

201317047A (別冊有)

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 25 年度  
総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤弘人

平成 26 (2014) 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 25 年度  
総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤弘人 (独立行政法人 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 (一般財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構)

# 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報告	27
---------------------	----

杉山 直也 (公益財団法人復康会沼津中央病院)

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	141
---	-----

奥村 泰之 (一般財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会  
医療経済研究機構)

4. WRAP (Wellness Recovery Action Plan: 元気回復行動プラン) に関する 研修報告	145
---	-----

佐藤 真希子 (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	153
--------------------	-----

# 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資する方策を薬物療法、行動制限および強制治療の領域で明らかにすることである。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指す。**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）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。**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すことを目的とする。**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化比較試験により検討する。**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。平成23年度で実施したオランザピン（OLZ）やリスペリドン（RIS）の高用量の有効性の検討から、抗精神病薬の切替と併用の有効性の検討を平成24-25年度において実施している。研究2：平成23年度より実施している行動制限最小化に関する研究（介入研究）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であるコア戦略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）で実践したうえで、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。研究3：精神科救急入院料病棟に入院した患者の中から、初回入院症例に対し、入院時診断が統合失調症関連疾患（ICD-10のF2）ならびにBPRSで中等度以下と分類されることを適格基準として、介入群と通常診療群に無作為に割り付ける。1週間毎に、①患者の治療への認識調査、②患者と医療従事者の合同ミーティング、③情報共有のための治療計画書の作成を繰り返し実施し、退院時の治療満足度（CSQ-8J）、退院時の薬物療法に対する態度（DAI-10）、退院6か月後の治療継続率を調査する。**結果および考察**：研究1：RISおよびOLZともに、併用群は切替群よりPANSS総点の40%以上改善例が多かったが有意差には至らなかった（RISに対するENR：切替8%vs.併用29%、 $P=0.33$ ；OLZに対するENR：切替25%vs.併用50%、 $P=0.38$ ）。治療中止までの時間も、それぞれ併用群と切替群とで直接的な有意差は検出できなかったものの、OLZに対するENRでは、切替群より併用群が間接的に優った（対早期反応良好群：切替 $P=0.008$ 、併用 $P=0.20$ ）。PANSS総点の推移でも、OLZに対するENRで併用群が切替群より改善に優る傾向を示した。研究2：23施設36病棟において本研究の介入・調査を実施した。コア戦略に基づく介入実施による隔離・身体拘束施行量の変化、認定看護師への電話調査から、15病棟において最終的に介入が有効と評価された。また、介入手法のうち有効率が高かった手法は、施行数の数値目標（83.3%）、タイムアウト（66.7%）、個別の「行動制限最小化計画」（56.3%）、師長会で定期的に見直す（50.0%）、開始直後の振り返り（50.0%）の順であった。SOAS-Rを用いた患者の攻

撃的行動の検討において、スタッフが攻撃対象となることが多く、被害状況として脅威をいただいた点は先行研究と共通していた。また、精神科病棟の風土に関する調査から、看護師の安全性への実感の低さが示された。研究3：研究実施と介入の標準化のために、病棟スタッフによるコアチームを形成し、対象患者の査定、参加スタッフのトレーニング、介入スケジュールと質のマネージメントを行った。**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。また、国民へ最善の医療を提供し、国民福祉に寄与する財産としての意義を示している。

研究分担者氏名 所属施設名及び職名  
(五十音順)

奥村泰之 一般財団法人医療経済研究・社会  
保険福祉協会 医療経済研究機構  
研究部 研究員

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

板橋ひろみ 財団法人竹田綜合病院こころの  
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

榎戸芙佐子 福井県立病院こころの医療セン  
ター

大館太郎 群馬県立精神医療センター

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 京都府立洛南病院

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

白井 豊 兵庫県立光風病院

須藤康彦 土佐病院

末安民生 日本精神科看護技術協会 会長、  
天理医療大学医療学部看護学科  
教授

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
則村 良	医療法人財団青溪会駒木野病院
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	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
湯田文彦	医療法人昨雲会飯塚病院 看護師長
吉浜文洋	日本精神科看護技術協会 常任理事, 佛教大学保健医療技術学部看護学科 教授

## A. 研究目的

精神科医療における行動制限は、精神保健福祉法で規定された介入手法であると同時にその使用において最小化が義務付けられている。しかし、近年行動制限の実施量は徐々に増加する傾向を示しており、早急な適正化が求められている。また、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は治療満足度と治療継続率向上に寄与することが期待される。一方、精神科救急・急性期での統合失調症への薬物療法に関する研究は、バイアスの少ない良質な研究デザインで行われることが国際的にも少ないことが知られている。そこで本研究は、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。

本研究は3つの研究分担班を構成し研究を遂行した。

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）

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）

**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：以下、薬物療法研究）**

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2007年から構築しており、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、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。抗精神病薬への反応不良が2週間程度で予測できることを示し<sup>1)</sup>、その時点で併用に転じる方が、そのまま同じ薬剤を単剤で継続するより治療中止に至る割合が少ないことも国際的に初めて実証した<sup>2)</sup>。また、Kinonらは、早期反応不良例に対して、そのまま同じ薬剤を単剤で継続するより、別の抗精神病薬に切替える方が、治療中止に至る割合が少ないことを国際的に初めて実証した<sup>3)</sup>。そこで、抗精神病薬への早期反応不良例に対する方略として、抗精神病薬の切替えと併用のどちらが有効かという臨床疑問を検証する。

**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：以下、行動制限研究）**

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具体的な介入方法を提示し、行動制限最小化認定看護師（以下、認定看護師）らが所属する医療機関（以下、共同研究

機関)において実施可能な方法を実際の病棟(以下、介入病棟)で実践したうえ、介入中および前後の行動制限施行量、退棟患者およびスタッフの認識調査を行い、各介入法の有効性を検証することを目的とする。

### 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：以下、強制治療研究)

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。具体的には、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。

#### 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：UMIN000007145(平成24-25年度)。

研究2：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3：倫理審査は、横浜市立大学にて承認を得ている。また、臨床試験登録はClinical Trials. Govにて行っている。

## B~D. 研究方法、結果および考察

### 研究1：薬物療法研究

#### 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。

登録期間を14ヵ月間とし、入院時、リスペリドン(RIS)またはオランザピン(OLZ)を担当医の判断で投与開始し、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(ENR、CGI $\geq$ 4)は切替あるいは併用のランダム割付けをしてさらに10週間、計12週間観察した。

#### C. 結果

156名の患者が登録され、担当医の判断により74例がRISで治療開始され、82例がオランザピン(OLZ)で治療開始された。

RISに対する早期治療反応不良(ENR)のうち、PANSS総点の40%以上改善例は、切替群(8%)より併用(29%)の方が多かったが、有意差は認められなかった(P=0.33)。PANSS総点の推移も両群間に有意差は認められなかった(P=0.90)。すべての理由による治療中止までの時間も両群間に有意差は認められなかった(P=0.72)。しかし、早期反応良好群に比べて切替群は有意差がなかったものの(P=0.19)、併用群は有意に短く(P=0.050)、間接的に切替群が優ることを示唆する。

副作用は、併用群においてプロラクチン値が有意に高かったが(P=0.038、表5)、他の項目に有意差は認められなかった。

OLZに対するENRのうち、PANSS総点の40%以上改善例は、切替群(25%)より併用群(50%)の方が多かったが、有意差は認められなかった(P=0.38)。しかし、PANSS総点の推移は、併用群が切替群より優る傾向が認められた(P=0.070)。すべての理由による治療中止までの時間は、両群間に有意差は認められなかった(P=0.40)。しかし、早期反応良好群に比べて併用群は有意差がなかったものの(P=0.20)、切替群は有意に短く(P=0.008)、間接的に併用群が優ることを示唆する。

副作用は、いずれの項目も切替群と併用との間に有意差は認められなかった。

#### D. 考察

RISに対するENRでも、OLZに対するENRでも、切替より併用の方がPANSS総点40%以上の改善を示した患者は多かったが、有意差には至らなかった。しかし、OLZに対するENRでは、PANSS総点の推移において、切替群より併用群の方が改善に優る傾向が認められた。この指標について統計学的パワー不足が要因の可能性が考えられ、今後の課題として残った。



一方、割付け薬の中止までの時間は、RIS に対する ENR では、併用群より切替群が間接的に優り、OLZ に対する ENR では、切替群より併用群が間接的に優るとい興味深い結果になった。RIS に対する反応不良例の中に OLZ には反応する例がいること、OLZ に対する反応不良例の中に RIS 単剤に反応する例は少ないことを示唆している。これは、RIS に対する ENR ではベースラインの陰性症状や解体症状が強いけれども OLZ ではそのような差は見いだせなかった結果、すなわち OLZ の治療標的が RIS より広範囲である可能性があることと関連するのかもしれない。

これらの結果は、単剤治療にこだわるなら、まず RIS で開始して早期反応不良なら OLZ に切替える方法が合理的ということになる。一方、広範囲な症状を最初から標的にするなら、OLZ で開始して早期反応不良なら RIS を加える方法が合理的ということになる。

## 研究 2 : 行動制限研究

### 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。

### C. 結果

23 施設、36 病棟が本研究に参加した。

### 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. 共同研究機関の施設特性

共同研究機関 23 施設の施設特性について、全病床数の平均は 322.4 床、うち隔離室を含む全ての個室数の平均は 58.6 室、うち耐破壊性能の高い隔離室数の平均は 13.7 室、2011 年新規入院患者数の平均は 432.1 人、2011 年の平均在院日数は 286.1 日 (中央値 286.6 日) であった。また精神科救急事業の参画状況においては、「常時対応」8 施設、「輪番対応」13 施設、「参画なし」2 施設であった。

### 3. 介入病棟の隔離・身体拘束施行量調査

23 施設 36 病棟の介入前 (2012 年 X-3 月～X-1 月) の月当たりの平均日数は隔離 15.4 日、身体拘束 8.1 日、施行割合は隔離 17.2%、身体拘束 3.9%、施行患者割合は隔離 24.7%、身体拘束 7.4%、施行開始割合は隔離 27.4%、身体拘束 9.3%であった。

介入後 (2012 年 X 月～X+5 月) の月当たり平均日数は隔離 14.5 日、身体拘束 9.1 日、施行割合は隔離 16.5%、3.7%、施行患者割合は隔離 25.2%、身体拘束 6.9%、施行開始割合は隔離 32.7%、身体拘束 11.0%であった。

### 4. 介入手法の有効性

隔離・身体拘束施行量の変化および認定看護師への聞き取り調査を行い、介入の有効性に関して総合的な判断をした。参加した 36 病棟のうち、最終的に介入が有効と評価されたのは 15 病棟 (以下、15 の有効病棟) であった。本研究で選択された 10 種類の介入手法のうち有効率が高かった手法は、施行数の数値目標 (83.3%)、タイムアウト (66.7%)、個別の「行動制限最小化計画」 (56.3%)、師長会で定期的に見直す (50.0%)、開始直後の振り返り (50.0%) の順であった。

## 5. スタッフによる攻撃性観察尺度 (SOAS-R) を用いた患者の攻撃的行動の検討

SOAS-R を用いた患者の攻撃的行動の検討において、攻撃性インシデント発生率は1,000のべ病床あたり1.47件 (0.54/bed/year) であった。攻撃的行動を起こした入院患者の特性は、男性が多く、平均年齢は50.3才、ICD-10に基づく主診断ではF2(統合失調症圏) が最も多かった。SOAS-Rの平均総合得点は11.3点、重症度は53.2mmであった。攻撃的行動の傾向として、了解できる誘因がない(インシデントの25.2%)、叩く・殴るなど手を用いた手段(46.8%)、「スタッフ」(65.1%) が攻撃対象として最も多く、49.5%が「脅威を感じた」としており、「患者に話しかける」(54.1%) の制止法が最も多く、続いて「隔離」(18.1%) であった。

## 6. 認識調査

本研究において、介入病棟の退棟患者と看護師等を対象に、介入前後における認識の変化を検討するため、(6)-1 エッセン精神科病棟風土評価スキーマ日本語版を用いた検討、(6)-2 精神科看護師がいただく入院患者の攻撃性と抑制手法への臨床的認識を調べた。

### (6)-1. エッセン精神科病棟風土評価スキーマ日本語版を用いた検討

退棟する患者からの回答151件(有効回答率32.3%)と看護師からの661件(同84.9%)の双方を対象として同時評価を行った。因子分析では3因子構造を示し、十分な内的一貫性が得られた。因子得点において、「安全性への実感」で看護師の評価が患者に比べ有意に低く、欧州の先行研究と比べても著しく低かった。また「患者間の仲間意識・相互サポート」は患者が有意に高く評価し、「治療的な関心」の患者・看護師間の不一致は欧州に比べ小さかった。これらの要因として人員配置の違いが考慮され、本邦の精神科病棟の風土に関する興味深い特徴が描出された。

### (6)-2. 精神科看護師がいただく入院患者の攻撃性と抑制手法への臨床的認識

精神科患者の示す攻撃性、およびそれに対処する抑制手法への看護師の臨床的認識につ

いて、「攻撃に対する態度尺度」(ATAS)と「抑制手法への臨床姿勢質問票」(ACMQ)を用い、全国23病院(36病棟)の看護師の回答646件(有効回答率82.9%)を対象に検討した。ATASの因子分析では、攻撃性をよくないものと捉えるネガティブ因子と治療の契機など前向きに捉えるポジティブ因子で構成され、ACMQの精神科集中治療、身体拘束等の制限性の強い手法がネガティブ因子と、タイムアウト等の制限性の低い手法がポジティブ因子と正の相関を示した。攻撃性を共感的・前向きに捉える看護師は制限性の低い手法を好む傾向があった。

## 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たことは、本研究への関心の高さが伺えた。

本研究にて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・身体拘束データの病棟内掲示であった。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。選択されなかった各手法は、わが国の医療環境での実施が難しい実情が示唆される。

本研究の介入実施により介入病棟の病棟種別による特性を把握することができた。介入手法ごとの検討では、36介入病棟のうち15病棟において、コア戦略の実践を通して行動制限最小化に対する介入手法の有効性が示された。本研究における介入方法がコア戦略にとって部分的であったことや、介入期間が6ヶ月間という短期間であったにもかかわらず、比較的多くの現場で何らかの効果が確認され、電話調査においてスタッフの意識変化など確かな実感が報告されたことから、コア戦略に基づく介入手法の実践が、病棟スタッフに対して少なからず有用な影響を与えたものと示唆される。

SOAS-Rを用いた患者の攻撃的行動の検討において、スタッフが攻撃対象となることが多く、被害状況として脅威をいただいた点は先行研究<sup>4)</sup>と共通していた。また、精神科病棟の風土に関する調査から、看護師の安全性への実感の低さが示された。その理由として、看護師のす

キルや感受性、精神科治療経験などが影響した可能性は否定できないものの、まずは諸外国と比べて圧倒的な人的配置の低さからくる安全感の欠如が考慮される。一方で、患者はスタッフからの治療的関心を高く評価するなどわが国の特徴が描出されたことは、わが国の看護師による患者対応や、患者・看護師関係の良質さを反映した可能性も考えられる。

### 研究3：強制治療研究

#### B. 研究方法

(1) 平成25年6月から27年1月の間に1施設の精神科病院の急性期病棟に入院する患者、(2) 入院時の診断が統合失調症圏 (ICD-10: F20-29)、(3) 精神科入院が初回であり、(4) 中等度以上の精神遅滞、器質性・症状性精神障害の併存がない、(5) 16-65歳患者を対象とする。

無作為化比較試験により、入院時に適格基準候補者を絞り、BPRS「概念の統合失調」項目が4点以下となった時点で本人から書面同意を取得後、無作為割り付けを行う。割り付けの隠匿化のため、中央登録法を用いる。また、割り付け法は最小化法、割り付け比は1対1とする。

介入群では入院中に、通常診療に加え、週1回の意思決定共有モデルの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、退院6か月後に追跡評価を行う。

今回考案した介入プログラムは、意思決定共有モデルの基本的な部分である、治療者と患者の情報と意向の共有に焦点を当てたものである。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30分程度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、ことを繰り返すものである。

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

研究と介入の標準化のために、病棟スタッフによるコアチームを形成し、対象患者の査定、参加スタッフのトレーニング、介入スケジュールと質のマネージメントを行った。

#### 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

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」を実施した。

八田研究分担者の研究成果は、急性期治療における早期反応不良例に対して必ずしも切替が優れているわけではなく、やむをえない場合の2剤併用も正当化できる可能性を示唆する。つまり単剤治療にこだわるなら、まずRISで開始して早期反応不良ならOLZに切替える方法が合理的ということになる。一方、広範囲な症状を最初から標的にするなら、OLZで開始して早期反応不良ならRISを加える方法が合理的ということになる。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。また、これらの成果を精神科救急医療ガイドラインの改訂版(2014年版)に盛り込む予定である。



杉山研究分担者の研究成果は、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。本研究の介入実施により介入病棟の病棟種別による特性を把握することができた。コア戦略に基づく介入手法の実践が、病棟スタッフに対して少なからず有用な影響を与えたものと示唆される。確かな論拠に基づく行動制限最小化手法の開発および実践に向けて一定の成果を示すことができたと考えられる。しかしながら、今後わが国において行動制限最小化に関する継続的な調査を行う必要がある。特筆すべきことは、本研究はわが国において初めて行動制限最小化への具体的手法を提示し、実施した点であり、高く評価ができると考えられる。米国とは異なるわが国特有の医療体制の中にあっても一定の可能性と有用性が確認できた。

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。医療従事者が長期間の訓練を不要とし、かつ介入頻度は週1回30分程度と簡易的に行うことが可能であり、意思決定共有モデルは、治療満足度と治療継続率向上に寄与することが期待され、「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。

本研究は、精神科救急医療のガイドラインの改定とそのネットワークの維持および医療の質の向上につながる。また、国民へ最善の医療を提供し、国民福祉に寄与する財産としての意義を示している。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Hatta K, Takebayashi H, Sudo Y, et al. for the JAST study group. The possibility that requiring high-dose olanzapine cannot be explained by

pharmacokinetics in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Psychiatry Research* 2013; 210: 396-401

2) Hatta K, Otachi T, Fujita K, et al. for the JAST study group: Comparisons between switching and augmentation in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone or olanzapine. (on submission)

3) 野田寿恵, 佐藤真希子, 杉山直也, 他: 患者および看護師が評価する精神科病棟の風土。エッセン精神科病棟風土評価スキーマ日本語版(EssenCES-JPN)を用いた検討(投稿準備中)。

4) 野田寿恵, 佐藤真希子, 杉山直也, 他: 精神科看護師がいただく入院患者の攻撃性への態度と対処手法への臨床姿勢の関連(投稿準備中)。

5) 石井美緒: 米国の隔離・身体拘束最小化方策=「コア戦略」とは(1)トラウマインフォームドケア。精神看護, 17(1): 92-93, 2013.

6) 佐藤真希子: 米国の隔離・身体拘束最小化方策=「コア戦略」とは(2)セイフティプラン。精神看護, 17(2): 65-67, 2013.

7) 三宅美智: 米国の隔離・身体拘束最小化方策=「コア戦略」とは(3)コンシューマー。精神看護(印刷中)。

### 2. 学会発表

1) Hatta K, Takebayashi H, Sudo Y, et al. for the JAST study group: Evidence that requiring high-dose olanzapine cannot be explained by pharmacokinetics in the treatment of acute-phase schizophrenia. 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry; June 27, 2013; Kyoto, Japan.

2) 八田耕太郎: JAST study groupの早期反応不良例に対するRCTの成果報告。第21回日本精神科救急学会, 東京, 2013.10.04.

3) 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」報告会。第20回日本精神科看護学術集会専門I 特別企画, 群馬, 2013.08.31.

4) 石井美緒:「当事者・家族の望むクライシス・レゾリューション:Shared decision-making」.  
第 21 回日本精神科救急学会学術総会シンポジウム, 東京, 2013.10.05

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 参考文献

- 1) Hatta K, Otachi T, Sudo Y et al for the JAST study group: Difference in early prediction of antipsychotic non-response between risperidone and olanzapine in the treatment of acute-phase schizophrenia. Schizophrenia Research 128: 127-135, 2011.
- 2) Hatta K, Otachi T, Sudo Y et al 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) Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H et al: Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 35: 581-590, 2010.
- 4) Foster C, Bowers L, Nijman H: Aggressive Behaviour on Acute Psychiatric Wards: Prevalence, Severity and Management. Journal of advanced nursing 58: 140-149, 2007.

## 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 前任准教授

#### 研究要旨

**目的:** 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、抗精神病薬の切替えと併用のどちらが有効か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 13 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、インフォームド・コンセントを得て実施した。平成 24 年 5 月から平成 25 年 6 月 30 日を症例登録期間とし、各症例を 12 週間観察した。入院時、リスペリドン（RIS）またはオランザピン（OLZ）を投与開始し、2 週後に反応良好例（CGI $\leq$ 3）はそのまま継続した。一方、反応不良例（ENR, CGI $\geq$ 4）はもう一方の抗精神病薬に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:** 登録症例は 156 例であった。RIS に対する ENR、および OLZ に対する ENR のうち、併用群は切替群より PANSS 総点の 40%以上改善例が多かったが有意差には至らなかった（RIS に対する ENR:切替 8%vs.併用 29%,  $P=0.33$ ; OLZ に対する ENR:切替 25%vs.併用 50%,  $P=0.38$ ）。しかし、PANSS 総点の推移では、OLZ に対する ENR で併用群が切替群より改善に優る傾向を示した（ $P=0.070$ ）。治療中止までの時間は、それぞれ併用群と切替群とで直接的な有意差は検出できなかった。しかし、RIS に対する ENR では、併用群より切替群が間接的に優り（対早期反応良好群：切替  $P=0.19$ , 併用  $P=0.050$ ）、OLZ に対する ENR では、切替群より併用群が間接的に優った（対早期反応良好群：切替  $P=0.008$ , 併用  $P=0.20$ ）。

**まとめ:** これらの結果は、単剤治療にこだわるなら、まず RIS で開始して早期反応不良なら OLZ に切替える方法が合理的ということになる。一方、広範囲な症状を最初から標的にするなら、OLZ で開始して早期反応不良なら RIS を加える方法が合理的ということになる。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略のエビデンスは着実に蓄積されつつある。これらの成果を精神科救急医療ガイドラインの次の改訂版に盛り込む。

#### 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）  
榎戸英佐子（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）  
大館太郎（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

国民に良質の精神医療を提供する上で、高品質の均霑化、特にその中核となる薬物療法のガイドラインは必須である。しかし、統合失調症の救急・急性期薬物療法については、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。このため、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。これまで、抗精神病薬への反応不良が2週間程度で予測できることを示し

（Hatta et al. 2011）、その時点で併用に転じる方が、そのまま同じ薬剤を単剤で継続するより治療中止に至る割合が少ないことも国際的に初めて実証した（Hatta et al. 2012）。また、Kinonら（2010）は、早期反応不良例に対して、そのまま同じ薬剤を単剤で継続するより、別の抗精神病薬に切替える方が、治療中止に至る割合が少ないことを国際的に初めて実証した。そこで、抗精神病薬への早期反応不良例に対する方略として、抗精神病薬の切替えと併用のどちらが有効か？という臨床疑問が生じる。この点を本研究で検証した。

#### 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）から得た。

(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

目標症例数：200例

投与薬：入院時、担当医の判断によって 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 週観察した。

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

登録期間：2012 年 5 月 1 日～2013 年 6 月 30 日

薬剤投与開始より 12 週間観察した。

#### 5. 主要評価項目

- (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

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、12 週間評価した。

##### (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した。

#### (4) 臨床検査

通常臨床項目 (血糖・LDL-Chol・TG は必須) および血清プロラクチン濃度を測定した。

12 週間前に退院した場合、外来で上記評価を行った。

#### 8. 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。

臨床試験登録：UMIN000007145



## C. 研究結果（資料参照）

156名の患者が登録され、担当医の判断により74例がRISで治療開始され、82例がOLZで治療開始された（図1）。

### 1. RIS 開始症例の結果

RIS投与開始から2週間以内に1例が同意撤回し、9例が効果不十分のためRIS単剤継続不能となり、1例が診断変更となり、2例に糖尿病が判明し、1例が研究手順を遵守しなかった（図1）。これら14例を除く60例が、2週間後の効果判定を受け、CGI-I3以上の33例が早期反応良好群としてそのままRIS継続となった。27例はCGI-Iが4以下のため早期反応不良（ENR）と判断され、OLZに切り替えるか（n=13）OLZを併用するか（n=14）にランダム割付けされた。

なお、RISに対するENRは、早期反応良好群に比べて、有意に開始時のRIS量が多く、PANSSの陰性症状評点および5因子モデルのNegative因子、Disorganized/concrete因子が高かった（表1）。

早期反応良好群のうち、効果不十分のため単剤継続不能となった5例、副作用のため継続不能となった6例、ノンアドヒアランス1例の計12例が、12週間の観察期間前に中止となった。ENRのうち切替群では、効果不十分の5例、副作用の2例が12週間より前に中止となり、併用群では、効果不十分の7例、副作用の2例が12週間より前に中止となった。切替群と併用群との間で、デモグラフィおよびベースラインの臨床的特徴に有意差のある項目は認められなかった（表3）。

RISに対するENRのうち、PANSS総点の40%以上改善例は、切替群（8%）より併用群（29%）の方が多かったが、有意差は認められなかった

（ $P=0.33$ ，表5）。PANSS総点の推移も両群間に有意差は認められなかった（ $P=0.90$ ，図2A）。すべての理由による治療中止までの時間も両群間に有意差は認められなかった（ $P=0.72$ ，図3A）。しかし、早期反応良好群に比べて切替群は有意差がなかったものの（ $P=0.19$ ）、併用群は有意に短く（ $P=0.050$ ）、間接的に切替群が優ることを示唆する。

副作用は、併用群においてプロラクチン値が有意に高かったが（ $P=0.038$ ，表5）、他の項目に有意差は認められなかった。

### 2. OLZ 開始症例の結果

OLZ投与開始から2週間以内に、17例が効果不十分および1例が副作用のためOLZ単剤継続不能となり、3例が診断変更となり、1例が研究手順を遵守しなかった（図1）。これら22例を除く60例が、2週間後の効果判定を受け、CGI-I3以上の36例が早期反応良好群としてそのままRIS継続となった。24例はCGI-Iが4以下のため早期反応不良（ENR）と判断され、RISに切り替えるか（n=13）OLZを併用するか（n=11）にランダム割付けされた。このうち切替群の1例は研究手順を遵守しなかったため解析から除外した。

なお、OLZに対するENRは、早期反応良好群に比べて、有意に女性の割合が高かった（表2）。

早期反応良好群のうち、効果不十分のため単剤継続不能となった3例、副作用のため継続不能となった2例、ノンアドヒアランス2例の計7例が、12週間の観察期間前に中止となった。ENRのうち切替群では、効果不十分の7例が12週間より前に中止となり、併用群では、効果不十分の4例が12週間より前に中止となった。また、早期反応良好群と併用群で1例ずつ経過観

察できなかったため、解析から除外した。切替群と併用群との間で、デモグラフィおよびベースラインの臨床的特徴に有意差のある項目は認められなかった（表 4）。

OLZ に対する ENR のうち、PANSS 総点の 40%以上改善例は、切替群（25%）より併用群（50%）の方が多かったが、有意差は認められなかった（ $P=0.38$ , 表 6）。しかし、PANSS 総点の推移は、併用群が切替群より優る傾向が認められた

（ $P=0.070$ , 図 2B）。すべての理由による治療中止までの時間は、両群間に有意差は認められなかった（ $P=0.40$ , 図 3B）。しかし、早期反応良好群に比べて併用群は有意差がなかったものの（ $P=0.20$ ）、切替群は有意に短く（ $P=0.008$ ）、間接的に併用群が優ることを示唆する。

副作用は、いずれの項目も切替群と併用との間に有意差は認められなかった（表 6）。

#### D. 考察

抗精神病薬の切替と併用に関する検証は非常に乏しいが、最近若干発表されるようになってきている。Katona らは（2013）、ハンガリーの国営医療保険のデータベースから、観察研究デザインで、すべての理由による中止を指標に切替えと併用の優劣を検証した。その結果、長期的な維持療法には切替えによる単剤の継続の方が優るが、急性増悪の際に併用療法が優ることを示唆している。ただし、選択基準は 60 日を超えて単剤治療を継続していた患者であり、それより前に単剤で持ちこたえられなかった早期反応不良例は含まれないため、真に現場が直面する課題に込んでいる研究とは言えない。しかも、この研究はランダム化を伴わない観察研究であり、エビデンス水準は高くない。したがって、本研究は、急性期治療を標的にしていること、早期

反応不良例を対象にしていること、ランダム化臨床研究デザインであることから、切替えか併用かの議論に新たな展開をもたらす。

本研究では、RIS に対する ENR でも、OLZ に対する ENR でも、切替より併用の方が PANSS 総点 40%以上の改善を示した患者は多かったが、有意差には至らなかった。しかし、OLZ に対する ENR では、PANSS 総点の推移において、切替群より併用群の方が改善に優る傾向が認められた。この指標について統計学的パワー不足が要因の可能性が考えられ、今後の課題として残った。

一方、割付け薬の中止までの時間は、RIS に対する ENR では、併用群より切替群が間接的に優り、OLZ に対する ENR では、切替群より併用群が間接的に優るという興味深い結果になった。RIS に対する反応不良例の中に OLZ には反応する例がいること、OLZ に対する反応不良例の中に RIS 単剤に反応する例は少ないことを示唆している。これは、RIS に対する ENR ではベースラインの陰性症状や解体症状が強いけれども OLZ ではそのような差は見出せなかった結果、すなわち OLZ の治療標的が RIS より広範囲である可能性があることと関連するのかもしれない。

これらの結果は、単剤治療にこだわるなら、まず RIS で開始して早期反応不良なら OLZ に切替える方法が合理的ということになる。一方、広範囲な症状を最初から標的にするなら、OLZ で開始して早期反応不良なら RIS を加える方法が合理的ということになる。Ascher-Svanum らは（2012）、実臨床における観察研究で、単剤治療で増悪するか改善に乏しければ切替えを選択し、少し効果が観察されるが不十分な場合は上乘せによる併用を選択する傾向があることを見出している。精神科救急現場におけるランダム化臨床試験での本結果は、これまでの臨床家の

経験的判断に合理的な判断材料を加えることになる。

急性期治療における早期反応不良例の切替えか併用かに関するランダム化臨床試験は本研究が最初のものであり、今後、さらに大規模な検証が望まれる。

## E. 結論

RIS に対する ENR でも、OLZ に対する ENR でも、切替より併用の方が PANSS 総点 40%以上の改善を示した患者は多かったが、有意差には至らなかった。統計学的パワー不足が要因の可能性として考えられる。実際、OLZ に対する ENR では、PANSS 総点の推移において、切替群より併用群の方が改善に優る傾向が認められた。

割付け薬の中止までの時間は、RIS に対する ENR でも、OLZ に対する ENR でも、切替群と併用群との間に直接的な有意差は認められなかった。しかし、RIS に対する ENR では、併用群より切替群が間接的に優り、OLZ に対する ENR では、切替群より併用群が間接的に優った。

これらの結果は、単剤治療にこだわるなら、まず RIS で開始して早期反応不良なら OLZ に切替える方法が合理的ということになる。一方、広範囲な症状を最初から標的にするなら、OLZ で開始して早期反応不良なら RIS を加える方法が合理的ということになる。

## 引用文献

Ascher-Svanum H, Brnabic A, Lawson AH et al: Comparison of patients undergoing switching versus augmentation of antipsychotic medications during treatment for schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2012; 8: 113-118

Hatta K, Otachi T, Sudo Y et al for the JAST study group: Difference in early prediction of

antipsychotic non-response between risperidone and olanzapine in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2011; 128: 127-135

Hatta K, Otachi T, Sudo Y et al 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* 2012; 198: 194-201

Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H et al: Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia.

*Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 581-590

Katona L, Czobor P, Bitter I: Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: To switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizophrenia Research* 2013;  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.034>

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Hatta K, Otachi T, Sudo Y, et al. 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* 2012; 198: 194-201

Hatta K, Takebayashi H, Sudo Y, et al. for the JAST study group. The possibility that requiring high-dose olanzapine cannot be explained by pharmacokinetics in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Psychiatry Research* 2013; 210: 396-401

Hatta K, Otachi T, Fujita K, et al. for the