

201224076A (別冊あり)

厚生労働科学研究費補助金
(障害者対策総合研究事業)

精神科救急医療における適切な治療法とその有効性等の
評価に関する研究
(H23-精神-一般-008)

平成 24 年度
総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤弘人

平成 25 (2013) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
(障害者対策総合研究事業)

精神科救急医療における適切な治療法とその有効性等の
評価に関する研究
(H23-精神-一般-008)

平成 24 年度
総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤弘人 (国立精神・神経医療研究センター)
研究分担者 八田耕太郎 (順天堂大学医学部附属練馬病院)
杉山直也 (公益財団法人復康会沼津中央病院)
奥村泰之 (国立精神・神経医療研究センター)

目 次

I. 総括研究報告

- 精神科救急医療における適切な治療法とその有効性等の評価に関する
研究……………1
伊藤 弘人 (国立精神・神経医療研究センター)

II. 分担・協力研究報告

1. 精神病性障害急性期薬物療法に関する精神科救急医療現場の多施設共同ラ
ンダム化臨床試験……………11
八田 耕太郎 (順天堂大学医学部附属練馬病院)
2. 行動制限最小化に関する研究の中間経過報告……………25
杉山 直也 (公益財団法人復康会沼津中央病院)
3. 隔離室入室期間の人的資源投入量の検討：コストおよび行動制限最小化に
関する一考察……………39
泉田 信行 (国立社会保障・人口問題研究所)
4. 米国における行動制限最小化研修および病院見学報告……………49
石井 美緒 (横浜市立大学精神医学教室)
5. 統合失調症初回入院患者における意思決定共有モデルの治療満足度への有
効性—無作為化比較試験—……………59
奥村 泰之 (国立精神・神経医療研究センター)

III. 研究成果の刊行に関する一覧……………63

I. 総括研究報告書

精神科救急医療における適切な治療法とその有効性等
の評価に関する研究

研究代表者 伊藤 弘人

精神科救急医療における適切な治療法と その有効性等の評価に関する研究

研究代表者 伊藤 弘人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 社会精神保健研究部 部長

研究要旨：本研究の目的は、わが国の精神科救急医療における最適な治療のあり方に関する研究を実施し、精神科救急医療における薬物療法と行動制限に関する診療ガイドライン等に反映させることである。薬物療法、行動制限、強制治療に関する3つの研究分担班を構成し、研究を進めている。研究1：精神病性障害急性期薬物療法に関する精神科救急医療現場の多施設共同ランダム化臨床試験（八田研究分担者；研究1）では、抗精神病薬早期治療反応不良例に対する方略を検証することを目的としている。具体的には、国際的に医薬品添付文書の上限を超え抗精神病薬使用が増加する中、臨床疑問1：「オランザピン（OLZ）やリスペリドン（RIS）の高用量は有効か」（平成23年度）、および臨床疑問2：「抗精神病薬の切替えと併用のどちらが有効か」（平成24年度）に関する研究が進められている。研究2：行動制限最小化のためのモニタリング等を用いた有効手法の検証と普及手段の確立（杉山研究分担者）では、臨床指標を活用して各最小化手法による介入効果を検証し、わが国の臨床現場における有効な手法の確立を目指している。具体的には、行動制限最小化に関する必要知識を効果的に学習できる標準的な機会である「研修パッケージの開発」（平成23年度）、行動制限施行量に最も影響するといわれる人的資源の投入量との関連を独自のインタビュー方式で調査した「人的資源投入量に関する研究」、さらには海外で成果を上げている行動制限最小化手法であるコア戦略が実際わが国の臨床現場でどのように有効であるかについて検証する「介入研究（行動制限最小化に関する研究）」を実施している（平成23、24年度）。また、介入方法の原案であるコア戦略について具体的な詳細を把握するため、米国の全米州精神保健局長協議会（NASMHPD）が行う研修に研究員が参加した（平成24年度）。研究3：精神科救急における強制治療に関する研究（奥村研究分担者）では、統合失調症初回入院患者における意思決定共有モデルの治療満足度への有効性を無作為比較試験により検討するため、平成24年度より開始され、文献展望と研究計画の立案が行われた。

研究方法：研究1：研究デザインは、多施設共同評価者盲検ランダム化臨床試験（RCT）である。精神科救急学会所属の精神科救急入院料病棟14病院を実施機関とし、精神科救急入院する統合失調症 統合失調症様障害、統合失調感情障害の患者（DSM-IV-TR 295.xx）を対象とした。当該施設の倫理委員会で承認を受け、インフォームドコンセント（IC）を得て実施した。臨床疑問1に対しては、平成23年6月から症例登録を開始し、RISまたはOLZにランダム割付して、薬剤の上限をそれぞれRIS12mg、OLZ40mgに設定し、治療中止に至るまでの日数をエンドポイントとして8週間観察した。臨床疑問2に対しては、平成24年5月から症例登録を開始して実施継続中である。入院時、RISまたはOLZを投与開始し、2週後に反応良好例（CGI<3）に関してはそのまま継続した。一方、反応不良例（CGI>4）に関しては切替えあるいは併用のランダム割付けをしてさらに10週間観察した。研究2：今年度は3部から構成される。パート①「行動制限最小化に関する研究の中間経過報告」では、日本精神科看護技術協会の協力を得て、同協会が定める行動制限最小化認定看護師らが所属する共同研究機関において、米国で成果を上げている行動制限最小化手法をわが国の臨床環境にて実施可能な介入手法として提示し、各病棟（以下、介入病棟）で実践した。例えば、介入中および介入前後の行動制限施行量、スタッフおよび退棟患者の認識調査を行い、

各介入方法の有効性を検証する。7つの調査票を用い、現在介入および調査が遂行している。今年度は中間経過として参加共同研究機関の介入前における施設特性、介入病棟特性、および施行量を調査した。パート②「隔離室入室期間の人的資源投入量に関する調査」では、国内11精神科病院の急性期病棟医療チーム（医師・看護師・PSW）を対象とし、想定事例を提示し、インタビュー形式でケアの内容や時間の聞き取りを実施した。パート③「米国における行動制限最小化研修および病院見学報告」では、米国マサチューセッツ州において開催されたコア戦略の概念を踏まえた研修に参加、および病院見学を通して米国における行動制限最小化の取り組みを学んだ。

研究3：今年度は、文献展望と研究計画の立案を行い、25年度は精神科救急入院料病棟に入院した患者の中から、精神入院が初回の症例に対して、中央登録方式により介入群と通常診療群に割り付けを行うことを予定している。

結果および考察：研究1：高用量可としても、OLZ (n=22) と RIS (n=20) との間に治療中止に至る時間の差は認められなかった（臨床疑問1）。ただし、症例数が統計学的パワー未満であったため結論的でない。注目すべき点は、OLZの通常量への早期反応不良例において、高用量投与に移行した5例の20mg投与時点での血清濃度は、既に有効濃度の20ng/mLを超えていたことである。この所見は、抗精神病薬への早期治療反応不良が薬物動態の問題でないことを示している。平成24年10月末時点で登録症例は80例であり、必要症例数の半数のペースであったことから、登録期間を延長して実施を継続している（臨床疑問2）。観察期間が終了している40例の中間解析において、RISに対する早期反応不良のためOLZ切替えに割付けられた群のPANSS総点改善率は11.3%[SD14.2]で、OLZ併用に割付けられた群（30.6%[26.5]）が優る傾向（P=0.091）が認められた。

研究2：パート①では、共同研究機関25施設、40介入病棟が参加意思を表明した。介入方法ごとのエントリー状況において選択された介入手法にばらつきが見られた。2012年10月31日時点で当初の計画より想定数を超える21施設、31介入病棟より、介入前調査の施設特性および介入病棟特性、隔離・身体拘束施行量の回答を得た。介入前調査において、介入病棟の病棟種別による施行量の違いや病棟種別ごとの特性を把握できた。パート②では、非都市型病院で隔離日数が2.5日長く、1日目の直接ケア投入量が有意に多かった。また、1日目の直接ケア時間と隔離日数に有意な負の相関が認められた。全ての病院で直接ケア時間を増やす部分があり、そのうち5つの病院が3～6日間の隔離日数の減少が可能と答えた。理想的なケア時間の投入は、ほぼすべての病院で収支を悪化させる結果が見られ、最適なケア提供のためには合理的な診療報酬の設定が必要であることが示唆される。パート③では、2012年10月に2日間で研修が開催され、講義、コア戦略の導入によって行動制限使用削減に成功した事例の紹介、パネルディスカッションなど中心に行われた。また、研修後にWorcester Recovery Center & Hospital および Brigham and Women's Faulkner Hospital への病院見学が実施された。当研修および病院見学を通じて、取り組みやすいコア戦略からはじめることが行動制限最小化への第一歩ということを学び得た。

研究3：文献展望と研究計画の立案が行われた。意思決定共有モデルは、治療満足度の向上に寄与し、結果として、治療アドヒアランスの向上や再入院率の低下に寄与することが期待できる。

まとめ：本研究は、薬物療法や行動制限の最適化に必要な診療報酬等の施策等の提示が可能となる。とりわけ、精神科救急医療ガイドライン改定版（2014年版）を作成するためのエビデンスおよび現実的かつ良質で合理的な治療について実際の臨床現場へ反映できる他、学術団体が行う普及等により、全国的な医療の質の向上に資することが期待できる。

研究分担者氏名 所属施設名及び職名
(五十音順)

奥村泰之 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 社会精神保健
研究部

杉山直也 公益財団法人復康会沼津中央病院
院長

八田耕太郎 順天堂大学医学部附属練馬病院
准教授

研究協力者氏名 所属施設名及び職名
(五十音順)

足立健一 宮城県立精神医療センター

阿部貴之 千葉県精神科医療センター

石井美緒 横浜市立大学医学部大学院
医学研究科精神医学教室 博士課程

石井竜介 茨城県立こころの医療センター

泉田信行 国立社会保障・人口問題研究所
社会保障応用分析研究部第1室
室長

板橋ひろみ 財団法人竹田総合病院こころの医療
センター

伊藤 新 薫風会山田病院

伊藤幸治 医療法人十全会十全第二病院

榎戸美佐子 福井県立病院こころの医療センター

大舘太郎 群馬県立精神医療センター

大谷須美子 財団法人信貴山病院ハートランドし
ぎさん病院 看護部 副部長

大友伸子 宮城県立精神医療センター

大屋真奈美 医療法人根岸会足利富士見台病院
看護師長

奥村 清 高知県立あき総合病院
副看護長心得

奥村正紀 東京都保健医療公社豊島病院

小野寺健治 八戸赤十字病院精神科

糟谷将隆 東京武蔵野病院

片山成仁 成仁病院

賀山道広 山口県立こころの医療センター
主任

川久保憲一郎 長崎県精神医療センター
看護師長

川畑俊貴 京都府立洛南病

久我弘典 国立病院機構肥前精神医療センター

小林貴子 静岡県立こころの医療センター
看護師長

佐藤真希子 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 社会精神保健
研究部

佐藤 亮 山形県立鶴岡病院

澤 温 さわ病院 院長

末安民生 天理医療大学医療学部看護学科
教授

杉田百合子 医療法人好生会三方原病院
看護部長

杉本正一 医療法人財団北林厚生会五条山病院

竹林 宏 埼玉県立精神医療センター

豊見山泰史 国立病院機構肥前精神医療センター

直江寿一郎 旭川圭泉会病院

中瀬玲子 三重県立こころの医療センター

中西清晃 石川県立高松病院

中村真人 成増厚生病院

中村 満 東京都保健医療公社豊島病院

中山 聡 岩手県立南光病院 主任

新田恵美子 社会医療法人加納岩日下部記念病院
看護課長

野田寿恵 公益財団法人復康会沼津中央病院,
国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 社会精神保健
研究部 客員研究員

則村 良 医療法人財団青溪会駒木野病院
看護科長

橋本喜次郎 国立病院機構肥前精神医療センター

畑 和也 ほくとクリニック病院

早川幸男 日本精神科看護技術協会 専務理事

服部朝代 岡山県精神科医療センター

平田豊明 静岡県立こころの医療センター,
千葉県精神科医療センター
センター長

伏田善祐 滋賀県立精神医療センター 副看護
師長

藤田 潔 桶狭間病院藤田こころケアセンター

藤原直隆 同仁会谷口病院 主任

松浦好徳 山梨県立北病院 看護師長

三澤史斉 山梨県立北病院

三宅美智 天理医療大学医療学部看護学科
助教

森川文淑 旭川圭泉会病院

安田みえ子 医療法人積愛会横浜舞岡病院 師長

山下 徹 山梨県立北病院

鎗内希美子 医療法人以和貴会金岡中央病院
主任

湯田文彦 医療法人昨雲会飯塚病院 看護師長

A. 研究目的

向精神薬の処方や行動制限の在り方に関する国民の関心は高い。本研究は、わが国の精神科救急医療における最適な治療のあり方に関する研究を実施し、精神科救急医療における薬物療法と行動制限に関する診療ガイドライン等に反映させることを目的とする。3つの研究分担班を構成し研究を進めている。

薬物療法研究班（八田研究分担者）は、精神科救急医療機関の多施設共同研究グループ Japan Acute-phase Schizophrenia Trial (JAST) Study Group を組織してランダム化比較試験（RCT）を平成19年から実施し、成果に基づいた日本精神科救急学会の精神科救急医療ガイドライン2009年版を作成・公表した。本研究班では、「精神障害急性期薬物療法に関する精神科救急医療現場の多施設共同ランダム化臨床試験」を実施し、平成23年度には抗精神病薬の適量の検討のために高用量オランザピンと等価リスペリドンのRCTを、平成24年度は抗精神病薬の適量の検討のために高用量オランザピンと等価リスペリドンのRCTおよび2剤併用の有効性を検討するためのRCTを進めている。平成25年度には薬剤別の症候と治療反応予測に関するRCTを計画している。

行動制限研究班（杉山研究分担者）は、その最小化が義務付けられているものの、近年行動制限施行量は徐々に増加する傾向にあり、早急な適正化が求められている。行動制限の最小化は世界的な課題で、その中核を成す考え方は確立されつつある。近年は代表的な臨床指標も定着し、杉山研究分担者らは、臨床指標に影響を与える要因を検討しつつ、行動制限を日々の臨床業務の中でデータ化して解析し、最小化に役立てるためのモニタリングシステム（eCODO）を開発している。本研究班では、

「行動制限最小化のためのモニタリング等を用いた有効手法の検証と普及手段の確立」を実施し、平成23年度は行動制限最小化に関する必要知識を効果的に学習できる標準的な機会である「研修パッケージの開発」、平成23・24年度にかけて、行動制限施行量に最も影響するといわれる人的資源の投入量との関連を

独自のインタビュー方式で調査した「人的資源投入量に関する研究」、海外で成果を上げている行動制限最小化手法であるコア戦略が実際のわが国の臨床現場でどのように有効であるかについて検証する「介入研究（行動制限最小化に関する研究）」を実施している。また、平成24年度に介入方法の原案であるコア戦略について具体的な詳細を把握するため、米国の全米州精神保健局長協議会

（NASMHPD）が行う研修に研究員が参加した。

強制治療研究班（奥村研究分担者）は、精神科急性期医療における患者の治療アドヒアランス向上と再入院率の低下に寄与するプログラムの開発を目標として、「精神科救急における強制治療に関する研究」を実施する。統合失調症の初回入院患者への協働的意思決定モデルに基づく介入に関する無作為比較試験を行う予定で、平成24年度は文献展望と研究計画の立案を進めた。

各分担研究者による研究の目的は次の通りである。研究2は、本報告において3部から構成されている。

研究1: 精神障害急性期薬物療法に関する精神科救急医療現場の多施設共同ランダム化臨床試験（八田研究分担者）

本研究の目的は、抗精神病薬への早期反応不良例に対する方略として、国際的に医薬品添付文書の上限を超え抗精神病薬使用が増加する中で、オランザピン（OLZ）やリスペリドン（RIS）の高用量は有効かどうか（臨床疑問1：平成23年度開始）、および抗精神病薬の切替えと併用のどちらが有効か（臨床疑問2：平成24年度開始）を検証する。

研究2：行動制限最小化のためのモニタリング等を用いた有効手法の検証と普及手段の確立（杉山研究分担者）

本研究は精神科医療における行動制限について、臨床医学的な研究デザインを用いて、その使用に影響する要因を解き明かしたうえで、抜本的でわが国の風土に適した実践可能な最小化法を検証し、それを普及させる方法の確立を目的とする。

研究2-①：行動制限最小化に関する研究の中間経過報告 (杉山研究分担者)

「行動制限最小化に関する研究 (介入研究)」では、米国で提唱された6つのコア戦略を参考に、わが国で実施可能な行動制限の最小化に有効な手法を行動制限最小化認定看護師が所属する医療機関において実践し、介入中および前後の行動制限施行量やスタッフの意識の調査実施から、各介入手法の有効性を検証することを目的としている。

平成24年度は、今年度より開始した本研究の参加共同研究機関の介入前における施設特性、介入病棟特性、および施行量の中間経過について調査した。

研究2-②：隔離室入室期間の人的資源投入量の検討：コストおよび行動制限最小化に関する一考察 (泉田研究協力者)

本研究では、精神科病院において急性期医療に携わる多職種チームにヒアリングを行い、精神科急性期治療における隔離室入室期間中の人的資源投入量とそのアウトカムを明らかにした上で、精神科急性期医療に関する診療報酬について提言を行う。

研究2-③：米国における行動制限最小化研修および病院見学報告 (石井協力研究者、佐藤協力研究者、三宅協力研究者)

本報告は、米国における先進的な行動制限最小化概念手法をもとにした研修に参加し、わが国の医療環境に適した有用な介入手法の確立に向け、学術的な見識を深めるため、マサチューセッツ州にて開催された研修の内容を報告するとともに米国における特徴的な取り組み、および今後わが国において導入可能な行動制限最小化の取り組みについて検討する。

研究3：統合失調症初回入院患者における意思決定共有モデルの治療満足度への有効性 - 無作為化比較試験 - (奥村研究分担者)

治療早期からの関係性がアドヒアランス維持の方略として注目されている。本研究では、統合失調症の初回入院患者における意思決定

共有モデルの治療満足度への有効性を検討する。

倫理上の配慮

研究1：順天堂大学倫理委員会および各施設の倫理委員会で承認を受け、ICを得て実施している。臨床試験登録：UMIN000005526 (平成23年度)、UMIN000007145 (平成24年度)。

研究2-①：研究全体の倫理審査は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施している。また、介入研究に参加している共同研究機関においても、各施設の倫理委員会で承認を受け実施している。

研究2-②：ヒアリング対象者には、調査結果は個人名および病院名が特定されない形で学会・学術誌などへ公表されることを被調査者、医療機関の管理者に説明し、同意し署名を得た上で実施した。本調査は国立精神・神経医療研究センター 倫理委員会の承認を得て行われた。

研究3：倫理審査は、横浜市立大学にて承認を得る。また、臨床試験登録はClinicalTrials.govにて行う。

B~D. 研究方法、結果および考察

研究1：精神病性障害急性期薬物療法に関する精神科救急医療現場の多施設共同ランダム化臨床試験

B. 研究方法

試験デザインは、一重盲検 (評価者)、無作為、2群比較試験である。実施機関は、精神科救急学会所属の精神科救急入院料病棟14病院、対象は、精神科救急入院する統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害の患者 (DSM-IV-TR 295.xx)とした。

(臨床疑問1) 平成23年度は登録期間を8カ月間とし、RISまたはOLZにランダム割付し、薬剤の上限をそれぞれRIS12mg、OLZ40mgに設定し、治療中止に至るまでの日数をエンドポイントとして8週間観察した。

(臨床疑問2) 平成24年度は登録を5月から開始して実施中である。入院時、RISまたはOLZを投与開始し、2週後に反応良好例 (CGI<3) はそのまま継続する。一方、反応不

良例 (CGI>4) は切替えあるいは併用のランダム割付けをしてさらに 10 週間観察した。

C. 結果

(臨床疑問 1) 20 例が RIS 群に, 22 例が OLZ 群に無作為割付けされた。両群にベースラインのデモグラフィおよび臨床的特徴の有意な差は認められなかった。

すべての理由による投与中止を Kaplan-Meier 法で推計したところ, 高用量可としても, OLZ (n=22) と RIS (n=20) との間に治療中止に至る時間の差は認められなかった。PANSS 総点の 50%以上改善した症例は両群とも 45%で, この点でも差は認められなかった。有意な差は, RIS 群の方が錐体外路症状の出現率が高かったこと, これに関連して抗コリン薬の使用頻度が高かったことである。

高用量を要した患者群は, 通常量で経過できた群より, 入院時の陰性症状評点が有意に高く, 救急鎮静のための haloperidol (HAL) 注射の使用頻度が高い傾向を示した。

OLZ 群で高用量を要した 7 名のうち 5 名の 20 mg/day 投与時点での血清濃度を測定できた。すべて有効濃度の 20 ng/mL を超えていた。

(臨床疑問 2) 2012 年 10 月末時点で登録症例は 80 例であった。これは必要症例数の半数ペースであるため, 登録期間を延長して実施中である。観察期間が終了している 40 例の中間解析では, RIS に対する早期反応不良のため OLZ 切替えに割付けられた群の PANSS 総点改善率は 11.3%[SD14.2]で, OLZ 併用に割付けられた群 (30.6%[26.5]) が優る傾向 (P=0.091) が認められた。

D. 考察

高用量まで可能とした場合の急性期における OLZ と RIS の優劣は本研究では見出せなかったが, ランダム化できた患者が必要症例数の 60%にとどまったため結論的でない。

高用量を要した患者群は, 通常量で経過できた群より, 入院時の陰性症状評点が有意に高く, 救急鎮静のための HAL 注射の使用頻度が有意に高かった。医療側の誠意・熱意が

伝わりにくいために高用量が必要になった可能性が示唆される。

OLZ 群で高用量を要した 7 名のうち 5 名の, 20 mg/day 投与時点での血清濃度を測定できた。すべて有効濃度の 20 ng/mL を超えており, 早期治療反応不良の理由は薬物動態に因らないことを初めて裏付けた。

RIS に対する早期反応不良例に対する OLZ 併用の PANSS 総点改善率が OLZ 切替えのそれに優る傾向が認められたことは, 早期治療反応不良例に対して切替えより併用効果が優ることを示す初めての検証成果として興味深い。現在継続中であるが, 統計学的パワーに達すれば, 有意差として検出できる可能性があり, 早期反応不良例に対する方略として新たな知見となりうる。

研究 2-①: 行動制限最小化に関する研究の中間経過報告

B. 研究方法

日本精神科看護技術協会の協力を得て, 行動制限の最小化をめざした看護の知識と技術を持つ, 全国 59 名の認定看護師らが所属する医療機関のうち, 参加意思を表明した 25 施設 41 介入病棟を研究対象とする。

米国で提唱された 6 つのコア戦略を参考に, コア戦略に示される 14 の介入方法を提示し, 認定看護師らが所属する共同研究機関において, 実施可能な介入を各病棟 (以下, 介入病棟) で実践する。介入中および介入前後の行動制限施行量やスタッフおよび退棟患者の認識調査を行い, 各介入方法の有効性を検証する。

調査票は, 1) 全病棟の隔離・身体拘束施行量調査票, 2) 施設特性調査票, 3) 介入病棟特性調査票, 4) 介入対象病棟の SOAS-R 調査票, 5) 退棟患者認識調査票, 6) 介入病棟看護師・准看護師認識調査票, 7) 遂行報告書を使用する。

調査期間を 9 ヶ月間とし, うち介入期間を 6 ヶ月間とする。全体の研究計画は国立精神・神経医療研究センターおよび各共同研究機関の倫理委員会で承認を得た。

C. 結果

現在、介入ならびに調査は継続中である。介入方法ごとのエントリー状況ならびに介入前調査について報告する。

1. 介入方法ごとのエントリー状況

14の介入手法の中で、最も多く選択された介入方法は、「認定看護師による定期的研修会の開催」、続いて「隔離・身体拘束のデータを病棟内に貼りだす」であった。一方、選択されなかった介入方法は、「管理者（院長）が隔離・身体拘束の場に出向く」、「コンフォートルームの使用」、「利用者（患者）の行動制限最小化委員会への参加」の3つであった。

2. 介入前調査

2012年10月31日時点で介入前調査の施設特性および介入病棟特性、隔離・身体拘束施行量の回答を得られたのは、21施設、31介入病棟であった。

施設特性について、平均全病床数は321床、2011年の平均新規入院患者数は398人、2011年平均在院日数は300.2日であった。精神科救急事業の参画状況は、「輪番対応」8施設、「常時対応」10施設、「参画なし」3施設であった。介入病棟特性について、平均病床数は51.5床、2012年介入前調査月（X-1月）の平均新規入棟患者数は14.5人、平均退棟患者数は14.9人、2011年平均在棟日数は226.6日であった。介入病棟を入院料別で見ると、「精神15対1」14病棟が最も多く、続いて「救急」6病棟、「急性期」5病棟、「精神13対1」3病棟、「療養」2病棟、「認知症」1病棟であった。入院患者のうち最も多い年齢層は20以上65歳未満、最も多くを占める治療疾患はF2（統合失調症圏）であった。介入前における施行量に関して、2012年X-1月の月当たり平均日数は隔離15.6日、身体拘束7.7日、施行割合の平均は隔離16.0%、身体拘束3.1%、施行患者割合の平均は、隔離23.5%、身体拘束6.6%、施行開始割合の平均は隔離25.3%、身体拘束9.3%であった。

D. 考察

当初の計画より想定数を超える共同研究機関数が参加していることは、本研究への関

心の高さが伺える。介入方法のエントリー状況において選択されなかった手法があり、わが国の医療環境における実施の難しさが示唆された。介入前調査においても、介入病棟の病棟種別による施行量の違いや病棟種別ごとの特性を把握でき、調査終了後、介入前後での施行量比較、介入病棟と非介入病棟との施行量比較の他、病棟種別ごとの施行量比較から介入の効果を検討していく予定である。

研究2-②：隔離室入室期間の人的資源投入量の検討：コストおよび行動制限最小化に関する一考察

B. 研究方法

泉田らが以前に公表した「精神科急性期治療導入時の資源投入量に関する調査・検討」（2010）で開発した方法を用いた。同研究では国内3病院の精神科急性期病棟医療チーム（医師・看護師・PSW）を対象とし、想定事例を提示したインタビュー形式でケアの内容や時間の聞き取りを行うことにより、職種毎の人的資源投入量と隔離期間をシミュレーションしていく方法とした。今回の研究では対象を、精神科救急入院料病棟を有する11病院まで広げ、同法を用いた調査を実施した。前回の調査結果を踏まえ、対象病院を3次救急事例の受入件数によって都市型と非都市型に分類し、人的資源の投入量と隔離期間の関連について分析した。また、今回あらたに調査を行った8病院では、本来のケアの在り方を探求する目的で、実際のケア投入量と理想的な場合のケア投入量の聞き取りを行い、その場合の行動制限の短縮化の可能性についても調査を行った。

C. 結果

対象となった11病院は、都市型6病院、非都市型5病院に分類された。対象11病院の隔離中の投入量が1日目に最大となったのは9病院、2日目であったのは2病院で、この2病院は都市型であった。3日目以降において投入量は概ね横ばいになっていった。人的資源の投入は非都市型病院で明らかに多く、1日目の直接ケア時間に着目すると、1

日目の直接ケア時間に着目すると、都市型病院がほぼ一定で少ないのに対し、非都市型では全ての病院が都市型を大きく上回り、しかも直接ケア時間に応じて隔離期間が有意に短縮されるという結果が得られた。都市型ではそのような相関は認められなかった。隔離期間では都市型の中央値（11.5日）のほうが非都市型のそれ（9日）よりも長かった。理想的なケアを尋ねた質問では、全ての病院が直接ケア時間を増やすと回答し、そのうちの5病院がそれによって隔離期間を短縮できると答えた。しかし、この理想的な人的資源の投入は、隔離期間を短縮できるものの、最終的な病院の収支を悪化させる結果となった。

D. 考察

隔離室入室初期に手厚い直接ケアを行うことにより、隔離室入室期間が短縮化されること、医療従事者が考える理想的な直接ケア時間の実行は隔離日数を短縮化すると考えられたが、現行の診療報酬では収支が悪化するため、特に隔離室入室初期について、合理的な診療報酬の設定などの現実的な対策が必要と考えられた。

研究2-③：米国における行動制限最小化研修および病院見学報告（石井研究協力者、佐藤研究協力者、三宅研究協力者）

B. 研究方法（参加方法）

コア戦略を提唱した Huckshorn 氏へ連絡を取り、2012年に米国においてコア戦略の研修開催の問い合わせをした。同氏より、2012年10月上旬に研修開催の情報を得て、主催者であるマサチューセッツ州精神保健局の担当者から、3名の研修参加の承諾を得た。また、コア戦略を用いた取り組みがどのように実際の医療現場において実施されているのかを把握するため2つの精神科病院への見学を行った。

C. 結果

2012年10月9-10日の2日間で研修が開催され、2日間の研修は、コア戦略を基にモジュール (Module) に沿った形で、講義、コア戦略の導入によって行動制限使用削減に

成功した事例の紹介、パネルディスカッションなどを含む研修が行われた。また、2012年10月12日に Worcester Recovery Center & Hospital および Brigham and Women's Faulkner Hospital への病院見学が実施された。

D. 考察

当研修および病院見学を通じて、取り組みやすいコア戦略からはじめることが行動制限最小化への第一歩ということを学び得た。特に、トラウマインフォームドケア、隔離・身体拘束削減のためのツール利用、精神科医療における当事者の積極的関与の3つは先進的かつ印象的な行動制限最小化の取り組みであると考えられる。これらは、わが国にはまだ馴染みがないが、わが国の精神科医療にとって求められる必要な取り組みであることが示唆される。

研究3：統合失調症初回入院患者における意思決定共有モデルの治療満足度への有効性 - 無作為化比較試験 - （奥村研究分担者）

B. 研究方法

統合失調症の初回入院患者へ意思決定共有モデルによる介入を行う方が、通常診療よりも退院時の満足度が向上するかどうかを無作為化比較試験により検討する。無作為化は中央登録、最小化法により実施する。1施設の精神科病院の急性期病棟にて、入院時の診断が統合失調症でありかつ統合失調症での精神科入院が初回である患者を対象とする。入院後1週間以内に調査対象者の症例登録を行う。介入群では入院中に通常の診療に加え、週1回の介入プログラムを施行する。入院時にベースライン評価、退院時に介入後評価を行う。介入法は、通常診療に加えて入院中の1週間ごとに、①患者に治療に対する認識を聴取する質問票への回答を求め、②患者と医療スタッフの合同ミーティングを開催して、③患者と医療スタッフの情報共有のための治療計画書を作成することを繰り返す介入プログラム、あるいは通常診療のみとする。主要評価項目として退院時の治療満足度、副次評価項目として退院時の薬物療法に対する態度、退院時の症状回復の程度、退院

時の機能回復の程度，および退院 1 年後の治療脱落率をそれぞれ測定する。

C. 結果

平成 24 年度より本研究は開始され，今年度は文献展望と研究計画の立案が行われた。平成 25 年度より本格的に実施される。

D. 考察

統合失調症治療において，意思決定共有モデルに基づく介入プログラムにより，患者の治療満足度，治療参加への意向が高まり，アドヒアランスの向上が期待されることが，本研究の臨床的意義である。特に，初回入院という治療早期の介入であるため，再入院率等の予後の改善につながる可能性も期待される。

E. 結論

当研究班では，わが国の精神科救急医療における最適な治療のあり方に関する研究を実施し，精神科救急医療における薬物療法と行動制限に関する診療ガイドライン等に反映させるため，八田研究分担者による「精神病性障害急性期薬物療法に関する精神科救急医療現場の多施設共同ランダム化臨床試験」，杉山研究分担者による「行動制限最小化のためのモニタリング等を用いた有効手法の検証と普及手段の確立」，奥村研究分担者による「統合失調症初回入院患者における意思決定共有モデルの治療満足度への有効性—無作為化比較試験—」が実施された。

各研究分担者の研究は現在も継続している。八田研究分担者の研究成果は，日本精神科救急学会による精神科救急医療ガイドライン 2009 年版は現場で広く使用されているが，改定版（2014 年版）を作成するためのエビデンスとなり，現実的に良質で合理的な治療を救急・急性期の精神障害者に提供することにつながる。また，現場の多施設共同研究体制の維持は，国民に合理的な薬物療法を提供し続ける手段として意義が大きい。

行動制限最小化は精神保健医療福祉における命題であり，その施設間レビューは既に診療報酬における課題となっている。杉山研

究分担者の研究成果は，それらの課題に向けた具体的な有用臨床活動として提示できるほか，学術団体が行う普及等によって，全国的な医療の質向上に寄与できる。

奥村研究分担者の実施する精神科救急における協働的意思決定モデルの導入は，患者満足度に直接的に関連し，結果として，治療アドヒアランスの向上や再入院率の低下に寄与することが期待できる。他施設でも運用可能なモデルを提示することにより，「精神科救急医療体制の充実」「精神医療の質の向上」といった行政上の課題に寄与することが考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
- 1) Ito H, Okumura Y, Higuchi T, Tan CH, Shinfuku N: International variation in antipsychotic prescribing for schizophrenia: Pooled results from the research on East Asia psychotropic prescription (reap) studies. *Open Journal of Psychiatry* 2: 340-346, 2012.
- 2) Hatta K, Otachi T, Sudo Y, Kuga H, Takebayashi H, Hayashi H, Ishii R, Kasuya M, Hayakawa T, Morikawa F, Hata K, Nakamura M, Usui C, Nakamura H, Hirata T, Sawa Y, for the JAST study group: A comparison between augmentation with olanzapine and increased risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone. *Psychiatry Research* 198: 194-201, 2012.
- 3) Noda T, Sugiyama N, Ito H, Soininen P, Putkonen H, Sailas E, Joffe G: Secluded/restrained patients' perception of their treatment: validity and reliability of a questionnaire. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 66: 397-404, 2012.
- 4) Noda T, Nijman H, Sugiyama N, Tsujiwaki K, Putkonen H, Sailas E, Kontio R, Ito H, Joffe G: Factors Affecting Assessment of Severity of Aggressive Incidents: Using the Staff Observation Aggression Scale-Revised (SOAS-R) in Japan. *Journal of Psychiatric*

and Mental Health Nursing 19: 770-775,
2012.

- 5) 泉田信行, 野田寿恵, 杉山直也, 他: 隔離室入室期間の人的資源投入量の検討 – コストおよび行動制限最小化の視点から. 精神医学 54:801-809, 2012.
- 6) 野田寿恵, 安齋達彦, 杉山直也, 他: 精神保健福祉資料 (630 調査) を用いた隔離・身体拘束施行者数の分析. 精神医学 51:317-323, 2012.
- 7) Ito H: Mental health policy and services. Where we stand. Ruth Taplin, Sandra J. Lawman 編: Mental Health Care In Japan, Routledge: 36-56, 2012.

2. 学会発表

- 1) 杉山直也, 吉浜文洋, 野田寿恵, 他: 「行動制限最小化に関する研究」中間報告会. 第 19 回日本精神科看護学術集会専門 I 特別企画, 秋田, 2012.09.01.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

なし

Ⅱ. 分担・協力研究報告書

精神病性障害急性期薬物療法に関する 精神科救急医療現場の多施設共同ランダム化臨床試験

研究分担者 八田耕太郎 順天堂大学医学部附属練馬病院 先任准教授

研究要旨: 本研究では、抗精神病薬への早期反応不良例に対する方略として、オランザピン (OLZ) やリスペリドン (RIS) の高用量は有効か (臨床疑問 1)、および抗精神病薬の切替えと併用のどちらが有効か (臨床疑問 2) について検証を試みた。**研究方法:** デザインは、多施設共同評価者盲検ランダム化臨床試験 (RCT) である。実施機関は、精神科救急学会所属の精神科救急入院料病棟 14 病院、対象は精神科救急入院する統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害の患者 (DSM-IV-TR 295.xx) とした。順天堂大学倫理委員会および各施設の倫理委員会で承認を受け、IC を得て実施した。臨床疑問 1 に対しては、平成 23 年 6 月から症例登録を開始し、RIS または OLZ にランダム割付して、薬剤の上限をそれぞれ RIS12mg、OLZ40mg に設定し、治療中止に至るまでの日数をエンドポイントとして 8 週間観察した。臨床疑問 2 に対しては、平成 24 年 5 月から症例登録を開始して実施中である。入院時、RIS または OLZ を投与開始し、2 週後に反応良好例 (CGI \leq 3) はそのまま継続する。一方、反応不良例 (CGI \geq 4) は切替えあるいは併用のランダム割付けをしてさらに 10 週間観察した。**結果:** (臨床疑問 1) 高用量可としても、OLZ (n=22) と RIS (n=20) との間に治療中止に至る時間の差は認められなかった。ただし、症例数が統計学的パワー未満であったため結論的でない。注目すべき結果は、OLZ の通常量への早期反応不良例において、高用量投与に移行した 5 例の、20mg 投与時点での血清濃度は、既に有効濃度の 20ng/mL を超えていたことである。この所見は、抗精神病薬への早期治療反応不良が薬物動態の問題でないことを示している。(臨床疑問 2) 平成 24 年 10 月末時点で登録症例は 80 例であった。これは必要症例数の半数ペースであるため、登録期間を延長して実施中である。観察期間が終了している 40 例の中間解析では、RIS に対する早期反応不良のため OLZ 切替えに割付けられた群の PANSS 総点改善率は 11.3%[SD14.2]で、OLZ 併用に割付けられた群 (30.6%[26.5]) が優る傾向 (P=0.091) が認められた。統計学的パワーに達すれば、有意差として検出できる可能性があり、早期反応不良例に対する方略として新たな知見となりうる。**まとめ:** 精神科救急医療ガイドラインの改訂を目指した現場の RCT により、早期治療反応不良例に対する方策のエビデンスは着実に蓄積されつつある。

研究協力者

竹林宏（埼玉県立精神医療センター）
中瀬玲子（三重県立こころの医療センター）
白井豊（兵庫県立光風病院）
直江寿一郎，森川文淑（旭川圭泉会病院）
伊藤新（薫風会山田病院）
澤温（さわ病院）
須藤康彦（土佐病院）
片山成仁（成仁病院）
中村真人（成増厚生病院）
橋本喜次郎，久我弘典，豊見山泰史（国立病院機構肥前精神医療センター）
中村満，奥村正紀（東京都保健医療公社豊島病院）
糟谷将隆（東京武蔵野病院）
畑和也（ほくとクリニック病院）
榎戸芙佐子（福井県立病院こころの医療センター）
平田豊明（静岡県立こころの医療センター，千葉県精神科医療センター）
大舘太郎（群馬県立精神医療センター）
三澤史斉，山下徹（山梨県立北病院），
石井竜介（茨城県立こころの医療センター）
藤田潔（桶狭間病院 藤田こころケアセンター）
阿部貴之（千葉県精神科医療センター）
川畑俊貴（京都府立洛南病院）

A. 研究目的

統合失調症の救急・急性期薬物療法は、理想的なデザインを実施することの現場的困難さから、製薬会社をスポンサーとしない良質な研究成果はわずかである。われわれは2007年から精神科救急医療現場の多施設共同研究ネットワーク（Japan Acute-phase Schizophrenia Trial [JAST] study group）を構築し、統合失調症の急性期薬物療法における未解決課題のランダム化臨床試験（RCT）を実施しており、精神科救急医療ガイドラインの次の改訂（第3版）を目指している。本研究では、抗精神病薬への早期反応不良例に対する方略として、国際的に医薬品添付文書の上限を超え抗精神病薬使用が増加する中で、オランザピン（OLZ）やリスペリドン（RIS）の高用量は有効か？（臨床疑問1：平成

23年度開始）、および抗精神病薬の切替えと併用のどちらが有効か？（臨床疑問2：平成24年度開始）を検証した。

B. 研究方法

1. 試験デザイン

一重盲検（評価者）、無作為、2群比較試験

2. 対象

以下に示す選択基準を満たし、文書にて本研究参加に同意を得た患者とする。同意については、本人から得ることを原則とするが、対象患者が病識・判断能力の低下ゆえに精神科救急入院する特質上、必ず法的代諾者（精神保健福祉法における保護者または扶養義務者）から得る。

(1) 選択基準：18歳以上65歳未満の急性精神病状態（初発・再燃とも可）で入院する患者（DSM-IV：295.xxに該当する患者・・・統合失調症、統合失調症様障害、失調感情障害）

(2) 除外基準：

- 1) 重篤な肝機能障害、腎機能障害、心・肺機能障害を有する患者
- 2) 糖尿病に罹患あるいは既往のある患者
- 3) 妊婦・授乳婦または研究期間中に妊娠を希望している患者

3. 目標症例数および投与薬・投与期間

（臨床疑問1）

RIS 投与群 34例：投与量可変 x 8週

OLZ 投与群 34例：投与量可変 x 8週

*ただし、RIS12mgあるいはOLZ40mgまで投与して無効な場合、あるいは副作用のため継続不能の場合、その時点で試験は終了とし、他剤への切替えや追加併用は任意とする。

（臨床疑問2）

目標症例数：200例

投与薬：入院時、RIS または OLZ を投与開始し、2 週後に反応良好例 (CGI \leq 3) はそのまま継続、反応不良例 (CGI \geq 4) は次のとおりランダム割り付けして、さらに 10 週観察する。
RIS 投与開始例：OLZ に切り替え、あるいは OLZ 上乗せ

OLZ 投与開始例：RIS に切り替え、あるいは RIS 上乗せ

投与量：初回投与量は RIS 3mg、OLZ 10mg を目安とし、いずれの時期も可変

4. 試験期間

(臨床疑問 1)

登録期間：2011 年 6 月 1 日～2012 年 1 月 31 日 (観察終了 2012 年 3 月 27 日)

薬剤投与開始より 8 週間フォローする。

(臨床疑問 2)

登録期間：2012 年 5 月 1 日～12 月 31 日

薬剤投与開始より 12 週間フォローする。

5. 主要評価項目

(臨床疑問 1)

(1) 症状改善率の比較 (PANSS 総点 50%改善率)

(2) 有効性の比較 (中止までの日数)

(臨床疑問 2)

(1) 症状改善率の比較 (PANSS 総点 40%改善率)

(2) 有効性の比較 (すべての理由による中止までの時間)

6. 副次評価項目

(1) 忍容性の比較 (DIEPSS、副作用による脱落率)、血圧・脈拍・体重

(2) 症状改善の時間推移の比較 (PANSS 総点・サブスケール・因子別、CGI、GAF)

7. 観察項目

(1) 患者背景

年齢、性別、身長、体重、疾患名 (DSM-IV : 295.xx)、アルコール・薬物歴、服薬歴、投与前の服薬状況 (未治療・怠薬・服薬遵守の別)

(2) 症状の時間推移

(臨床疑問 1)

陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS)、臨床的全般改善度 (CGI)、全般性機能評価 (GAF) を用いて 2 週毎、8 週間にわたり評価する。

(臨床疑問 2)

同項目を 2 週毎、12 週間評価する。

(3) 副作用

薬原性錐体外路症状評価尺度 (DIEPSS) を用いて 2 週毎、あるいは錐体外路症状発現時に評価する。

(4) 臨床検査

(臨床疑問 1)

通常臨床項目 (血糖・T.Chol・TG は必須) を測定する。

8 週間前に退院する場合、外来で上記評価を行う。

(臨床疑問 2)

通常臨床項目 (血糖・HDL-Chol・TG は必須) を測定する。

12 週間前に退院する場合、外来で上記評価を行う。

8. 高用量 OLZ 例の 20mg 時点での血中濃度測定 (臨床疑問 1 のみ)

測定のための標準薬である Olanzapine

Standard および

10H-Thieno[2,3-b](1,5)benzodiazepine, 2-ethyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)] を輸入し、JCL バイオアッセイ (西脇ラボ) と測定契約を結んだ。

採血時間については、血中濃度が下がる時間を狙うため、服薬後 10 時間以上空けて採血とした (ピークは服薬後 4 時間頃なので、そのあたりの時間帯は避けて)。

9. 中止基準

- (1) 有害事象の発現により、試験の継続が困難となった場合
 - (2) 試験開始後、被験者が対象症例でないことが判明した場合
 - (3) 患者またはその家族から試験参加の同意の撤回があった場合
 - (4) 被験者の都合により試験が中断された場合（転居、転院、多忙、追跡不能等）
 - (5) 重大なプロトコール違反があった場合
- その他、研究責任医師または研究分担医師が中止を必要と判断した場合
- （重篤な副作用を呈した場合には、入院治療等の適切な処置を取る。）

（倫理面への配慮）

研究計画については、研究分担者の所属する順天堂大学医学部における倫理委員会に諮り承認を得て実施した。多施設共同研究であるため、各研究協力者も各々所属医療機関の倫理委員会の承認を得ている。ランダム化するため、研究に対する説明と同意を文書にて得る。同意については代諾者（扶養義務者・保護者）から得ることを必須としている。また、患者プライバシー保護の観点から個人を特定できる情報が各医療機関から外に出ないように配慮する。

さらに、臨床疑問 1 に対する研究では、**OLZ** に割りつけられた患者に臨床的必要性から **20mg** を超えて投与する際に、主治医から再度保護者に説明をしてそのことをカルテに記録すること、および通常より副作用観察を頻繁にすることで対応した。

臨床試験登録: UMIN000005526 (平成 23 年度)、
UMIN000007145 (平成 24 年度)

C. 研究結果（資料参照）

（臨床疑問 1）

臨床疑問 1 に対する試験プロファイルは図 1 に示した。20 例が RIS 群に、22 例が OLZ 群に無作為割付けされた。両群にベースラインのデモグラフィおよび臨床的特徴の有意な差は認められなかった（表 1）。

すべての理由による投与中止を Kaplan-Meier 法で推計したところ、高用量可能とした RIS と OLZ における、救急入院時から単剤投与中止までの時間に差は見いだせなかった（図 2）。PANSS 総点の 50%以上改善した症例は両群とも 45%で、この点でも差は認められなかった（表 2）。有意な差は、RIS 群の方が錐体外路症状の出現率が高かったこと、これに関連して抗コリン薬の使用頻度が高かったことである。

表 3 は、投与薬剤にかかわらず高用量を要した群と通常量で経過できた群との比較である。高用量を要した患者群は、通常量で経過できた群より、入院時の陰性症状評点が有意に高く、救急鎮静のための haloperidol (HAL) 注射の使用頻度が高い傾向を示した。

OLZ 群で高用量を要した 7 名のうち 5 名の、20 mg/day 投与時点での血清濃度を測定できた。すべて有効濃度の 20 ng/mL を超えていた（表 4）。

（臨床疑問 2）

2012 年 10 月末時点で登録症例は 80 例であった。これは必要症例数の半数ペースであるため、登録期間を延長して実施中である。観察期間が終了している 40 例の中間解析では、RIS に対する早期反応不良のため OLZ 切替えに割付けられた群の PANSS 総点改善率は 11.3%[SD14.2]で、OLZ 併用に割付けられた群（30.6%[26.5]）が優る傾向（P=0.091）が認められた。

D. 考察

(臨床疑問 1)

高用量まで可能とした場合の急性期における OLZ と RIS の優劣は本研究では見出せなかったが、ランダム化できた患者が必要症例数の 60% にとどまったため結論的でない。別の視点から、高用量を要した患者群は、通常量で経過できた群より、入院時の陰性症状評点が有意に高く、救急鎮静のための HAL 注射の使用頻度が有意に高かった。この結果は、急性期において陽性症状や総合精神病理だけでなく陰性症状も顕著な症例は、通常量の抗精神病薬に反応しにくく、高用量を要することを示唆する。これまでも、陰性症状と治療抵抗性との関連性が指摘されている (Kinon et al., 1993; Hatta et al., 2003)。陰性症状と灰白質の減少との関連性も指摘されている (Cahn et al., 2006)。薬理学的および形態学的な異常を伴う重篤な陰性症状は、医療側の誠意・熱意の伝わりにくさと関連するため、重篤な陽性症状や精神病理に影響された行動を制御する際に通常量を超えた抗精神病薬を要する可能性が考えられる。

高用量を要した患者のうち PANSS 総点が 50% 以上改善した割合は小さかったが (RIS 群 25%、OLZ 群 0%)、30% 以上の中等度改善は過半数が達成した (RIS 群 63%、OLZ 群 57%)。その結果、両群とも通常量に反応しないため高用量に移行した患者のうち過半数が単剤で経過できた。重篤な有害事象もこれまでの報告と同様に発生しなかった (Kinon et al., 2008; Mitchell et al., 2006)。これらの結果から、併用よりも単剤を重視するならば、治療反応不良例に、RIS が 12mg/日まで認可されているように、OLZ も等価量の 40mg/日まで許容されて良いように思われる。

高用量の OLZ を要する患者は薬物動態学的に

予測できるかについても、本結果から考察する。前述のとおり、OLZ 群で高用量を要した 7 名のうち測定できた 5 名の、20 mg/日投与時点での血清濃度はすべて有効濃度の 20 ng/mL を超えていた。OLZ は活性代謝産物が乏しく (Callaghan et al., 1999)、血清中と脳脊髄液中の濃度が高い相関を示すため (Skogh et al., 2011)、血清 OLZ 濃度は OLZ の活性を反映する。さらに、臨床効果と血漿濃度との関連性の検証から、20-50 ng/mL が治療濃度とされている (Mauri et al., 2007)。本結果の血清濃度は 20mg 服用後 11-16 時間後に測定されているが、トラフ値となる内服から 24 時間後の値は 12 時間後の約 70% であることが人種を越えて示されていることから (Callaghan et al., 1999)、本結果の 5 例のトラフ値はいずれも 20 ng/mL を下回ることはなかったと推測できる。したがって、本結果は、早期治療反応不良の理由が薬物動態に因らないことを示唆している。Roth (2008) は、治療抵抗性の統合失調症患者に対する高用量 OLZ の効果発現の機序として、薬力学的、薬物動態学的、あるいは遺伝子レベルの可能性に言及している。これまで、Kelly らは (2006)、50 mg/日投与の OLZ の血漿濃度は症状の反応性と関連しなかったことを報告しており、Citrome らは (2009)、OLZ 濃度と PANSS 評点の変化や治療反応との関連が見いだせなかったことを報告している。本結果は、高用量の OLZ を要する理由が薬物動態上の問題でないことを直接実証した初めての知見である。

対照的に、副作用の出現は薬物動態上の問題として説明できる部分があるように思われる。症例 5 は過鎮静となって OLZ が中止されているが、その血清濃度は 84.856 ng/mL と他の症例に比べてはるかに高かった。この症例は代謝の