

200935026A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 元一郎

平成22（2010）年 5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1) 研究計画書	
II. 分担研究報告	
1. カタトニアの治療アルゴリズムについて -----	31
大久保 善朗、落 裕美	
2. うつ病治療ガイドラインにおける電気けいれん療法の位置づけについての比較研究 ---	39
本橋 伸高	
3. 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・アルゴリズムの比較検討 --	45
渡邊 衡一郎	
4. 児童青年期統合失調症の薬物治療アルゴリズム -----	51
齊藤 卓弥	
5. 入院統合失調症患者の「やせ」についての現状に関する研究 -----	56
原 広一郎、秀野 武彦	
6. 医療法人財団厚生協会大泉病院、財団法人井之頭病院での実施状況並びに問題点-----	63
岸本 泰士郎、富田 悠介、平野 仁一	
7. うつ病のアルゴリズム研究の現況 -----	66
田 亮介	
8. 統合失調症患者の精神症状評価に関する評価者間信頼性の検証 -----	70
稲垣 中、竹内 啓善、富田 奈穂子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	77

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
総括研究報告書（平成 21 年度）

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。本研究の目的は、統合失調症とうつ病において、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検証することである。統合失調症薬物療法アルゴリズムの実施のために、まずアルゴリズムの作成と実行可能性の検討を行い、また、measurement-based care の実現のためのアルゴリズム研究専任のクリニカルコーディネーターの設定、および主治医と独立した評価者による臨床転帰評価の信頼性の検討を行った。ALGO 群と TAU 群との比較を行う多施設共同介入研究を実行する際には、まず、症例の導入に関する基本的ルールの明確化を行うこと、アルゴリズム運用のための基本的ルールを設定すること、さらに症例の背景データ・処方薬物療法・CGI や PANSS などの転帰情報・PANSS の改善率の入力・解析システムの開発を行い、そのデータをクリニカルコーディネーターに伝えるシステムの設定を行うこと、そして、クリニカルコーディネーターによるアルゴリズムの運用を管理する方法を明確化することが重要である。現在、これらが完成し、症例のエントリーが続けられている。今後、作成した薬物療法アルゴリズムを多施設でさらに適用し、ALGO 群と TAU 群の比較により、アルゴリズムの有効性を実証し、我が国の実情に即したアルゴリズムの確立・検証を行うことが重要である。

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
富田悠介	井之頭病院・医員
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。本研究では、統合失調症とうつ病に関してエビデンスに基づいた薬物療法アルゴリズムを作成し、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）の比較を行う多施設共同介入研究によって、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。これにより、我が国の実情に即した薬物療法アルゴリズムの確立・検証を行い、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。

本研究の特徴を以下に整理する。

① アルゴリズムの作成と実行可能性の検討：

統合失調症とうつ病に関して、現在までの薬物療法に関する世界的なエビデンスを網羅的に調査・分析し、その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する。そのアルゴリズムの実際の臨床場面での実行のために、その基本的運用ルールを作成した。

② measurement-based care の実現：

治療アルゴリズムの運用に際し、客観的評価点に基づいた治療の選択を行うため、精神症状評価尺度、社会機能、副作用、QOL などについての転帰評価尺度セットを作成した。そして、このアルゴリズム研究に専任のクリニカルコーディネーターを設定しアルゴリズムの運用を管理する。さらに、主に臨床心理士による、主治医と独立した評価者による転帰評価を行う。このために、評価者による臨床転帰評価の信頼性を検討し、これを向上させた。すなわち、客観的臨床指標の変化に応じて薬物療法における選択を行うというシステムに基づいて、アルゴリズム治療を行うことを可能にする。

③ 統合失調症における簡便な社会機能評価法の開発：

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。その評価表は、Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz)、と Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz) であり、その信頼性を確認した。この評価法において特筆すべきは、TIP-Sz と FACT-Sz は、PANSS と GAF を完成させるのに必要な時間の約 1/3-1/4 の時間で評価可能であったことである。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。

④ 多施設共同介入研究の実行：

ALGO 群と TAU 群との比較を行う多施設共同介入研究を実行する。研究の実行のためには、以下のことが必要である。まず、症例の導入に関する基本的ルールの明確化を行う。また、アルゴリズム運用のための基本的ルールを設定する。さらに、症例の背景データ・処方薬物療法・CGI や PANSS などの転帰情報・PANSS の改善率の入力・解析システムの開発を行い、そのデータをクリニカルコーディネーターに送信するシステムの設定を行う。そして、クリニカルコーディネーターによるアルゴリズムの運用を管理する方法を明確化する。また、研究実施時点から、データの統計的解析のための専門家を導入し、早期から

解析を実行する。

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

I 統合失調症に関する研究

① アルゴリズムの開発

開発した薬物療法アルゴリズムを、以下に示す。詳細は、資料 1 (研究計画書) を参照。

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, blonanserine, 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, blonanserine, 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 (1 2 mg まで) またはパーフェナジン (4 8 mg 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、向精神病薬による抗精神病薬増強、または電気痙攣療法。

② Measurement-based care

客観的臨床指標の変化に基づいた薬物の選択のためには、まず、転帰評価の妥当性および信頼性の確立が重要である。本年度は、14名の臨床心理士に特別の訓練を行い、primary measuresであるPANSSの信頼性を確立した（詳細は、稲垣分担研究報告を参照）。また、臨床心理士および医師によるその他の評価も問題なく実行できることを確認した。

③ 統合失調症における簡便な社会機能評価法による評価

TIP-SzとFACT-Szによる臨床的な評価が実行できることを確認した。

④ 多施設共同介入研究の実行

現在のところ、18例の統合失調症例が、同意の上登録され、薬物療法が開始され、追跡的な転帰評価が行われている。現在において、導入時のデータが解析されたケースは、13例（男性7例、女性6例）で、このうち、外来例6例、任意入院例2例、医療保護入院例4例、措置入院例1例である。平均年齢は40.9歳（±11.7；27-66）、平均発症年齢は33.3歳（±14.8；17-63）、平均罹患期間は101.7ヶ月（±94.9；0-248）、GAF得点は、46.8点（±17.7；21-70）、抗精神病薬CPZ換算一日総投与量は296.2mg（±200.5；50-700）、PANSS平均得点は101.8点（±24.9；61-152）である。

今回、導入基準と除外基準、そして、症例の導入に関する基本的ルールとアルゴリズム運用のための基本的ルールをより明確化したので、以下に記載する。詳細は、資料1を参照。

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）、外来ないしはデイケア通院例、入院例。外来・デイケア・入院例には、抗精神病薬多剤服用例が含まれ、この場合には、薬物療法の切り換え（スイッチング）が行われる。
- 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。
- 4) 本研究参加の本人同意が文書で得られる者。
- 5) 同意取得後、指定された期日に必要な治療および転帰測定のための諸検査が実施可能と判断できる者。
- 6) 導入時に主治医によりGlobal Assessment of Functioning(GAF)とClinical Global Impression

Scale - Schizophrenia Version (CGI-SCH)の重症度項目による評価を行い、GAFの点数が11-90点のケースおよびCGI-SCHの重症度得点が3点（軽度）以上6点（重度）以下のケースを導入する。また、重症度に関連して、導入前の精神科薬物使用量の基準を設け、抗精神病薬クロールプロマジン換算一日総投与量を150mg以上2000mg以下のケースを導入する。

7) ALGO群とTAU群へのケースの割り付けに関して、導入時において主治医によるGAF得点とCGI-SCH重症度得点を評価し、また、抗精神病薬CPZ換算一日総投与量を調べ、さらに登録されたケースの背景情報（性別、年齢、初回エピソードの発症時期、エピソードの回数、合併疾患）を調査し、ALGO群とTAU群のGAF得点とCGI-SCH重症度得点（精神症状の重症度）、抗精神病薬CPZ換算一日総投与量および患者背景情報が一致するように、その割り付けをクリニカルコーディネーターがコントロールする。

除外基準

本研究の目的から、本人もしくは研究実施責任者、研究分担者の判断により以下の条件いずれかに該当する者は、対象から除外する。

- 1) 寛解症例、すなわち、統合失調症の症状評価スケールであるPANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)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例。
- 2) 抗精神病薬多種大量療法（6ヶ月以上、クロー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、統合失調症の社会機能評価法Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (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例。
- 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、脳器質疾患などの重篤な合併症を認める症例。
- 5) パーソナリティ障害(DSM-IV)を合併する者。
- 6) 自殺の危険性が高いと判断される者。
- 7) 使用する薬剤に対して、アレルギーを有する者、もしくはその既往を有する者。
- 8) 同意が得られない症例。
- 9) 転帰測定のための諸検査・評価が実施不可能な例。

導入に関する基本的ルール

導入に関する基本的ルールは、以下のごとくである。

- 1) 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。
- 2) 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、Stage1 ないし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。
- 3) クリニカルコーディネーターは、登録されたケースの背景情報（性別、年齢、初回エピソードの発症時期、エピソードの回数、合併疾患）を調査し、ALGO群とTAU群の背景情報が一致するようにその割り付けをコントロールする。

付記：研究の交絡要因（結果に影響する可能性のある因子）としては、①研究導入時の精神症状の重症度や病態、②症状評価尺度に対する研究者の習熟度の差（secondary endpoint に関する主治医の評価）、③症状の変動に関与する薬物療法以外の要因（医師患者関係などの心理的要因、医療機関の性状や患者の socioeconomic status）などがある。

①研究導入時の精神症状の重症度や病態に関しては、導入時に主治医により Global Assessment of Functioning(GAF) と Clinical Global Impression Scale - Schizophrenia Version (CGI-SCH)の重症度項目による評価を行い、GAFの点数が11-90点のケースおよびCGI-SCHの重症度得点が3点（軽度）以上6点（重度）以下のケースを導入する。また、重症度に関連して、導入前の精神科薬物使用量の基準を設け、抗精神病薬クロールプロマジン換算一日総投与量を150mg以上2000mg以下のケースを導入する。ALOG群医師とTAU群医師への割り付けに関しても、selection biasが生じないように、GAF得点およびCGI-SCH重症度得点、抗精神病薬C P Z換算一日総投与量が一致するようにクリニカルコーディネーターが割り付けを行う。さらに、研究終了後の解析時に研究導入時（baseline）の重症度・病態による層別解析を行う。

②に関しては、ALOG群医師とTAU群医師との間で、性別、年齢、臨床経験年数、精神科経験年数という背景情報が一致するように抽出し、これをクリニカルコーディネーターがコントロールする。登録医師に関しては講習会を開催して症状評価についての信頼性を確保する。両群研究分担者間で評価方法、被験者からの feedbackなどを定期的に検証する会合を行い評価者間信頼度の標準化に努める。

③に関しては、まず、ALOG群医師とTAU群医師と

の間で、医療機関を一致させる。また、医師患者関係や社会的な要因に関しては、retrospectiveに、異なる施設・研究者から同等のbaselineを有する患者を抽出してALGO群、TAU群各々で比較検討することで調整ないし明細化する。

アルゴリズム運用のための基本的ルール

アルゴリズム運用のための基本的ルールを以下のように規定する。

- 1) 症例は抗精神病薬単剤ないしは（stage 3以後は）その他の薬剤による治療を受け、治療者と独立した評価者（訓練された臨床心理士）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) 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。
- 6) 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。
- 7) 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）。
- 8) 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で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。
- 9) 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。
- 10) 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。しかし、用量と使用期間を記載すること。
- 11) それぞれのステージで、他の補助薬は（抗パ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日以上となつてはいけない。
- 12) 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設定する（バルプロ酸およそ 125 ng/ml まで、リチウム 1.2 mEq/l まで）。

1 3) 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。

1 4) 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。

また、個人情報保持した上で、背景情報および転帰評価を入力し、一元的に管理できる PC ソフトを作成した。すなわち、症例の背景データ・処方薬物療法・CGI や PANSS などの転帰情報・PANSS の改善率の入力・解析システムの開発を行い、そのデータをクリニカルコーディネーターに送信するシステムを開発し、実行している。

II うつ病に関する研究

うつ病に対するアルゴリズムについては、再度、近年の動向に関して調査した。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・アルゴリズムを比較検討した結果では、軽症うつ病に対しては薬物療法というよりは、問題解決技法、運動、簡単な心理療法が推奨されることが多く、中等症例では一転して薬物療法が最初に推奨されるが、特に薬物のカテゴリーを指定していないものが多かった（渡邊分担研究報告参照）。また、諸外国の代表的なアルゴリズムを比較検討することにより、うつ病のアルゴリズム研究の現状と課題について検討した結果では、アルゴリズムは科学的なエビデンスを反映するだけではなく、その地域や国の好み・医療経済的な理由、優先順位やお決まりの手順もかなり反映していることがわかった（田分担研究報告参照）。さらに、うつ病治療ガイドラインにおける電気けいれん療法（ECT）の位置づけについての比較研究を行い、薬物療法が無効な場合に ECT が選択されるが、自殺の危険性が高い場合や拒食による栄養障害の場合など速やかな回復が求められる場合には最初から用いることが推奨されていることを確認し、また、重度うつ病や精神病性うつ病にもしばしば ECT が一次的な適応となる可能性があることも確認した（本橋分担研究報告参照）。なお、気分障害に伴うカタトニアでは、一般的なうつ病の治療とは異なり、ベンゾジアゼピンなどの薬剤と ECT が有効なことも確認した（大久保・落分担研究報告参照）。

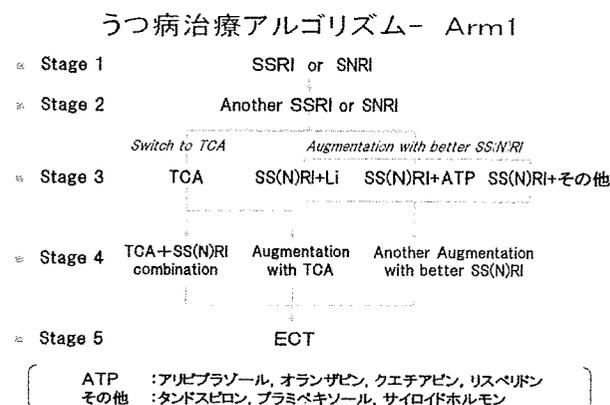
これらの結果から、うつ病に対する薬物治療アルゴリズムでは、対象を中等症うつ病に限定し、軽度うつ病と重度および精神病性うつ病を除外した。理由は、まず、軽症例では最初から薬物療法を選択しない立場や見解が多く認められるこ

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、精神病性うつ病やうつ病に伴うカタトニア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である。

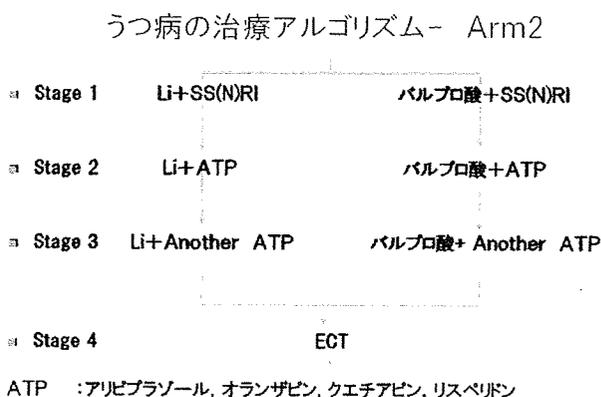
現在の JAPAN - D (The Japanese algorithm project of antipsychotics and antidepressants on net effectiveness -Depression version) を以下に示す。

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

Arm 1 : bipolarity (-)



Arm 2 : bipolarity (+)



本治療アルゴリズムの特徴としては、まず、うつ状態における bipolarity を勘案し、2つのタイプのアルゴリズムを作成したことである。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かどうかで、Arm を選択することになる。

- 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、過眠などを勘案してもよい。

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。

また、本治療アルゴリズムの特徴は、より早い段階で非定型抗精神病薬による増強療法を行うこと、そして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。

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 の開発とそれを用いた ALGO 群と TAU 群の比較介入研究の実施について述べた。統合失調症薬物療法アルゴリズムの実施のために、まずアルゴリズムの作成と実行可能性の検討を行い、また、measurement-based care の実現のためのアルゴリズム研究専任のクリニカルコーディネーターの設定、および主治医と独立した評価者による臨床転帰評価の信頼性の検討を行った。

統合失調症において、ALGO 群と TAU 群との比較を行う多施設共同介入研究を実行する際には、まず、症例の導入に関する基本的ルールの明確化を行うこと、アルゴリズム運用のための基本的ルールを設定すること、さらに、症例の背景データ・処方薬物療法・CGI や PANSS などの転帰情報・PANSS の改善率の入力・解析システムの開発を行い、そのデータをクリニカルコーディネーターに送信するシステムの設定を行うこと、そして、クリニカルコーディネーターによるアルゴリズムの運用を管理する方法を明確化することが重要である。現在、これらが完成し、症例のエントリーが続けられている。

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の現状を踏まえた上で、科学的データに基づいた薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化を行いたい。

F. 健康危険情報

特に問題なかった。

G. 研究発表

1. 著書

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

加藤元一郎：全般性注意とその障害について、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p2-11、中山書店、2009

船山道隆、加藤元一郎：方向性注意とその障害について、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p12-19、中山書店、2009

高畑圭輔、加藤元一郎：注意と意識、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p35-50、中山書店、2009

野崎昭子、加藤元一郎：統合失調症と前注意段階の障害、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p107-113、中山書店、2009

加藤元一郎：注意障害の臨床的評価法、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p184-189、中山書店、2009

加藤元一郎：脳画像検査、子どもの心の診療入門、斎藤万比古総編集、p186-193、中山書店、2009

坂村雄、加藤元一郎：知覚と認知（視覚失認について）、精神疾患と認知機能、編集総括山内俊雄、p62-66、新興医学出版社、2009

田淵肇、加藤元一郎：遂行機能と認知障害、精神疾患と認知機能、編集総括山内俊雄、p79-84、新興医学出版社、2009

坂村雄、加藤元一郎：知覚の評価（視覚認知に関する検査）、精神疾患と認知機能、編集総括山内俊雄、p152-156、新興医学出版社、2009

前田貴記、加藤元一郎、鹿島晴雄：統合失調症の認知機能障害研究—陽性症状の形成機構—、精神疾患と認知機能、編集総括山内俊雄、p187-194、新興医学出版社、2009

穴水幸子、加藤元一郎：認知リハビリテーション—総論、くすりに頼らない認知症治療 I、深津亮、斎藤正彦編著、p97-108、ワールドプランニング、2009

Mihoko Otake, Motoichiro Kato, Toshihisa Takagi and Hajime Asama: Coimagination Method: Communication Support System with Collected Images and Its Evaluation via Memory Task. in "Universal Access in Human-Computer Interaction" LNCS 5614, ed by C. Stephanidis, Springer, Berlin / Heidelberg, 2009, pp403-411.

2. 論文

Akira Uno, Taeko N. Wydell, Motoichiro Kato, Kanae Itoh, Fumihiko 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, Fumihiko Yasuno, Akihiro Takano, Akihiko Otsuka, Yoshiro Okubo, Haruo Kashima, and Tetsuya Suhara : Regional Dopamine Synthesis in Patients with Schizophrenia using L-[β - ^{11}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, 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* 112:149-152, 2009

Toshiyuki Kurihara, Motoichiro Kato, Robert Reverger, I Gusti Rai Tirta : Suicide rate in Bali, *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 63:701, 2009 (letter)

Ryosuke Arakawa, Tetsuya Ichimiya, Hiroshi Ito, Akihiro Takano, Masaki Okumura, Hidehiko Takahashi, Harumasa Takano, Fumihiko Yasuno, Motoichiro Kato, Yoshiro Okubo, Tetsuya Suhara: Increase in thalamic binding of [^{11}C] PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. *Journal of Psychiatric Research* 43:1219-1223, 2009

穴水幸子、吉岡文、三村将、船山道隆、高畑圭輔、鶴田薫、山田裕子、加藤元一郎：「ワープロ入力」認知リハビリテーション—脳血管障害後の適応障害が改善した1例—、認知リハビリテーション 14:41-50, 2009

宮崎晶子、森 俊樹、加藤元一郎：脳梁損傷および左前頭葉内側面損傷により左手の拮抗失行と右手の間欠性運動開始困難を呈した1例 — 認知リハビリテーション的アプローチの試み、認知リハビリテーション 14:51-57, 2009

Masaru Mimura, Motoichiro Kato, Haruo Kashim : Neuro-Behcet ' s disease presenting with amnesia and frontal dysfunction. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 111:889-892, 2009

Toshiyuki Kurihara, Motoichiro Kato, Robert Reverger, I Gusti Rai Tirta : Risk factors for suicide in Bali: a psychological autopsy study. BMC Public Health 2009, 9:327 doi:10.1186/1471-2458-9-327

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Sassa Takeshi, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Functional Deficits in the Extrastriate Body Area During Observation of Sports-Related Actions in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin (in press)

Satoshi Umeda, Masaru Mimura, Motoichiro Kato: Acquired personality traits of autism following the damage to the medial prefrontal cortex. Social Neuroscience, 2009 (in press)

Masaru Mimura, Fumiko Hoeft, Motoichiro Kato, Nobuhisa Kobayashi, Kristen Sheau, Debra Mills, Albert Galaburda, Julie Korenberg, Ursula Bellugi, Allan L. Reiss : Orbitofrontal activation and hypersociability in Williams Syndrome. Journal of Neurodevelopmental Disorders (in press)

Daisuke Fujisawa, Sunre Park, Rieko Kimura, Ikuko Suyama, Mari Takeuchi, Saori Hashiguchi, Joichiro Shirahase, Motoichiro Kato, Junzo Takeda, Haruo Kashima: Unmet Supportive Needs of Cancer Patients in an Acute-care Hospital in Japan - a census study. Supportive Care in Cancer, 2009 (in press)

Hidehiko Takahashi, Harumasa Takano, Tatsui Otsuka, Fumitoshi Kodaka, Yoshiyuki Hirano, Ryosuke Arakawa, Hideyuki Kikyo, Yoshiro Okubo, Motoichiro Kato, Takayuki Obata, Hiroshi Ito, and Tetsuya Suhara: Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human. The Journal of Neuroscience (in press)

森山泰、村松太郎、加藤元一郎、三村將、鹿島晴雄：視覚変容は、抗精神病薬の副作用でも生じる、精神医学 51(8):785-788, 2009

森山泰、村松太郎、加藤元一郎、三村將、鹿島晴雄：共感覚に気分変調を合併した一例、精神医学 51(9):889-892, 2009

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

栗原稔之、加藤元一郎：バリ島の統合失調症の長期転帰、臨床精神病理 30:40-46, 2009

穴水幸子、加藤元一郎：高次脳機能障害とは—注意と記憶にかかわる障害—、ブレインナーシング 25 (4) : 422-427, 2009

大武美保子、加藤元一郎：年をとると時間の経つのが速く感じられるのは何故か (老人の時間認知について) 、 Clinical Neuroscience 27(5):587,2009

加藤元一郎：インターネット・アディクションと嗜癖概念、日本アルコール精神医学雑誌 16:1-3, 2009

加藤隆、加藤元一郎：衝動性の神経心理学、分子精神医学 9:311-315, 2009

加藤元一郎：広汎性発達障害と脳科学、そだちの科学 13:44-49, 2009

穴水幸子、加藤元一郎：遂行機能障害の特徴とその評価法、老年精神医学雑誌 20 : 1133-1138, 2009

秋山知子、加藤元一郎：社会認知障害とは何を指しているのですか。Modern Physician 30:197-199, 2010

3.学会報告

福永篤志、加藤元一郎、堀口 崇、田淵 肇、寺澤悠理、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、大谷光弘、服部光男、水上公宏、河瀬 斌：高次脳機能検査と白質病変・海馬傍回の萎縮度との関連性 第18回 日本脳ドック学会総会、東京、平成21年6月4日、5日

二宮 朗、高畑 圭輔、加藤 隆、加藤 元一郎、鹿島 晴雄：アルコール離脱期に非痙攣性てんかん重積を呈した一症例 第21回日本アルコール精神医学会、2009年9月7日・8日、横浜 日本アルコール・薬物医学会雑誌 44(4), 278-279, 2009

岡 瑞紀、藤澤 大介、添田 英津子、山田 康、

加藤 元一郎、鹿島 晴雄：
アルコール性肝障害に対し、肝移植術を施行した
5例
第21回日本アルコール精神医学会、2009年9月
7日・8日、横浜
日本アルコール・薬物医学会雑誌 44(4), 280-281,
2009

森山 泰、村松 太郎、加藤 元一郎、鹿島 晴
雄：
アルコール依存症における軽度の認知機能障害
について
第21回日本アルコール精神医学会、2009年9月
7日・8日、横浜
日本アルコール・薬物医学会雑誌 44(4), 284-285,
2009

船山 道隆、加藤 元一郎：
Forced following other people
第33回日本神経心理学学会総会 2009年9月24・
25日、東京
第33回日本神経心理学学会総会プログラム予稿集、
73

船山 道隆、三村 将、加藤 元一郎：
能動的なカテゴリー化が困難となった左前頭葉
損傷の1例
第33回日本神経心理学学会総会 2009年9月24・
25日、東京
第33回日本神経心理学学会総会プログラム予稿集、
73

是木 明宏、高畑 圭輔、田渕 肇、加藤 元一
郎：
右被殻出血後に躁状態を来した一例
第33回日本神経心理学学会総会 2009年9月24・
25日、東京
第33回日本神経心理学学会総会プログラム予稿集、
75

野崎 昭子、船山 道隆、田渕 肇、三村 将、
村松 太郎、加藤 元一郎：
連合型視覚失認および失読を合併した統合失調
症の1例
第33回日本神経心理学学会総会 2009年9月24・
25日、東京
第33回日本神経心理学学会総会プログラム予稿集、
86

寺澤 悠理、梅田 聡、斎藤 文恵、秋山 知子、
加藤 元一郎、鹿島 晴雄：
右島皮質損傷によって表情判断・感情強度評定の
低下を示した症例
第33回日本神経心理学学会総会 2009年9月24・

25日、東京
第33回日本神経心理学学会総会プログラム予稿集、
93

秋山 知子、仲地 良子、森山 泰、加藤 元一
郎、鹿島 晴雄：
慢性期統合失調症における表情認知障害
第33回日本神経心理学学会総会 2009年9月24・
25日、東京
第33回日本神経心理学学会総会プログラム予稿集、
94

森山 泰、村松 太郎、加藤 元一郎、三村 将、
鹿島 晴雄：
共感覚に気分変調症を合併した1例
第33回日本神経心理学学会総会 2009年9月24・
25日、東京
第33回日本神経心理学学会総会プログラム予稿集、
118

穴水 幸子、加藤 元一郎、三村 将、船山 道
隆、永山 正雄、藤森 秀子：
アントン症状を示した1例の作話の特徴
第33回日本高次脳機能障害学会学術総会 2009
年10月29・30日、札幌
第33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、112

加藤 隆、加藤 元一郎、斎藤 文恵、鹿島 晴
雄：
発達性相貌失認における顔認知早期プロセス
-MEGを用いた検討
第33回日本高次脳機能障害学会学術総会 2009
年10月29・30日、札幌
第33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、114

小西 海香、斎藤 文恵、加藤 元一郎、鹿島 晴
雄、Brain Function Test 委員会：
CASによる意欲評価スケールとCAT注意検査結
果との関連について
第33回日本高次脳機能障害学会学術総会 2009
年10月29・30日、札幌
第33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、157

福永 篤志、加藤 元一郎、田渕 肇、寺澤 悠
理、梅田 聡、服部 光男：
高次脳機能と大脳白質病変・海馬傍回の萎縮度と
の関係
第33回日本高次脳機能障害学会学術総会 2009
年10月29・30日、札幌
第33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、221

高畑 圭輔、加藤 元一郎、齋藤 文恵、鹿島 晴雄：

前頭側頭部の萎縮とともに数量認知課題において高い成績を示した2例

第33回日本高次脳機能障害学会学術総会 2009年10月29・30日、札幌

第33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、177

橘 とも子、橘 秀昭、加藤 元一郎：

1か月の意識消失を伴う外傷性脳挫傷受傷後30年経過した潜在的高次脳機能障害の一例について

第33回日本高次脳機能障害学会学術総会 2009年10月29・30日、札幌

第33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、181

先崎 章、枝久保 達夫、稲村 稔、三村 將、加藤 元一郎、鹿島 晴雄：

Mild traumatic brain injuryが疑われる一例

第33回日本高次脳機能障害学会学術総会 2009年10月29・30日、札幌

第33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、186

酒井 浩、加藤 元一郎、種村 留美：

PASATの難易度と脳賦活部位の変化 -fMRIを用いた検討-

第33回日本高次脳機能障害学会学術総会 2009年10月29・30日、札幌

第33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、192

齋藤 文恵、穴水 幸子、加藤 元一郎：脳炎後に重度の記憶障害を呈した症例の回復過程、

第16回認知リハビリテーション研究会 2009年12月19日、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

資料 1

統合失調症における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

研究計画書

慶應義塾大学医学部精神神経科

加藤元一郎

1. 研究の目的

本邦における精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化を目的とする。すなわち、統合失調症に関する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、そのアルゴリズムを多施設の臨床場面で適用し、アルゴリズムによる治療群（ALGO 群：ALGO rithm-guided treatment）と従来治療による治療群（TAU 群：Treatment As Usual）の比較を行う介入研究によって治療アルゴリズムの有効性を検討することを目的とする。

2. 研究の背景

近年の EBM (Evidence-Based Medicine) に基づく医療の潮流のなか、精神疾患に対する治療法においても、その標準化が全世界的に進んできている。しかし一方、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。すなわち、本邦における精神科薬剤の多剤ないしは大量処方のレベルは、欧米のみならず、アジア諸国においても最多最大のレベルであり、治療効率、多剤療法による副作用などの問題および医療経済的な問題を含めて極めて大きな問題である。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、医師のパターナリズムと治療ガイドラインの欠如・不遵守・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 群）と従来型の経験論的治療による治療群（TAU 群：）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ほとんど存在しない。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早急に必要である。

以上より、本研究では、わが国の多剤大量処方の現状を踏まえた上で、科学的データと精神医学的エビデンスに基づいて作成された統合失調症に対する薬物療法アルゴリズムを作成し、その最適化と均てん化をはかる。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いて行われる (measurement-based care)。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。

我々は、これまでに、統合失調症とうつ病に関して、本邦および諸外国における臨床エビデンスに基づいた精神科薬物療法アルゴリズムを作成した。すなわち、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)である。そして、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 (良好な信頼性が得られている)。本研究では、統合失調症について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 (TAU 群) に対するアルゴリズム治療 (ALGO 群) の有効性を検討する。有効性の検討には、精神症状評価尺度、社会機能、QOL、薬物アドヒレンス、有害作用 (副作用)、認知機能などについての評価尺度を用いた評価を行い、その改善度ないしは変化を比較検討する。また、ALGO 群では、その客観的評価点に基づいて治療の選択 (measurement-based care) を行うことが特徴である。

なお、本研究は、厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業、平成 20 年度 - 平成 22 年度) 「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) の共同研究として行う。

3. 対象

研究実施責任者および研究分担者が所属する、以下の施設の精神科病棟・外来及び施設関連のクリニック (慶應義塾大学病院、日本医科大学病院、山梨大学医学部附属病院、久留米ヶ丘病院、浅井病院精神科、井之頭病院、大泉病院、駒木野病院の病棟、外来とその施設関連のクリニック) に、通院中もしくは入院中で、統合失調症と診断されたケースで、20歳以上65歳未満であり、以下の導入選択基準を満たし、除外診断に該当せず、本研究の趣旨を理解し文書による同意が得られ、さらに、本研究の対象として適切であると研究実施責任者、研究分担者が選定した者を対象とする。

対象の選択と除外に関しては、次のような基準を設ける。

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)、外来ないしはデイケア通院例、入院例。外来・デイケア・入院例には、抗精神病薬多剤服用例が含まれ、この場合には、薬物療法の切り換え (スイッチング) が行われる。
- 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。
- 4) 本研究参加の本人同意が文書で得られる者。
- 5) 同意取得後、指定された期日に必要な治療および転帰測定のための諸検査が実施可能

と判断できる者。

6) 導入時に主治医により Global Assessment of Functioning(GAF)と Clinical Global Impression Scale - Schizophrenia Version (CGI-SCH)の重症度項目による評価を行い、GAFの点数が11-90点のケースおよびCGI-SCHの重症度得点が3点(軽度)以上6点(重度)以下のケースを導入する。また、重症度に関連して、導入前の精神科薬物使用量の基準を設け、抗精神病薬クロールプロマジン換算一日総投与量を150mg以上2000mg以下のケースを導入する。

7) ALGO群とTAU群へのケースの割り付けに関して、導入時において主治医によるGAF得点とCGI-SCH重症度得点を評価し、また、抗精神病薬C P Z換算一日総投与量を調べ、さらに登録されたケースの背景情報(性別、年齢、初回エピソードの発症時期、エピソードの回数、合併疾患)を調査し、ALGO群とTAU群のGAF得点とCGI-SCH重症度得点(精神症状の重症度)、抗精神病薬C P Z換算一日総投与量および患者背景情報が一致するように、その割り付けをクリニカルコーディネーターがコントロールする。

除外基準

本研究の目的から、本人もしくは研究実施責任者、研究分担者の判断により以下の条件いずれかに該当する者は、対象から除外する。

- 1) 寛解症例、すなわち、統合失調症の症状評価スケールであるPANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)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例。
- 2) 抗精神病薬多種大量療法(6ヶ月以上、クロー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、統合失調症の社会機能評価法Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia(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例。
- 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、脳器質疾患などの重篤な合併症を認める症例。
- 5) パーソナリティ障害(DSM-IV)を合併する者。
- 6) 自殺の危険性が高いと判断される者。
- 7) 使用する薬剤に対して、アレルギーを有する者、もしくはその既往を有する者。
- 8) 同意が得られない症例。
- 9) 転帰測定のための諸検査・評価が実施不可能な例。

4. 同意

本研究への協力の承諾および人権保護、プライバシー保護について、以下の事項を遵守し、診療担当医師が別紙説明文書を用いて説明し、検査への協力を同意された場合に同意書に署名していただく。

(1) 研究内容の説明

本研究への参加に協力していただける成人に対し、本研究の内容を研究依頼の説明文書(添付資料「研究に参加していただく方へ」)を用いて十分に説明する。

(2) 研究参加同意書

本研究の内容を理解した成人に対し、本研究参加について、本人の自由意志による同意を文書(添付資料「研究協力の同意書」)にて得る。

(3) 研究参加同意撤回書

同意取得後、被験者の自由意志により本研究への参加を取りやめる場合は、同意撤回書(添付資料「研究協力の同意撤回書」)の提出により、同意が取り消されるものとする。なお、参加期間中の罹病などにより、本研究実施責任者、研究分担者が、本研究の続行が被験者の健康上好ましくないなどと判断した場合には、その旨を説明し、同意撤回書を入手する。

(4) プライバシーの保護

本研究においては、被験者毎に症例番号を付与し、匿名化を行う。また、選択/除外基準の確認の情報を一部に含む問診/診察記録、転帰評価、その他の検査データについては、当該症例番号で管理し、被験者個々のプライバシーの保護に努める。これらの資料は、施設の規則に従い研究実施責任者が管理し、当該資料へのアクセスは、症例番号に基づき行う。

5. 研究方法

本研究の手順および概要を以下に示す。

- (1) 研究実施責任者、研究分担者および後述する研究参加医師は、本研究への参加を志願する対象者に対し、本研究の内容を文書「研究に参加していただく方へ(添付資料)」を用いて十分に説明し、本人の自由意志による同意を文書「研究協力の同意書(添付

資料)にて得る。

- (2) 研究実施責任者、研究分担者、ないしは研究参加医師は同意の得られた志願者に対し、同意取得後3ヶ月以内に、以下の①か②を行う。
- ① 下記に示した薬物療法アルゴリズムを運用する (ALGO 群)。
 - ② 薬物療法アルゴリズムを適応せず、本邦で従来から行われている、いわゆる通常薬物治療を行う (TAU 群)。
- なお、両群ともに、標準的な通院精神療法の併用は可能とするが、定型化された精神療法 (認知行動療法、対人関係療法など) は併用しないものとする。
- (3) ①の ALGO 群の治療アルゴリズムの運用については、その均てん化を実現するために、精神症状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。また、研究の実施と薬物療法アルゴリズム運用のためにクリニカルコーディネーターを設定し、症例の ALGO 群と TAU 群への割り付け、医師によるアルゴリズムの運用、および症状および転帰評価の施行を厳密に管理する。症状および転帰評価については、研究実施責任者、研究分担者および後述する研究参加医師以外に、これらと独立した (ケースが ALGO 群ないしは TAU 群のどちらに属するかについてブラインドである) 臨床心理士による転帰評価、すなわち、PANSS などの精神症状評価尺度、社会機能、QOL、薬物アドヒレンス、有害作用 (副作用)、認知機能などの評価が行われる。ALGO 群では、これらの情報がクリニカルコーディネーターを通じて、アルゴリズムの客観的運用の指標として主治医にフィードバックされ、measurement-based care が実行される。TAU 群では、このフィードバック情報はなく、また、薬物治療アルゴリズムもなく、症状および転帰評価のみが行われる。治療アルゴリズムの有効性の検討のために、研究実施責任者、研究分担者、ないしは研究参加医師の臨床評価、およびこれらの医師と独立した臨床心理士により評価された精神症状評価尺度、社会機能、QOL、薬物アドヒレンス、有害作用 (副作用)、認知機能などの改善度ないしは変化が ALGO 群と TAU 群とで比較検討される。
- (4) ②の TAU 群については、アルゴリズムの運用は行わず、従来の経験論的治療を行う。評価については、ALGO 群と同様に、上記の医師および臨床心理士による精神症状評価尺度、社会機能、QOL、薬物アドヒレンス、有害作用 (副作用)、認知機能などについての評価尺度を用いた評価を行う。
- (5) 各研究医療機関において、研究実施責任者、研究分担者、およびクリニカルコーディネーターは、薬物療法アルゴリズムを使用して治療を行う研究分担医師ないしは

参加医師 (ALOG 群) と、従来型の経験に基づく薬物療法を行う参加医師 (TAU 群) との背景情報が一致するように抽出する。参加医師の背景情報としては、性別、年齢、臨床経験年数、精神科経験年数を指標とする。さらに、クリニカルコーディネーターは、各医療機関において、登録された症例を無作為に TAU 担当医師および ALGO 担当医師に割り当て、初回時およびその後 1 カ月おきに、調査項目についての評価を行う。なお、TAU 群参加医師は、本臨床研究の目的、意義を理解していただき参加に同意していただいた医師もしくは医療機関で、従来型の経験に基づく薬物療法を継続するものである (薬物療法アルゴリズムについては、未知とする)。なお、途中で本臨床研究への参加の同意を撤回した症例については解析に含めない。しかし、何らかの理由による治療中断症例に関しては、最終受診データをもって解析に組み込むとともに、治療中断群として別途解析をおこなう。

- (6) 協力者の利益と危険性に関しては、以下のごとくである。まず、被験者の利益としては、研究の参加に対して、一回の症状および転帰評価 (採血などを含む) に対して、謝礼 1000 円が支払われる。本研究では、統合失調症における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が行われ、この研究結果は、本邦の統合失調症例の今後の薬物療法の改善に大きく貢献することが可能である。しかし、今回の研究結果そのものは、被験者の病態把握や治療に直接寄与するものではない。ただし、通常診察に比べてより詳細な評価を行うことにより、より明確な病態把握が可能になり、より有効な治療につながる場合があるという点では、直接的な利益になる場合がある。また、評価結果により顕著な病態や新たな疾病が判明した場合は、被験者に情報を提供し、適切な治療を行うとともに、必要な場合は医療機関の紹介等をおこなう。

次に危険性については、診察問診や転帰評価は、約一時間 (より詳細な評価を行う場合でも二時間) で可能なものであり、通常の臨床でひろく行われているものであり、特に危険性はない。また、薬物療法の結果として、万が一にも、重篤な副作用が発現した場合、また検査により新たな疾病が判明し研究遂行が困難と判明した場合は、専門医が直ちに対処し、被験者に情報を提供し、適切な医療機関の紹介等を行う。本研究で行われる精神科薬物治療については、ALGO 群および TAU 群いずれにおいても、後述するバルプロ酸ナトリウムと炭酸リチウム以外は、日本で正式に認可された薬剤を、保険診療の範囲内で使用するものであり、通常の診療における不利益および危険性と差異は無いものと考えられる。また、本研究は、十分な同意責任能力がある統合失調症の患者を対象として、正式に認可された薬剤を使用する治療研究であるが、ALGO 群においては併用薬剤の制限が被験者の不利益となる可能性がある。むしろ、本研究の目的は、この精神科薬物の多剤併用を含めた併用療法の不利益を明らかにすることではあるが、上記問題点を本人に文章で説明し、同意