

In our previous randomized clinical study, 25% of patients allocated to risperidone, of which the maximum dose was allowed up to 12 mg/day, discontinued risperidone by 8 weeks, while 12% of patients allocated to olanzapine, of which the maximum dose was allowed up to 20 mg/day, discontinued olanzapine by 8 weeks (Hattia et al., 2009). In the present study, the maximum dose of olanzapine was allowed up to 40 mg/day. As no previous data are available regarding the discontinuation rate for patients allocated to olanzapine with such conditions, we assumed 10% decrease in discontinuation rate by 8 weeks from our clinical experiences. The statistical power was set as $\text{power}=1-\beta=80\%$, and sensitivity as $\alpha=5\%$ to enable detection of differences in the effects of the augmentation strategy. Power analysis consequently set the required number of patients at 34 patients per group.

This study is registered in the UMIN Clinical Trials Registry (number: UMIN000005526; <http://www.umin.ac.jp/ctr/>).

3. Results

3.1. Comparison between patients allocated to risperidone and patients allocated to olanzapine

Fig. 1 shows the trial profile. Forty-two patients were randomly assigned to two treatment groups. Baseline characteristics of randomized patients were much the same between groups, and mean (\pm S.D.) maximum doses of risperidone and olanzapine were 6.9 ± 2.7 mg/day and 23.0 ± 10.2 mg/day, respectively, suggesting relative dose equivalency. However, the number of patients allocated to each treatment group did not reach the required number of patients set by power analysis. Therefore, it is not conclusive about the primary outcome measure although time to treatment discontinuation for any cause did not differ between treatment groups (47.0 days [95%CI 39.9–54.0] for risperidone vs. 47.0 days [40.0–54.0] for olanzapine, $P=0.93$).

With respect to safety and tolerability outcomes, the rate of extrapyramidal symptoms was significantly higher in patients taking risperidone than in patients taking olanzapine ($P=0.0080$), corresponding to the significant difference in the rate of adjunctive anticholinergic drug use between the groups ($P=0.013$). No significant differences between treatment groups were identified in mean change from baseline for fasting glucose, cholesterol, triglycerides, or weight. Over-sedation was observed in one patient taking

olanzapine (max. dose, 30 mg/day). Sexual side effects were not observed.

No significant difference in the rate of patients who required high doses was seen between the risperidone group and the olanzapine group (40% [8/20] vs. 32% [7/22], $P=0.75$). The rates of patients who achieved a $\geq 50\%$ improvement in PANSS total score by 8 weeks in patients requiring high-dose risperidone and in patients requiring high-dose olanzapine were 25% [2/8] and 0% [0/7], respectively. Meanwhile, the rates of patients who achieved moderate ($\geq 30\%$) improvement in PANSS total score in patients requiring high-dose risperidone and in patients requiring high-dose olanzapine were 63% [5/8] and 57% [4/7], respectively.

3.2. Comparison between patients having required high doses and patients having responded to conventional doses

Fifteen patients required high doses. Of these patients, six patients were drug-naïve. Among the rest nine patients, only one patient that was allocated to risperidone met the definition of treatment-resistant schizophrenia at the time of study entry (Suzuki et al., 2011). The high-dose group was in a greater trend in the mean PANSS total score at baseline than the conventional-dose group ($P=0.051$, Table 1). In line with it, the high-dose group was in a greater trend in the rate of patients who received haloperidol injections at the time of admission than the conventional-dose group ($P=0.085$). Also, the high-dose group was in a greater trend in the times of haloperidol injections at the time of admission than the conventional-dose group (median 1 vs. 0, $P=0.098$). All subscale scores of PANSS were very high in both groups. Although there were no significant differences in scores of PANSS Positive scale and General psychopathology scale between groups, PANSS Negative scale score was significantly higher in the high-dose group than in the conventional-dose group ($P=0.0077$).

The mean PANSS total score at the time of starting high doses in the high-dose group was 104.5 (S.D. 21.5), which is as high as that at baseline in the conventional-dose group (105.2 [S.D. 24.8], Table 1).

Table 1
Comparison of baseline characteristics between patients requiring high-dose and patients with conventional-dose.

	High-dose (n=15)	Conventional-dose (n=27)	P
Age	37.4 (12.8)	36.7 (9.0)	0.85
Men	7/15 (47%)	14/27 (52%)	1.00
Asian	15/15 (100%)	27/27 (100%)	
Substance dependence	2/15 (13%)	3/27 (11%)	1.00
Duration from onset (year)	9.9 (11.6)	8.1 (7.7)	0.56
Antipsychotic-naïve	6/15 (40%)	17/27 (63%)	0.20
Haloperidol injection received before enrollment	8/15 (53%)	6/27 (22%)	0.085
CGI-S	5.9 (0.7)	5.8 (0.9)	0.56
PANSS			
Total	120.5 (21.0)	105.2 (24.8)	0.051
Positive scale	32.6 (6.1)	30.5 (6.5)	0.30
Negative scale	28.9 (9.2)	20.9 (8.7)	0.0077
General psychopathology scale	58.0 (11.1)	53.8 (14.1)	0.23
GAF	20.3 (8.3)	23.7 (8.0)	0.20
BMI (kg/m ²)	21.1 (4.0)	21.7 (3.4)	0.66
PANSS total score at the time of starting high-dose	104.5 (21.5)		

Data represent mean (S.D.) or n/N (%), unless otherwise indicated. All substance dependence except one patient with benzodiazepine dependence in the conventional-dose group was alcohol dependence. "Haloperidol injection received before enrollment": the maximal duration until enrollment was 3 days. CGI-S, Clinical Global Impression Severity rating scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; GAF, Global Assessment of Functioning; BMI, body mass index. Differences in age, duration from onset, CGI-S, PANSS, GAF, and BMI were calculated using the unpaired t-test. Differences in sex, and frequencies of substance dependence, antipsychotic-naïve, and haloperidol injection received before enrollment were calculated using the Fisher's exact test.

3.3. Serum olanzapine concentrations at the time of taking 20 mg/day in patients who subsequently required high-dose olanzapine

Serum olanzapine concentrations at the time of taking 20 mg/day could be obtained from five out of seven patients who subsequently required high-dose olanzapine. The rest two patients refused additional blood samples. The mean time from dosing to sample collection was 14.2 h (S.D. 2.5, range 11–16). Values are shown in Table 2, and the mean value was 47.876 ng/mL (S.D. 21.546). Although Case 2 was a smoker, the serum concentration was not low. The serum olanzapine concentration at the time of taking 20 mg/day in the patient who subsequently discontinued olanzapine due to over-sedation was extremely high (84.856 ng/mL).

4. Discussion

The number of patients allocated to each treatment group did not reach the required number of patients set by power analysis to examine whether olanzapine within 40 mg/day would be superior to risperidone within 12 mg/day in acute schizophrenia patients. Meanwhile, comparison between patients having required high doses and patients having responded to conventional doses revealed a difference in PANSS Negative scale score at baseline, i.e., the score in the former was significantly higher than that in the latter. It suggests that patients with severe negative symptoms do not respond to conventional-dose antipsychotics and require high doses in acute-phase schizophrenia. So far the association between negative symptoms and antipsychotic treatment-resistance has been pointed out (Kinon et al., 1993; Hattia et al., 2003). The association between negative symptoms and gray matter decrease has also been pointed out (Cahn et al., 2006). Severe negative symptoms stood on pharmacological and morphological abnormality, which makes treaters hard to emotionally communicate with such patients, might need additional doses of antipsychotics for patients' behavior affected by severe positive and general psychopathology symptoms to be managed.

Although the rates of patients who achieved a $\geq 50\%$ improvement in PANSS total score by 8 weeks in patients requiring high doses were low (25% for risperidone and 0% for olanzapine), more than half of such patients achieved moderate ($\geq 30\%$) improvement in PANSS total score (63% for risperidone and 57% for olanzapine). Consequently, monotherapy could be continued in more than half of patients who

did not respond to conventional doses. In addition, severe adverse events did not happen as the safety of high-dose olanzapine has been reported (Kinon et al., 2008; Mitchell et al., 2006). When monotherapy is valued more than polypharmacy, olanzapine dosing above the licensed range for non-responders to conventional doses may be acceptable as risperidone up to 12 mg/day is licensed.

Another question was whether patients who require high-dose olanzapine could be predicted by means of pharmacokinetics. In other words, this study examined whether serum olanzapine concentrations for patients who do not respond to conventional doses would be inappropriately low. Olanzapine has little active metabolites (Callaghan et al., 1999), and there is a high correlation between serum and cerebrospinal fluid olanzapine concentrations (Skogh et al., 2011). Therefore, serum olanzapine concentrations reflect most activity of olanzapine. Furthermore, a relationship between clinical outcomes and plasma concentrations has been strongly indicated, and a therapeutic range of 20–50 ng/mL has been found (Mauri et al., 2007). In the present results, serum olanzapine concentrations after 11–16 h from 20 mg/mL dosing to sample collection for patients who subsequently required high doses were above 30 ng/mL. As mean olanzapine plasma concentrations at 24 h after dosing were approximately 70% of those at 12 h after dosing, irrespective of ethnicity (Callaghan et al., 1999), trough plasma concentrations of the five cases that did not respond to 20 mg/day olanzapine must not have fallen below 20 ng/mL (Table 2). Thus, serum olanzapine concentrations for patients who subsequently required high doses were not low, suggesting that the reason for requiring high doses in such patients cannot be explained by pharmacokinetics. Roth (2008) mentioned the possibilities for the efficacy of high-dose olanzapine for treatment-resistant schizophrenia: pharmacodynamics, pharmacokinetics, and pharmacogenetics. So far, Kelly et al. (2006) reported that plasma levels of olanzapine given 50 mg/day were not associated with symptom response, and Citrome et al. (2009) reported no significant correlation between olanzapine concentration and either change in PANSS score or response to treatment. The present study has directly shown evidence that the reason for requiring high-dose olanzapine cannot be explained by pharmacokinetics. To our knowledge, this is the first finding of serum olanzapine concentrations at such timing for patients who did not respond to conventional doses and subsequently required high doses.

In contrast, some side effects might be partly explained by pharmacokinetics because the serum concentration of Case 5 during

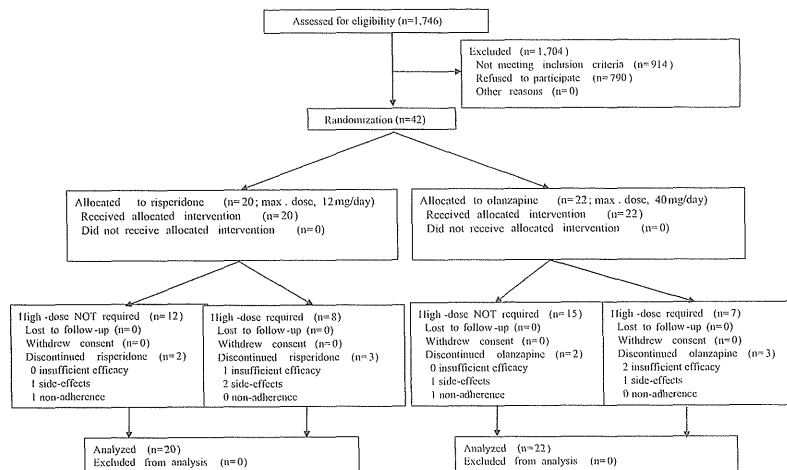


Fig. 1. Trial profile.

Table 2
Characteristics and serum olanzapine concentrations at the time of oral 20 mg/day in patients who did not respond to conventional-dose olanzapine and subsequently required high doses.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Age (year)	58	42	28	50	53
Sex	Male	Male	Female	Female	Female
Smoking	Non	One pack of cigarettes/4 weeks	Non	Non	Non
Timing of sample collection after the increase in olanzapine to 20 mg/day (day)	1	11	1	8	1
Time from dosing to sample collection (hour)	16	12	16	11	16
Serum olanzapine concentration (ng/mL)	30.730	36.267	40.103	47.424	84.856
Estimated trough plasma concentrations (ng/mL) ^a	> 21.511	25.387	> 28.072	Slightly low value at 33.197	> 59.399
Discontinuation before 8 week period	No	No	Yes	No	Yes
The reason for discontinuation			NE		SE
The final improvement in PANSS (%)	42.4	31.0	32.3	31.4	24.6

NE, insufficient efficacy; SE, side effects; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale.

^a Estimated trough plasma concentrations (ng/mL) were determined based on evidence that mean olanzapine plasma concentrations at 24 h after dosing were approximately 70% of those at 12 h after dosing, irrespective of ethnicity (Callaghan et al., 1999).

receiving 20 mg/day that subsequently discontinued olanzapine due to over-sedation was extremely high (84.856 ng/mL, Table 2). This suggests that the patient might have been a slow metabolizer, and that over-sedation might have been associated with the extremely high serum concentration. Similar finding has been observed about olanzapine concentrations and prolactin levels (Citrome et al., 2009).

One strength of this study was that all participants were psychiatric emergency cases requiring admission, mirroring real clinical practice. The absence of support from pharmaceutical companies was also characteristics of the study. One limitation was that sample size was small. Obtaining informed consent in emergency situations is often difficult. In the present study, especially, obtaining consent to use above licensed doses of olanzapine was extremely difficult. Accordingly, the rate of participation in the study among eligible patients was 5%. Second, the present finding may not be applicable to African American, because 89% of them are CYP3A43 genotype AA carriers, and 50% of AA carriers have predicted concentrations less than 20 ng/mL in the range of 15–20 mg/day (Bigos et al., 2011). Third, the study design was single-blinded. Both clinicians and patients may have had expectations about individual antipsychotics in terms of therapeutic potency in acute psychotic episodes, dosage requirements, side-effect profile, and likely need for p.r.n. medication. Such expectations could influence the dosage prescribed, decisions to prescribe p.r.n. medication, and decisions to discontinue the assigned drug. The present findings suggest that conventional doses are hard to take effects irrespective of levels of serum concentrations in Asian acute-phase schizophrenia patients whose negative symptoms clearly exist at the time of admission, and that more than half of such cases show moderate improvement resulted from subsequent treatment with high doses. More studies performed in real clinical practice with minimal bias are required to assist clinicians in making rational treatment decisions.

Acknowledgments

This work was supported by grants from the Ministry of Health, Welfare, and Labor of the Japanese Government (Comprehensive Research on Disability Health and Welfare, H23-008). The sponsor of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, writing of the report, and the decision to submit the paper for publication.

The authors thank Dr. Haruo Watanabe and Dr. Kozo Fukao (Sawa Hospital), Dr. Kazuya Hata (Hokotukurinikku Hospital), Dr. Juichiro

Naoe, Dr. Ayumi Iida and Dr. Nanase Kawabata (Asahikawa Keisenkai Hospital), Dr. Yuko Nagaji, Dr. Hirokata Imaiyuki and Dr. Takashi Hirata (Saitama Prefectural Psychiatric Hospital), Dr. Yuko Kozuka (Mie Prefectural Mental Medical Center), Dr. Kaori Imura, Dr. Toshinao Takahashi, Dr. Masanori Arihara, Dr. Masamichi Fukuda, Dr. Kenjiro Kiuchi and Ms Asami Orihara (Seijin Hospital), Dr. Yuya Tenjin (Narimasu Kousei Hospital), Dr. Yuriko Sudo (Tosa Hospital), Dr. Kiyooki Takeshi, Dr. Mayuka Ike, Dr. Hiroyo Sato and Dr. Kazuhisa Ishigaki (Tokyo Musashino Hospital), Dr. Hiroko Taki (Hyogo Prefecture Kofu Hospital), Dr. Makiko Murakami (Shizuoka Psychiatric Medical Center), Dr. Kijiro Hashimoto, Dr. Yasuhiro Nishijima and Dr. Yasufumi Tomiyama (National Hospital Organization Hizen Psychiatric Center), Dr. Fusako Enokido (Fuku Prefectural Hospital), and Dr. Masaki Okumura (Tokyo Metropolitan Toshina General Hospital), for the collection of data, and Mr Akira Maihara (JCL Bioassay Corporation), Dr. Toshitaka Kawabata (Kyoto Prefectural Rakunan Hospital) and Dr. Nozomu Asukai (Tokyo Institute of Psychiatry), for the helpful comments. The authors also thank Eli Lilly and Company for providing LY170222 to analyze serum olanzapine concentrations.

References

- Bigos, K.L., Bies, R.R., Pollock, B.G., Lowy, J.J., Zhang, F., Weinberger, D.R., 2011. Genetic variation in CYP3A43 explains racial difference in olanzapine clearance. *Molecular Psychiatry* 16, 620–625.
- Cahn, W., van Haren, N.E., Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., Caspers, E., Laponder, D.A., Kahn, R.S., 2006. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 189, 391–392.
- Callaghan, J.T., Bergstrom, R.F., Pate, R.R., Beasley, C.M., 1999. Olanzapine: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clinical Pharmacokinetics* 37, 177–192.
- Citrome, L., Jaffe, A., Levine, J., 2007. Datapoints: the ups and downs of dosing second-generation antipsychotics. *Psychiatric Services* 58, 11.
- Citrome, L., Stauffer, V.J., Chen, L., Kinon, B.J., Kurtz, D.J., Jacobson, J.G., Bergstrom, R.F., 2009. Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: an analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 29, 278–283.
- Choi, H.J., Jung, S.H., Kang, M.H., Lee, J.S., Bae, J.N., Kim, C.E., 2011. Antipsychotics prescribing patterns of patients with schizophrenia admitted to Korean general hospital psychiatric unit: 2001 to 2008. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 9, 17–22.
- Gardner, D.M., Murphy, A.L., O'Donnell, H., Centorrino, F., Baldessarini, R.J., 2010. International consensus study of antipsychotic dosing. *American Journal of Psychiatry* 167, 686–693.
- Guy, W., 1976. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Dept of Health, Education, and Welfare, Bethesda.
- Hata, K., Nakamura, H., Matsuzaki, I., 2003. Acute-phase treatment in general hospitals: clinical psychopharmacologic evaluation in first-episode schizophrenia patients. *General Hospital Psychiatry* 25, 39–45.
- Hata, K., Otachi, T., Sudo, Y., Hayakawa, T., Ashizawa, Y., Takebayashi, H., Hayashi, N., Homalawa, H., Ito, S., Nakase, R., Usui, C., Nakamura, H., Hirata, T., Sawa, Y., 2011. Difference in early prediction of antipsychotic non-response between risperidone and olanzapine in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Schizophrenia Research* 128, 127–135.
- Hata, K., Otachi, T., Sudo, Y., Kuga, H., Takebayashi, H., Hayashi, H., Ishii, R., Kasuya, M., Hayakawa, T., Maikawa, F., Hata, K., Nakamura, M., Usui, C., Nakamura, H., Hirata, T., Sawa, Y., 2012. A Comparison Between Augmentation with Olanzapine and Increased Risperidone Dose in Acute Schizophrenia Patients Showing Early Non-response to Risperidone. *Psychiatry Research Mar. 13*. (Epub ahead of print [PMID: 22421064]). For the JAST Study Group.
- Hata, K., Sato, K., Hanaikawa, H., Takebayashi, H., Kimura, N., Ochi, S., Sudo, Y., Asukai, M., Nakamura, H., Usui, C., Kawabata, T., Hirata, T., Sawa, Y., 2009. Effectiveness of second-generation antipsychotics with acute-phase schizophrenia. *Schizophrenia Research* 113, 49–55.
- Hata, K., Takahashi, T., Nakamura, H., Yamashiro, H., Endo, H., Fujii, S., Fukami, G., Masui, K., Asukai, N., Yonezawa, Y., 1998. Abnormal physiological conditions in acute schizophrenic patients on emergency admission: dehydration, hypokalemia, leukocytosis and elevated serum muscle enzymes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 248, 180–188.
- Inada, T., 1996. Evaluation and Diagnosis of Drug-induced Extrapyramidal Symptoms: Commentary on the DIEPSS and Guide to its Usage. *Seiva Shoten Publishers*, Tokyo.
- Jones, S.H., Thornicroft, G., Cotley, M., Dunn, G., 1995. A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *British Journal of Psychiatry* 166 (5), 654–659.
- Kay, S.R., Opler, L.A., Fiszbein, A., 1991. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Rating Manual. Multi-Health System Inc., Toronto.
- Kelly, D.L., Richardson, C.M., Yu, Y., Conley, R.R., 2006. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 21, 393–398.
- Kinon, B.J., Kane, J.M., Chakos, M., Munné, R., 1993. Possible predictors of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse: influence of negative symptoms and acute extrapyramidal side effects. *Psychopharmacology Bulletin* 29, 365–369.
- Kinon, B.J., Volavka, J., Stauffer, V., Edwards, S.E., Liu-Seifert, H., Chen, L., Adams, D.H., Lindenmayer, J.P., McEvoy, J.P., Buckley, P.F., Lieberman, J.A., Meltzer, H.Y., Wilson, D.R., Citrome, L., 2008. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28, 392–400.
- Kraus, J.E., Sheitman, B.B., Cook, A., Riviere, R., Lieberman, J.A., 2005. Olanzapine versus risperidone in newly admitted acutely ill psychotic patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 66, 1564–1568.

- Kumra, S., Kranzler, H., Gerbino-Rosen, G., Kesrer, H.M., De Thomas, C., Kafantaris, V., Correll, C.U., Kane, J.M., 2008. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biological Psychiatry* 63, 524–529.
- Leucht, S., Davis, J.M., Engel, R.R., Kissling, W., Kane, J.M., 2009. Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentation. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119 (Suppl 438), 7–14.
- Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.C., Keefe, R.S., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., Severe, J., Hsiao, J.K., 2005. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 353, 1209–1223.
- Mauri, M.C., Volonteri, L.S., Colasanti, A., Fiorentini, A., De Gaspari, I.F., Bareggi, S.R., 2007. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clinical Pharmacokinetics* 46, 359–388.
- McQue, R.E., Walsted, R., Urcuyo, L., Orendain, G., Joseph, M.D., Charles, R., Hasan, S.M., 2006. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 189, 433–440.
- Mitchell, M., Riesenberg, R., Bari, M.A., Marquez, E., Kurtz, D., Falk, D., Hardy, T., Taylor, C.C., Mitchell, C.P., Cavazzoni, P., 2006. A double-blind, randomized trial to evaluate the pharmacokinetics and tolerability of 30 or 40 mg/d olanzapine relative to 20 mg/d oral olanzapine in stable psychiatric subjects. *Clinical Therapeutics* 28, 881–892.
- Meltzer, H.Y., Bobo, W.V., Roy, A., Jayathilake, K., Chen, Y., Ertugrul, A., Anil Yağcıoğlu, A.E., Small, J.G., 2008. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 69, 274–285.
- Roth, B.L., 2008. High-dose olanzapine for treatment-resistant schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 69, 176–177.
- Slough, E., Sjödin, I., Josefsson, M., Dahl, M.L., 2011. High correlation between serum and cerebrospinal fluid olanzapine concentrations in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder medicating with oral olanzapine as the only antipsychotic drug. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31, 4–9.
- Suzuki, T., Remington, G., Mulsant, B.H., Rajji, T.K., Uchida, H., Graf-Guerrero, A., Mamo, D.C., 2011. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophrenia Research* 133, 54–62.
- Volavka, J., Czobor, P., Sheitman, B., Lindenmayer, J.P., Citrome, L., McEvoy, J.P., Cooper, T.B., Chakos, M., Lieberman, J.A., 2002. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry* 159, 255–262.

（“ざつ”知りたい！）

米国の隔離・身体拘束最小化方策 ＝「コア戦略」とは



第1回

トラウマインフォームドケア （トラウマを念頭に置いて臨むケア）

石井美緒
（精神科医）

米国では1990年代末以降、世論を巻き込んだ行動制限削減のムーブメントが起き、全組織管理的な視点を含んだ包括的な行動制限最小化方策として、Huckshorn*1が提唱した「隔離・身体拘束最小化——使用防止のためのコア戦略」（以下、コア戦略）に基づく取り組みが実施された。本邦では吉浜らがそれを翻訳している*2。

コア戦略は、4つの基本的概念と6つの具体的戦略を提示する。米国では精神保健局長協会（NASMHPD）が主体となり、コア戦略を基にした行動制限最小化に関する研修が、数多く開催され、一定の成果をあげている*3。

著者らは、2012年10月に米国マサチューセッツ州にて行われたコア戦略研修に参加した。本連載では、この研修にて習得した知識と、米国におけるその実践の実態について3回にわたって報告する。

1回目となる本稿は、米国の精神科医療現場の概要と、コア戦略の主要戦略の1つである「トラウマインフォームドケア」について紹介する。



いしいみお◎2007年、北海道立札幌医科大学医学部卒業。2009年横浜市立大学附属病院にて初期臨床研修修了後、精神科医として沼津中央病院、横浜市立大学附属市民総合医療センターなどで勤務。2012年4月から、横浜市立大学医学部大学院医学研究科博士課程、国立精神神経医療研究センター精神保健研究所社会復帰部に在籍し、主に統合失調症における当事者中心の医療をテーマとして臨床研究に携わっている。

●沼津中央病院：〒410-0811 静岡県沼津市中瀬町24-1

行動制限はもはや「治療の失敗」？

米国では精神医療に関する法体制が州によって大きく異なる。我々が訪れたマサチューセッツ州は精神医療体制の整備された、先進的と言われる州の1つであり、地域精神保健サービスの充実や当事者中心の医療の推進に尽力している。入院医療においては隔離・身体拘束の最小化に州をあげて取り組んでおり、2000年から2005年までの間におよそ80%もの行動制限の削減をはかるという驚くべき成果を上げている*4。

米国では行動制限はもはや治療手段ではなく治療の失敗と見なされるともいわれ*5、また後に述べるトラウマインフォームドケアの概念が浸透していることも手伝ってか、行動制限については日本よりもより“深刻な問題”として捉えられている現状を、現地での研修を通じて実感した。

米国では1960年代から脱施設化が進んでおり、精神疾患での入院は平均約1週間と、日本と比べ格段に短い*6。マサチューセッツ州でも、精神科救急専門部門を持つ病院にごく短期の急性期治療のみを入院で行い、その後は地域精神保健サービスに移行するケースがほとんどである。そのような短期の医療介入のみでは地域移行できない患者のためには、リハビリセンターとしての機能を有する大規模な州立病院も少数ながら存在し、そちらでは平均1年の入院期間中に、作業療法を中心とした社会復帰プログラムが組まれている。

トラウマを念頭に置いたケア

トラウマインフォームドケアは、コア戦略のなかでも核となる概念の1つであり、著者らが参加

した研修でも随所でその内容、実践について言及されていた。

日本語に訳しづらいが、「トラウマ（心的外傷）を念頭に置いたケア」と考えていただきたい。すなわち精神医療にかかわるあらゆるトラウマ（当事者の背景にある虐待などの体験から、精神医療現場で当事者・スタッフが遭遇し得る体験まで）を常に念頭に置いて臨むケアのことである。一個人にとってのある体験が、トラウマとして侵襲していることの意味に着目し、それを基にケアを組み立てていく。行動制限最小化のみならず精神科医療全体の適切化に向けた包括的な概念と言える。

トラウマは、性的・身体的・心理的虐待、家庭内暴力、事故や災害、テロなどの体験により受ける精神的ショックである。米国の調査*7では、精神障害者は一般人口と比べて有意に高い割合で、過去になんらかのトラウマを有していることがわかった。また、トラウマを有する人は、過去のトラウマを想起させるような状況によってトラウマの再体験をしやすいたことが、脳科学的に証明されている。

強制治療や行動制限など、精神医療現場で起き得る状況は、当事者にとって恐怖、脅威であるため、トラウマの再体験を惹起する危険が高くなりやすいたと考えられる。そしてトラウマを再体験すると、脳内の情動調節システムがうまく作動しなくなり、興奮や攻撃性の高まりといった反応を呈しやすくなるため、治療も悪循環に陥ってしまう。ケアにあたる者は、そのことを常に意識する必要がある。そうでなければ、隔離・身体拘束最小化は達成されないのである。

具体的な方法としては……

トラウマインフォームドケアを実践する方法をいくつか具体的に挙げると、①当事者のトラウマ経験の有無を把握する、②入院中にその人にとって再トラウマ体験となり得る事象は何かをアセスメントする、③入院中に興奮や暴力が生じた場合、その行為の背景にトラウマをベースとした何らか

の意味があるものと理解する、④当事者に不安・恐怖が惹起された時の自身の反応について自覚を促す、⑤当事者とスタッフが協力して対応策を講じる、⑥ケアにかかわる全スタッフがトラウマについての理解を高める、などである。

米国ではヴェトナム戦争からの帰還兵の心理の後遺症が問題となって以来、トラウマの概念が、精神医療の枠を超えて広く社会に普及している。我が国でも阪神大震災以降トラウマという言葉を目にする回数は増えたものの、社会的認知・理解はまだ不十分である。文化的背景を鑑みつつ、我が国の精神医療現場に即したかたちでトラウマインフォームドケアの概念を取り入れていく必要があると考える。

【引用・参考文献】

- *1 Huckshorn KA: Reducing seclusion & restraint use in mental health settings; core strategies for prevention. Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Service, 42: 22-33, 2004.
- *2 ハクショーン K.A. (吉浜文洋, 杉山直也, 野田寿恵 監訳): 精神保健領域における隔離・身体拘束最小化——使用防止のためのコア戦略, 精神科看護出版, 2010.
- *3 Barclay L: Preventing violence and the use of seclusion and restraint; an expert interview with Kevin Ann Huckshorn, RN, MSN, CAP, ICADC. Medscape Medical News, November 2, 2009. <http://www.medscape.com/viewarticle/711633> (Accessed December 21, 2012.)
- *4 The Official Website of the Executive Office of Health and Human Services, Massachusetts. Seclusion and Restraint Reduction Initiative. <http://www.mass.gov/eohhs/gov/departments/dmhr/restraintseclusion-reduction-initiative.html> (Accessed October 3, 2013.)
- *5 Barbara M. D'Orio: Reduction of Episodes of Seclusion and Restraint in a Psychiatric Emergency Service. Psychiatric Service, Vol. 55, No. 5, 2004.
- *6 U. S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. National Hospital Discharge Survey 2010. ftp://ftp.cdc.gov/pub/Health_statistics/NCHS/Dataset_Documentation/NHDS/NHDS_2010_Documentation.pdf
- *7 Cusack, K.J.: Trauma history screening in a community mental health center, psychiatric Services, 155: 157-162, 2004.
- *8 Janina Fisher: Trauma-Informed Care. Massachusetts Department of Mental Health Resource Guide, Third Edition, 2012.

（“ざっと”知りたい）

米国の隔離・身体拘束最小化方策 ＝「コア戦略」とは



第2回

セイフティプラン

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)

コア戦略4「隔離・身体拘束使用防止ツール」^{*1}の1つであるセイフティプランとは、患者個人の危機的状況や自己統制不良を回避するために、入院時に患者、家族、医療スタッフが話し合い、立てておく「危機的状況に対するケアプランと契約」である^{*1-3}。米国マサチューセッツ州精神保健局が開発・運用している。

入院時から患者とスタッフが共に話し合い、お互いに合意を得るという点にセイフティプランの特徴がある。利点として、その話し合いにより、患者自らストレスや危機的状況に気づき、それらに対する対処方法を把握することができる。またスタッフや周囲の関係者らにとっては、患者を支援する手法をあらかじめ知っておくことができる利点もある。セイフティプランを入院時から活用することにより、結果として隔離・身体拘束の最小化を図ることが可能となる。

セイフティプランの作成には、まず、過去のトラウマ体験歴（例えば虐待、隔離・身体拘束など）の有無を確認する。次に、「引き金ないし増長要因」



ざとうまきこ◎2003年、明治学院大学社会学部社会福祉学科卒業。神奈川県内の病院にて精神保健福祉士として勤務、のち渡米。米国カリフォルニア州立大学ロングビーチ校大学院にて老年学(Gerontology)専攻、2011年修士課程修了。同年5月より国立精神・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にて、隔離・身体拘束などの行動制限を含む精神科医療の質に関する研究に取り組んでいる。

●国立精神・神経医療研究センター：
〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1

「初期の兆候」「対処法」の3つを確認していく^{*2,3}（資料1）。

米国では入院して24～48時間以内に患者本人、家族、およびスタッフらでこれを確認し、セイフティプランを作成することを推奨している^{*2-4}。しかし急性期症状のために入院時に確認できない場合は、最低限の事項に絞って家族ないし患者本人に尋ね、後日セイフティプランを完成させてもよいとしている。

セイフティプランは資料1の通りである必要はなく、病院の目的・対象に合わせ、必要最低限確認しておくべきことに絞ってもよい。

スタッフの誰が、いつ、どのような環境でトラウマ体験歴の有無や引き金などを確認するのかを、予め病院内でガイドラインとして作成しておくことも推奨している。

セイフティプランを効果的に活用するためには、スタッフと患者、家族らがセイフティプランの目的、およびその中で使用される言葉の意味を互いに理解しておく必要がある^{*2,3}。作成したセイフティプランは、患者の署名を得て、患者や家族にコピーを渡す。スタッフは看護記録内に保存し、共通認識を図る。そして、いろいろな時の対処法をピアサポートの力を借りて練習するなど、セイフティプランの情報を活かしていく。

セイフティプランの活用は、患者の自尊心を向上させ、スタッフの患者理解ならびに個々の患者に合わせた治療関係の構築へ発展し得るものと期待される。我が国においても、患者の治療への参画を前提とするセイフティプランの活用が望ましいと考える。

精

*1 Huckshorn KA: Reducing seclusion & restraint use in mental health settings: core strategies for prevention. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv, 42:22-33, 2004. (吉浜文洋、杉山直也、野田寿恵監訳：精神保健領域における隔離・身体拘束最小化——使用防止のためのコア戦略。精神看護出版, 2010.)

セイフティプラン
危機的状況に対するケアプランと契約

氏名 _____ 日付 _____

既往

以下のような経験をしていますか？

自制心を失う		自傷行為		外傷体験	
攻撃的な行為		自殺企図		隔離・身体拘束	
薬物アルコール依存・乱用		その他：			

隔離・身体拘束について

今までに隔離、身体拘束、強制的な注射や投薬などの抑制手法を受けたことがありますか？

どの抑制手法？ _____

いつ？ _____

どこで？ _____

どうして？ _____

どう思いましたか？ _____

1. 引き金ないし増長要因

あなたを特に苛立たせるような引き金がありますか？

すでに苛立ち始めた時、さらに悪化させるものはありますか？

叫び声・大きな声・口げんか		話を聞いてもらえない	
笑われる・バカにされる		一人にさせられる	
触られる		暗闇	
睨まれる		就寝時間	
プライバシーがない		寂しさを感じる	
部屋を見られる		プレッシャーを感じる	
人が近くにいる		1日の中の特定の時間帯	
家族との接触		1年の中の特定の時期	

2. 初期の兆候

あなたがコントロールを失い始めた時に他の人が気付くかもしれないことについて教えてください。

荒い息		こぶしを握る	
動悸		大きな声を出す	
発汗		悪態をつく／横柄な態度を取る	
筋肉のこわばり		身構える（攻撃の準備）	
両手をもみ合わせる		泣く	
身体をゆする		くすくすと笑う	
うろろろ歩く／じっとしてられない		不適切に歌う	
歯を食いしばる（歯ざしり）		人を避ける	
睨みつける		その他：	

日本語：国立精神・神経医療研究センター 社会精神保健研究部作成、佐藤真希子、野田寿恵訳
日本語は文献※1, 4, 5を参考にして作成しました。

3. 対処法

あなたがつらい状況にあるときやコントロールを失うかもしれないときに、気分を改善させられるかもしれない方法を考えるのは大切なことです。以下にいくつかの提案があります。すべてを提供することは難しいかもしれませんが、どうしたら最もよい支援ができるかを検討するために、一緒に考えたいと思います。また、かえって気分を悪化させるものがあれば教えてください。また、かえって気分を悪化させるものには○を、気分を悪化させるものには×を付けてください。(気分を改善させるものには○を、気分を悪化させるものには×を付けてください。)

身体的

深呼吸		横になる、寝る	
運動		毛布にくるまる	
歩く		ぬいぐるみを抱く	
ストレッチ		まくらを叩く	
熱い／冷たいシャワーを浴びる		まくらに向かって叫ぶ	
身体のだこかを水や冷たいタオルで冷やす		泣く	
食べる		薬を飲む	
温かいものを飲む		その他：	

認知的

本を読む		粘土こねをする	
日記をつける		トランプをする	
テレビを見る		ゲーム機で遊ぶ	
塗り絵をする		その他：	

社会的

誰かと話す（友人、他患、スタッフなど） 具体的に：		本を読んでもらう	
誰かと電話で話す（友人、家族など） 具体的に：		男性／女性スタッフのサポートを得る 具体的に：	
誰かの側に居る、座っている（スタッフ、友人など）具体的に：		一人にしてみよう	
人に触れて（さすって）もらう		その他：	

環境的

自分の部屋で過ごす		暗くする	
リラックスルームを使う		外出する	
音楽を聴く		外に出て自然に触れる	
感覚刺激を増やす（何かを眺めたり、聞く）		買い物をする	
感覚刺激を減らす（アイマスク、耳栓など）		その他：	

精神的

祈る		自己肯定の練習をする	
瞑想にふける		その他：	

日付 _____

患者署名 _____

スタッフ署名 _____

※2 NASMHPD: Promoting Recovery in Mental Health Settings by Preventing Violence, Trauma, and the Use of Seclusion and Restraint, 2012. (2012年10月9-10日, 研修資料)
※3 MacLachlan J, Stromberg N: Safety Tools. Massachusetts Department of Mental Health Creating Positive Cultures of Care Resource Guide Third Edition, Chapter Four Section Two, 2012.
※4 Massachusetts Department of Mental Health: Restraint/

Seclusion Reduction Initiative (RSRI). <http://www.mass.gov/eohhs/gov/departments/dmh/restraintseclusion-reduction-initiative.html>. (2013年11月8日アクセス)
※5 Sullivan AM, Bezmen J, Barron CT, Rivera J, Curley-Casey L, Marino D: Reducing restraints: alternatives to restraints on an inpatient psychiatric service - utilizing safe and effective methods to evaluate and treat the violent patient. The Psychiatric quarterly, 76(1):51-65, 2005.

「ざっと知りた〜い」

米国の隔離・身体拘束最小化方策 =「コア戦略」とは



第3回

コンシューマー

三宅美智

(天理医療大学精神看護学・助教)

コンシューマーとは何か

Huckshorn が提唱した「精神保健領域における隔離・身体拘束最小化——使用防止のためのコア戦略」を翻訳した際に、Consumer を日本語でどのように訳すかについて、翻訳者は議論を重ねたと聞いている。翻訳には次のような訳注が付いている*1。

Consumer の本来の意味は「消費者」であり、農作物や商品などに関して生産者と対をなす用語だが、英語ではサービスについても Consumer が使用される。対象がサービスの場合、日本語では生産者に当たるのは「サービス提供者」、消費者に当たるのは「利用者」であるが、「利用者」には User という英語が使用されるため、Consumer に対する訳語は「医療消費者」とされることが多い。サービスが診療であれば受療者となり、それには通例「患者」といった表現が使

用されるが、ケアの全体像はより生活や社会をふまえた包括的なものととらえると、病気や障害のみによって特徴づけられる「患者」や「障がい者」の表現は、尊厳と主体性をもって自立や回復を目指すプロセスにとってふざかしい用語ではなく、「利用者」や「消費者」という表現が使用される。

コア戦略研修においては講師も参加者も「患者 Patient」という表現は使用せず、「利用者 User」、「消費者 Consumer」という表現が使用されていた。ここではコア戦略における、医療消費者としてのコンシューマーの役割について報告する。

マサチューセッツ州の施設における役割

コンシューマーは、隔離・身体拘束の削減を促すため、組織内でさまざまな役割を期待されていた。その1つがピアサポーターである。マサチューセッツ州では、一定の研修を受けたコンシューマーはピアスペシャリストとなる。彼らはドロップインセンター、リカバリーセンター、クライシスセンター、病院などで活躍していた。リカバリーセンターでは700名のスタッフのうち、6割以上がピアスペシャリストで占められていた。彼らは院内でピアサポート活動を行うほか、入院体験を語る活動や、リカバリーモデルについての啓蒙活動を行っていた。

そのうちの1人に話を聞くと、病院で正規雇用されており、隔離・身体拘束をされた入院患者のサポートをしているという。具体的には、隔離・身体拘束を実施された入院患者と面接をしたり、その体験を共有したり、隔離・身体拘束を振り返るためのグループへの参加の意思を確認したり、希望があれば一緒に参加することもあるという。

これ聞いて「まるで看護師のようだ」と感じた。ピアスペシャリストがこのように働く病院で

は、そこで働く専門職は、自分の専門性をもう一度問い直されることになるだろう。それもピアスペシャリストが院内に存在する意義なのだと感じた。

ほかに、ソーシャルスキルの強化、退院支援、入院の予防もピアスペシャリストの役割として挙がっていた。

対等な立場で意見を述べるコンシューマー

コア戦略研修の場でも、コンシューマーが役割を發揮していた。参加していたピアスペシャリストは、「患者の暴力のリスクが高まっている状況でこそ自分たちの力が發揮できる、自分たちがその場にいれば隔離・身体拘束は避けられる」と主張していた。当事者のことなら、医師や看護師よりも、自分たちが一番の理解者であるという自信の表れであろう。あるいはつらい体験をしている入院患者に、隔離・身体拘束という形で対応しがちな医療従事者に対する憤りの表れだろうか。

一方でその場にいた看護師もまた、自分の意見——興奮した患者を目の前にした時の恐怖、そして隔離・身体拘束を限界まで削減している現状で、なお隔離・身体拘束の削減を迫られることへの憤り——を率直に述べていた。これもまた、現場にかかわる人間の実感がこめられた声であった。

私は研修に初めて参加したが、その議論のなかでなにより強く感じたことは、医療従事者とコンシューマーが対等であるということである。それぞれの立場から“本音”の言葉を交わし、隔離・身体拘束について考えることは、互いの視野を広げ、新たな実践の可能性を生み出す機会となっているように見えた。

我が国での可能性

病院やその他の施設で正式に雇用され、現場で医療従事者と共にスタッフの一員として役割を担うコンシューマーたち。その意義の大きさがマサ

チューセッツ州のコンシューマーたちの自信や誇りにつながっているように見えた。

一方、我が国におけるコンシューマーの可能性を考えてみたい。平成16年度厚生科学研究費補助金精神障害者の在宅支援ネットワークの構築に関する企画研究*2では、回復した当事者を「生活サポーター」として病院に派遣し、入院患者をエンパワメントする取り組みが行われた。この活動は現在も継続しており、長期入院患者の退院支援に成果を上げている。この取り組みでわかったことは、回復した当事者が自分の体験を話すことで、当事者同士がエンパワメントし、支え合う関係が築け、それが退院を後押しする力となるということである。病院内に当事者が入ることで、医療従事者だけでは気づけなかった思いや視点に気づき、退院に向かうきっかけをつかむ機会が増えるという効果も報告されている。

だが現状では「行動制限最小化」の視点で当事者が役割を發揮する場は我が国には少ない。行動制限最小化においても、当事者がかわかり、率直な感想を述べることで生み出される相互作用は大きいと考えられる。私は現在、行動制限最小化のために当事者がどのように参加できるか、その可能性について研究している。研究の一環として、行動制限最小化委員会に当事者がメンバーとして参加することや、隔離・身体拘束を体験した入院患者と退院した当事者が、共にその体験を振り返る話し合いを行っているところである。当事者が自分の経験を基に意見を述べることにより、医療従事者が新たな気づきを得られ、対応を見直す機会となる可能性は高い。その結果、隔離身体拘束件数の減少、あるいは期間の短縮に効果が得られるのではないかと期待している。



みやけみち ◎臨床を離れて教育、研究に携わるようになって4年が過ぎました。隔離・身体拘束を減らすための研究では、アメリカで開催された研修に参加する機会を得られ、貴重な体験をしました。当事者と医療従事者が、隔離・身体拘束を減らすために共に考え話し合う姿に感銘を受けました。日本でもそうした機会が多くなることを願って、研究に取り組む毎日です。

◎天理医療大学：〒632-0018 奈良県天理市別所町80-1

*1 K. A. Huckshorn 著、吉浜文洋、杉山直也、野田寿恵訳：精神保健領域における隔離・身体拘束最小化——使用防止のためのコア戦略。精神科看護誌、2010年6月号～9月号。

*2 新田則之：精神障害者の在宅支援ネットワークの構築に関する企画研究。平成16年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）、総合的な地域保健サービスに関する企画立案及び事業管理に関する研究（主任研究者：松浦十四郎）、2005。

