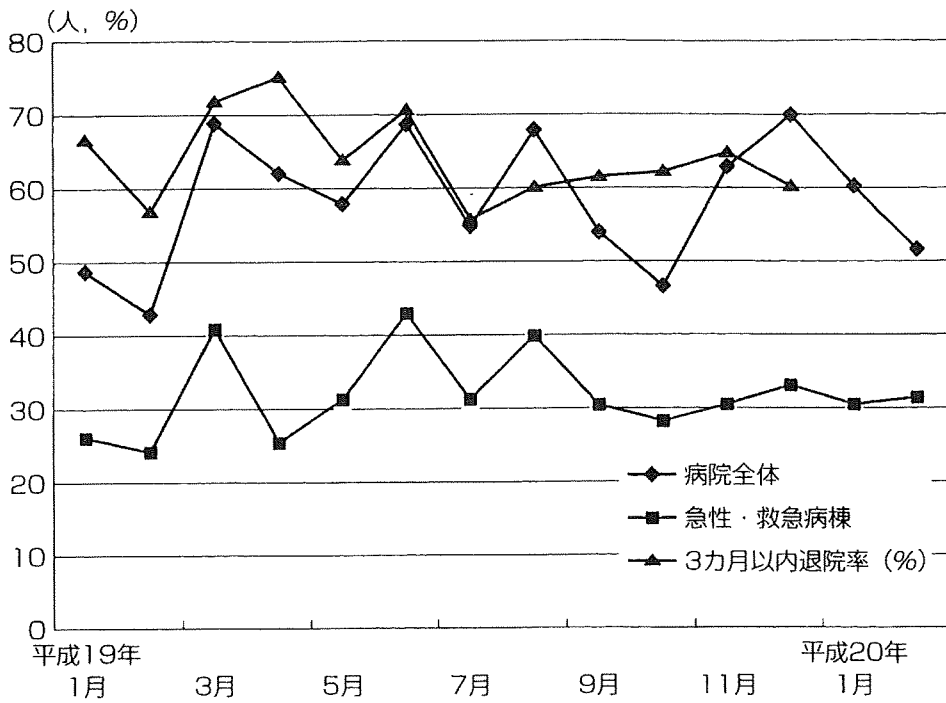


図1 入院患者数と退院率

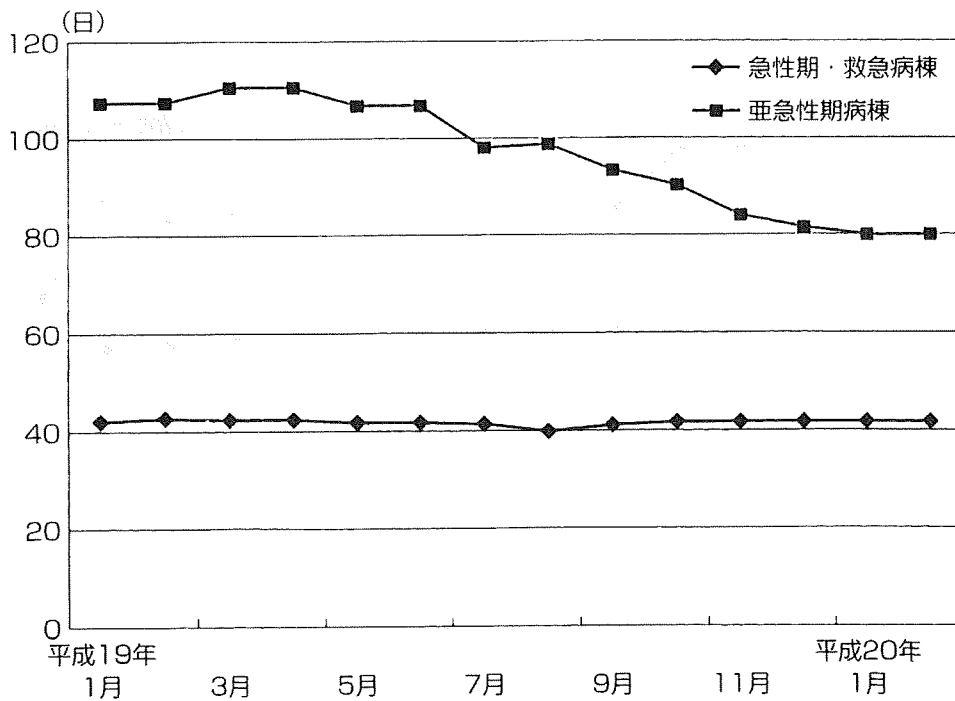


図2 病棟別平均在院日数

このように、精神科救急病棟の導入と、それに伴って生じた高回転化は、病院全体の医療構造を大きく変化させる原動力になっている。

精神科救急病棟：ハード面の整備

前述したように、平成16年から始まった当院

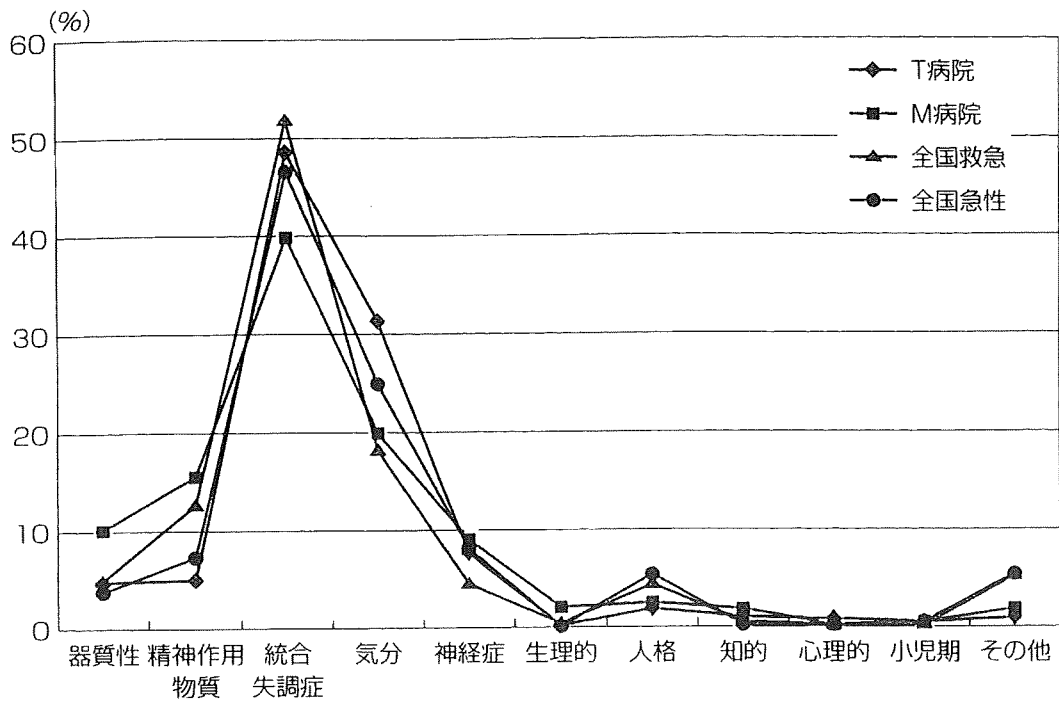


図3 救急，急性期病棟における診断構成 (2006年1年間)

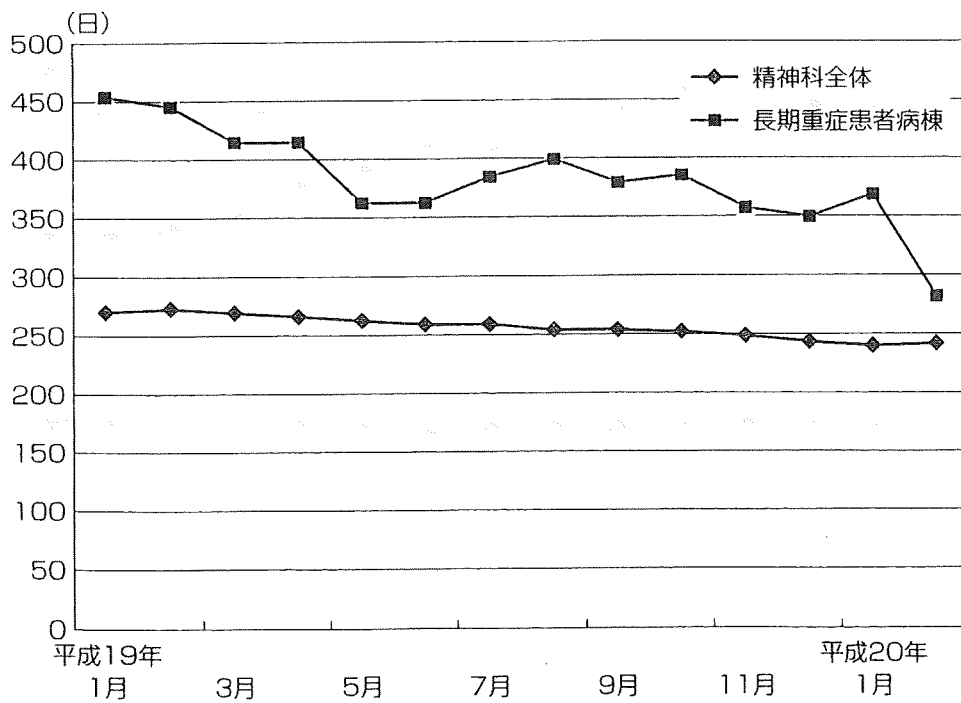


図4 平均在院日数

の近代化計画では、当初から精神科救急入院料の取得を目的として建築された。病床数は48床で医師数16対1への対応を容易にした。さらに、

特徴的な部分としては、図5に示すように、合計13室に及ぶ隔離病室を区画別に配置したことがある。13室は、A、B、Cの3区画に分けられて

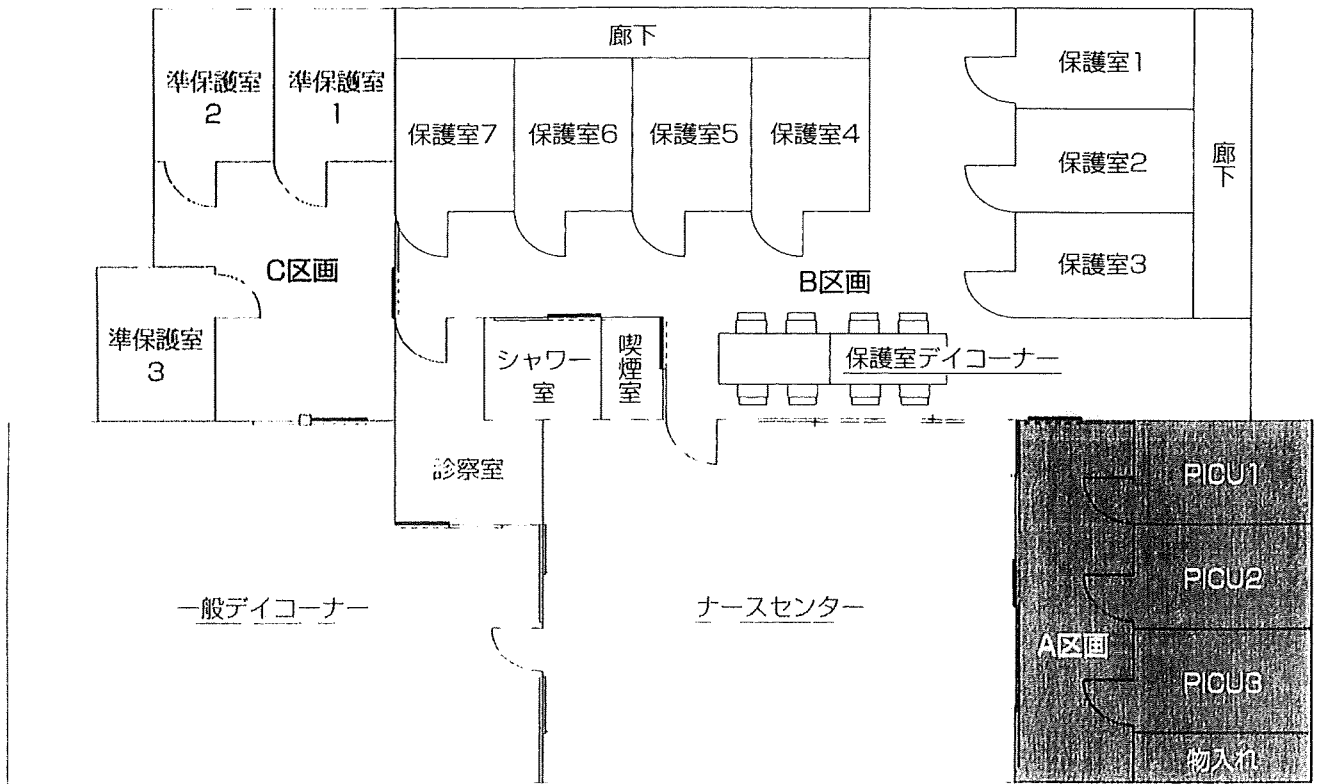


図5

いる。A区画はPICU室としての機能を持ち、各部屋に酸素吸引等の配管が行われ、夜間せん妄や身体合併症への対応が可能である。B区画の7室は、通常の隔離室として使用するが、中央に「保護室ダイナー」を持ち、食事、テレビ観賞、喫煙、シャワーなどが可能である。ダイナー利用時には、看護師1名がダイナーに常に配置される。C区画は、一般病室のダイナーと連絡しており、隔離が解除された一定期間、状態の変化がないか確認するために利用されている。もちろん、保護室が満床となった場合には、一般の保護室として使用することもある。このように、当院では、保護室の配置に十分に工夫をしたが、入院初期の治療にきわめて有効な結果を得ている。

精神科救急病棟：ソフト面の整備

救急病棟では、多数、多種類の患者さんが次々と入院してくる。単に医師数を整えるだけで済むものではなく、あらゆる面で治療機能の高度化が求められる。過去1年間、当院は救急病棟の高機

能化に相当の努力をしてきた。このような努力が、正確な診断と治療、そして医療の安全につながるものと考えてきたからである。

1. 多職種チームカンファレンス

医療観察法において実施されている多職種チーム医療の効果はきわめて大きい。各職種、とくに、看護師による評価と報告はチーム医療では欠かせない。そのほかに、臨床心理技術者、精神保健福祉士、作業療法士、栄養士、薬剤師、必要時には、訪問看護師、デイケアスタッフも参加して、カンファレンスが行われる。カンファレンスは毎朝8時40分から20分間、入院まもない2ケースについて行われる。入院後1週間程度でカンファレンスが実施され、診断、治療方針、問題点などが明らかにされる。この時点で、入院が3カ月を超えると判断された場合には、3階の亜急性期病棟へ移される。

2. クリニカルパスの導入

クリニカルパスの目的は、カンファレンス実施

時期や、家族へ説明する時期、各種療法参加等のタイムスケジュールを明確にすることである。とくに、家族面接を行う時期について明確にすることは重要である。決して疾患ごとの治療期限を目標化するためのものではない。

3. 急性期リハビリテーションの実施

急性期・救急病棟では、短期間に治療して、そのうえで回転ドア現象が生じないように、心理教育を始めとする各種の療法や支援が必要である。短期間で積極的に治療し、退院にまで結びつけるシステムは、「急性期リハビリテーション」としてすでに藤村ら¹⁾によって発表されている。正確な診断はもとより、個別に「心理教育」が行われるが、個人療法による部分と集団精神療法として行われる部分とがある。前者の主役は主治医であるが、同時に担当看護師の役割も重要である。担当看護師は、患者の精神状態を把握したうえで、個別に疾病教育的な接近を行う。その手法は症例によって異なっており、とくに、神経症性障害や人格障害圏では、臨床心理技術者との連携が必要になる。また、小集団による心理教育（統合失調症、気分障害など）も並行して実施されている。アルコール依存症については、病院全体で実施されているアルコール治療グループが行っている。しかしながら、当院においても看護師による個別の心理教育は、看護師が多忙であるために十分にこなせないのが現状である。さらに、必要に応じて院内の作業療法や退院生活訓練が実施される。

4. 内科医の専任配置

当院には、合計7名の内科医師（5名が常勤、うち1名は外科）が勤務しているが、このうち1名を救急病棟の専任とした。これによって、入院時の内科的チェックは全員に行われるが、同時に軽度な身体症状であっても内科医による診察が一般的である。

5. 修正型 ECT

当院には、麻酔医の資格を持つ精神科医と外科医が常勤をしており、サイマトロンを用いたm-ECTを実施している。

6. 薬剤処方と検査オーダリングシステム

平成15年から処方ミスを少なくし、調剤や医事会計を円滑にするためにオーダリングシステムを導入してきた。今後、電子カルテの導入が必要である。

7. 病院機能評価の受審

平成19年3月には、当院は病院機能評価(ver.5)を得ている。このなかでは、病院倫理委員会や行動制限最小化委員会、医療安全委員会などがある。

退院促進のための活動

救急病棟の導入によって、退院促進の必要性がますます高まってきている。当院での退院促進活動の中心は以下の5点である。

1. 退院時ケアマネジメント

ケアマネジメントは、患者のニーズを把握する点では、きわめて重要な手法である。退院後の生活支援を行うためには、患者自身による支援プログラムの選択が必要になる。精神保健福祉士の援助によるケアマネジメントが必要であるが、残念ながら、急性期部分での実施率は10～20%にとどまっている。今後は、急性期・亜急性期での実施率の引き上げが必要であろう。

2. デイケア、デイナイトケア、ショートケア

退院後のデイケア利用は、再入院を防止するためには、きわめて有用である。しかしながら、デイケア通所だけでは1年間の再入院率は、35%前後にも及ぶ。ところが、ケアマネジメントを併用することで、再入院率は10%台にまで低下する。

3. 訪問看護チーム

現在、5名の訪問看護師が配置され、精神保健福祉士と連携をしながら訪問看護を実施している。訪問看護を受けている外来通院患者の数は次第に増加して、現在は189名にまで伸びている。訪問看護の範囲は原則として、病院から車で30分以内の範囲に限っているが、これを超える場合には、各地域の訪問看護ステーションに依頼するこ