

野上和香, 稲垣 中	多剤大量処方と突然死	臨床精神薬理	18巻1号	27-35	2015年
---------------	------------	--------	-------	-------	-------

IV. 研究成果の刊行物・別刷

SHORT REPORT

The development and validation of an interprofessional scale to assess teamwork in mental health settings

Ryoko Tomizawa^{1,2,3}, Mayumi Yamano², Mitue Osako², Takeshi Misawa², Naotugu Hirabayashi², Nobuo Oshima³, Masahiro Sigeta³ and Scott Reeves¹

¹Department of Social and Behavioral Sciences, University of California, San Francisco, CA, USA, ²National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan, and ³Graduate School, Tokyo Metropolitan University, Tokyo, Japan

Abstract

Currently, no evaluative scale exists to assess the quality of interprofessional teamwork in mental health settings across the globe. As a result, little is known about the detailed process of team development within this setting. The purpose of this study is to develop and validate a global interprofessional scale that assesses teamwork in mental health settings using an international comparative study based in Japan and the United States. This report provides a description of this study and reports progress made to date. Specifically, it outlines work on literature reviews to identify evaluative teamwork tools as well as identify relevant teamwork models and theories. It also outlines plans for empirical work that will be undertaken in both Japan and the United States.

Keywords

Cross-cultural validity, forensic, instrument, interprofessional collaboration, interprofessional teamwork, mental health

History

Received 19 September 2013
Revised 6 February 2014
Accepted 24 February 2014
Published online 13 March 2014

Introduction

In 2005, a new law was created by the Japanese government that offered care and treatment for mentally ill people who committed serious crimes (Weisstub & Carney, 2006). Under this law, the Ministry of Health, Labour and Welfare established guidelines for standardized treatment and care. As a result, professionals from medicine, nursing, clinical psychology, occupational therapy and social work were obliged to practice in interprofessional teams. However, the implementation of this team-based approach has resulted in professionals who are often confused about their roles and responsibilities, leading to interprofessional tension and conflict (Mino, 2010). Subsequently, Japanese forensic psychiatry needs to identify strategies to resolve these problematic issues in interprofessional teams.

Interprofessional collaboration (IPC) is defined as the process of developing and maintaining effective interprofessional working relationships with learners, practitioners, patients/clients/families and communities to enable optimal health outcomes (Zwarenstein, Goldman, & Reeves, 2009). A review of IPC studies indicated that this interprofessional approach can positively impact on the length of hospital stay and improvements to the delivery of care (Zwarenstein et al., 2009). While such findings are encouraging, it has also been reported that effective IPC can be difficult to achieve due to problematic power dynamics, poor communication patterns and professional conflicts. In addition, this review identified that there is only limited evidence for the effects of IPC. Therefore further research is needed to better understand its impact.

The study

This study aims to employ an international comparative approach (based in Japan and the United States) to develop and validate a global interprofessional scale to assess teamwork in mental health. Below we outline the progress made to date on this work.

Initial activities

A literature review was undertaken to identify a pre-existing IPC evaluative tool, which could be used to validate in a mental health setting. The search process involved use of a report of interprofessional quantitative tools (CIHC, 2012). A search of Medline, CINAHL and PSYCH INFO and a hand-search of journals were also undertaken to retrieve tools not included in the CIHC report. Two exclusion criteria were employed: scales with only one or two sub-scales, which were not validated psychometrically were excluded. Based on this process five scales were initially selected. After an assessment of each scale, the Collaborative Practice Assessment Tool (CPAT) (Schroder et al., 2011) was selected as it provided an in-depth assessment of the different factors that make up IPC.

The CPAT includes 56 items across a fully set of IPC competencies. However, this tool has no evaluation of multi-cultural differences, nor does it represent specific characteristics in mental health settings, as the CPAT was designed to be used across different health and social care contexts. The CPAT was also revised to expand its focus and cover all of the elements in Donabedian's (1988) structure-process-outcome framework, to provide a more comprehensive assessment of IPC in mental health teams on an international basis. (This revision was completed after permission was obtained from the CPAT developers).

A second literature review was undertaken to identify teamwork models and theories that could inform the development of

Correspondence: Ryoko Tomizawa, MS, University of California, San Francisco, Department of Social and Behavioral Sciences, 530 Parnassus Avenue, San Francisco, CA 94143, USA. E-mail: rtomi@ncnp.go.jp

the CPAT. A search strategy was developed which included a number of terms such as “interprofessional, collaboration”, “theory”, “process” and “mental health”. Following a search of databases and a hand search of journals, 11 theories of team process were identified and included which represented a range of pertinent IPC perspectives. Moreover, we broadened the focus of the CPAT to include items that cover international interprofessional competences (e.g. CIHC, 2010; Ministry of Health, Labour and Welfare, 2011) to strengthen its relevance for a mental health setting. Following this conceptual work data collection will begin to test and then validate the scale.

Future activities

A pilot study followed by a wider administration of the modified CPAT will be undertaken in both Japan and the United States. In the pilot study, 12 mental health professionals and IPE experts will investigate item analysis and content validity. Secondly, a focus group of five different professional groups will be conducted in Japan to consider and revise each item depending on the results of the pilot study. Following revisions the CPAT will be used to assess cross-cultural validity as well as construct validity, criterion-related validity and reliability. It is anticipated that we will recruit respondents from medicine, nursing, clinical psychology, occupational therapy and social work from the United States ($n = 100$) and also in Japan ($n = 200$) based on inpatient wards in mental health. Through this process, it is aimed that an international adaptation of the survey will be completed.

Discussion

While we recognize that the development of a global interprofessional scale to assess teamwork in mental health will be challenging, it is hoped that this scale will generate new and helpful insights in the following areas. First, the revised scale should be able to describe how interprofessional teams in mental health function, and also identify what factors might be needed to

enhance their collaborative practice. Second, the revised scale will help generate more robust evidence for collaborative practice in mental health settings, on an international basis.

Declaration of interest

The authors report no conflict of interest. The authors alone are responsible for the writing and content of this paper. This study is supported by Intramural Research Grant (23–4) for Neurological and Psychiatric Disorders of National Center of Neurology and Psychiatry, Japan.

References

- CIHC [Canadian Interprofessional Health Collaborative]. (2010). *A National Interprofessional Competency Framework*. Retrieved from http://www.cihc.ca/files/CIHC_IPCompetencies_Feb1210.pdf.
- CIHC [Canadian Interprofessional Health Collaborative]. (2012). *An inventory of quantitative tools measuring interprofessional education and collaborative practice outcomes*. Retrieved from http://www.chd.ubc.ca/files/file/instructor-resources/CIHC_tools_report_Aug26%202012.pdf.
- Donabedian, A. (1988). The quality of care: How can it be assessed. *Journal of the American Medical Association*, 260, 1743–1748.
- Ministry of Health, Labour and Welfare. (2011). *Basic concepts and case studies for promoting teamwork*. Retrieved from <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001ehf7.html>.
- Mino, Y. (2010). Strengths and weaknesses in forensic psychiatric wards in Japan. *The Japanese Psychiatric Nursing Society*, 52, 143–147.
- Schroder, C., Medves, J., Paterson, M., Byrnes, V., Chapman, C., O’Riordan, A., Pichora, D., & Kelly, C. (2011). Development and pilot testing of the collaborative practice assessment tool. *Journal of Interprofessional Care*, 25, 189–195.
- Weisstub, D., & Carney, T. (2006). Forensic mental health law reform in Japan: from criminal warehousing to broad-spectrum specialist services? *International Journal of Law in Psychiatry*, 29, 86–100.
- Zwarenstein, M., Goldman, J., & Reeves, S. (2009). *Interprofessional collaboration: Effect of practice-based interventions on professional practice and healthcare outcomes (Review)*. London: The Cochrane Library, Wiley.

Q&Aでわかる

こころの病の疑問 100

当事者・家族・支援者に役立つ知識

高橋清久 監修

有馬邦正・平林直次

古屋龍太 編集

むさしの会編集協力

23 医療保護入院への家族の同意



医療保護入院となる患者さんの家族が、入院への同意を求められ戸惑っているようです。支援者としてはどのようなかわりが求められるでしょうか。



まず、医療保護入院について説明します。医療保護入院は、入院治療を必要とする患者さんで、自傷や他害のおそれはないが任意入院（自分の意思で入院する入院形態）をする状態にない場合、精神保健指定医という資格をもつ医師が必要と判断し、患者さんを保護する者の同意が得られれば、たとえ患者さんの同意がなくても入院の手続きを行うことができるという入院制度です。この患者さんを保護する者は「保護者」と呼ばれ、精神保健及び精神障害者福祉に関する法律（精神保健福祉法）により保護者は、医療保護入院への同意のほか、患者さんに医療を受けさせること、患者さんの財産上の利益を保護することなどの義務が定められていました。これまで多くの場合、保護者には患者さんの家族のうちの誰かがなっていました。

しかし、保護者も高齢化し、治療を拒む患者さんとの関係で心理的負担が大きくなっていったことなどから、2013（平成25）年に精神保健福祉法の改正が行われ、それにより保護者制度が見直され、医療保護入院は、「家族等のうちのいずれかの者の同意」を必要とすることに変更されました（Q99）。この「家族等」には、配偶者、親権者、扶養義務者、後見人または保佐人が含まれ、該当者がいない場合には、居住地の市区村長が入院への同意の判断を行うことになっています。精神保健指定医の判断が必要であることは従来と変わりありません（次頁参照）。

この新しい制度による医療保護入院は、2014（平成26）年4月から運用されています。医療者も新しい制度に慣れないなか、家族のなかで入院に対する意見が分かれた場合はどうするか、誰が責任をもって入院に同意をするかなど、家族が入院に際し戸惑いを感じることもあるかもしれません。医療保護入院に至る状況では特に、患者さんと家族との間で治療をめぐる意見が対立し、感

情的になりやすいことに注意が必要です。入院前の生活状況や服薬に関して、患者さんと家族の認識が異なっていることも多くみられます。

支援者は、患者さんと家族の関係が悪くならないように双方から十分に話を聞き、中立の立場で関係の調整や支援にあたることが求められます。家族には、病院の医療相談室やソーシャルワーカー（精神保健福祉士等）が主に対応するなどし、相談できる場があることを伝えたり、精神障害者保健福祉手帳、障害年金制度などの公的支援の情報提供を行ったり、必要に応じ地域の保健所や作業所（地域活動支援センター）など関係機関にも相談するように勧めます。入院後には、家族が不必要に自分たちを責めたり、逆に患者さんに無関心になったりすることのないように援助することも大切です。また、患者さんには状況に応じて、医療者とともになるべく簡潔に医療の必要性和見通しを伝え、入院に対する不安を軽減するように努めることが必要になります。

◆参考◆

◎精神保健及び精神障害者福祉に関する法律（精神保健福祉法） （医療保護入院）

第33条 精神科病院の管理者は、次に掲げる者について、その家族等のうちいずれかの者の同意があるときは、本人の同意がなくてもその者を入院させることができる。

- 一 指定医による診察の結果、精神障害者であり、かつ、医療及び保護のため入院の必要がある者であつて当該精神障害のために第20条の規定による入院が行われる状態にないと判定されたもの
 - 二 第34条第1項の規定により移送された者
- 2 前項の「家族等」とは、当該精神障害者の配偶者、親権を行う者、扶養義務者及び後見人又は保佐人をいう。ただし、次の各号のいずれかに該当する者を除く。
- 一 行方の知れない者
 - 二 当該精神障害者に対して訴訟をしている者、又はした者並びにその配偶者及び直系血族
 - 三 家庭裁判所で免ぜられた法定代理人、保佐人又は補助人
 - 四 成年被後見人又は被保佐人
 - 五 未成年者

【永田貴子】

25 隔離拘束は必要なもの？

患者さんの隔離拘束は、どのような基準でなされているのでしょうか。家族から、「隔離拘束されている本人を見ると恐びない」との訴えがりましたが、支援者はどのようにかかわればよいのでしょうか。

患者さんが病気のために興奮した状態にあったり、自分自身や周囲の人を傷つけたりする可能性がある場合には、患者さんの安全を図るために、一時的に音や人による刺激の少ない保護室を使用したり、身体の拘束を行ったりすることがあります。こうした行動制限は、たとえ必要な措置であっても患者さんの自由を制限することになるため、隔離や拘束が行われる基準とその手続きは、法律で厳格に定められています（表参照）。

隔離や拘束は、精神保健指定医という資格をもつ医師により行われ、治療により患者さんの状態が改善すればすみやかに解除されます。また、制限が漫然と行われないように、制限中は定期的に患者さんの状態を観察することが義務づけられています。

患者さんの行動制限中には、家族が恐びない気持ちをもたれることがあります。行動制限が緊急に必要となった場合、家族への説明が事後になってしまうこともあります。支援者は、家族の不安な気持ちを受け止め、主治医や看護師から、行動制限の必要性や治療の進め方などについて納得のいく十分な説明を受けられるように配慮してください。

●隔離、身体的拘束の運用●

	隔離	身体的拘束
基本的な考え方	①指定医（12時間を超えない隔離にあっては医師）が必要と認める場合でなければ行うことができない行動の制限である。 ②内側から患者本人の意思によっては出ることができない部屋の中へ1人だけ入室させることにより、当該患者をほかの患者から遮断する行動の制限をいう。	①指定医が必要と認める場合でなければ行うことができない行動の制限である。 ②衣類または綿入り帯等を使用して、一時的に当該患者の身体を拘束し、その運動を抑制する行動の制限をいう。

	<p>③患者の症状からみて、本人または周囲の者に危険が及ぶ可能性が著しく高く、隔離以外の方法では、その危険を回避することが著しく困難であると判断される場合に、その危険を最小限に減らし、患者本人の医療または保護を図ることを目的として行われるものである。</p> <p>④当該患者の症状からみて、その医療または保護を図るうえでやむを得ずなされるものであって、制裁や懲罰あるいは見せしめのために行われるようなことは厳にあってはならない。</p> <p>⑤12時間を超えない隔離については、指定医の判断を要するものではないが、この場合にあってもその要否の判断は医師によって行われなければならない。</p> <p>⑥本人の意思により、閉鎖的環境の部屋入室させることもあり得るが、この場合においては、本人の意思である旨の書面を得なければならない。</p>	<p>③制限の程度が強く、また、二次的な身体的障害を生ぜしめる可能性もあるため、代替方法が見出されるまでの間のやむを得ない処置として行われる行動の制限である。</p> <p>④できる限り早期にほかの方法に切替えるよう努めなければならない。</p> <p>⑤当該患者の生命を保護することおよび重大な身体損傷を防ぐことに重点を置いた指定医の判断に基づく行動の制限である。</p> <p>⑥決して制裁や懲罰あるいは見せしめのために行われるようなことはあってはならない。</p> <p>⑦身体的拘束を行う場合は、身体的拘束を行う目的のために特別に配慮してつくられた衣類または綿入り帯等を使用するものとし、手錠等の刑具類やほかの目的に使用される紐、縄その他の物は使用してはならない。</p>
対象となる患者さんの状態	<p>①ほかの患者との人間関係を著しく損なうおそれがある等、その言動が患者の病状の経過や予後に著しく悪く影響する場合</p> <p>②自殺企図または自傷行為が切迫している場合</p> <p>③ほかの患者に対する暴力行為や著しい迷惑行為、器物破損行為が認められ、ほかの方法ではこれを防ぎきれない場合</p> <p>④急性精神運動興奮等のため、不穏、多動、爆発性などが目立ち、一般の精神病室では医療または保護を図ることが著しく困難な場合</p> <p>⑤身体的合併症を有する患者について、検査および処置等のため、隔離が必要な場合</p>	<p>①自殺企図または自傷行為が著しく切迫している場合</p> <p>②多動または不穏が顕著である場合</p> <p>③①または②のほか精神障害のために、そのまま放置すれば患者の生命にまで危険が及ぶおそれがある場合</p>

厚生省保健医療局国立病院部政策医療課「精神保健福祉法の運用マニュアル」（平成12年4月）より作成

【永田貴子】

重大な他害行為を行い、医療観察法病棟に入院となった統合失調症患者の認知機能の特徴に関する予備的研究

Neurocognitive characteristics in patients with schizophrenia under the Medical Treatment and Supervision Act who have caused serious cases : A preliminary study

柏木宏子 #1,2

Hiroko Kashiwagi

平林直次 #1

Naotsugu Hirabayashi

黒木規臣 #1

Noriomi Kuroki

池田 学 #2

Manabu Ikeda

大森まゆ #1

Mayu Omori

中込和幸 #1

Kazuyuki Nakagome

Summary [目的] 本研究は、重大な暴力行為を伴った統合失調症患者は、伴わない統合失調症患者と比較して認知機能に差があるという仮説を検証し、医療観察法入院統合失調症患者の理解を深めることを目的とする。

[対象] 対象行為が殺人、殺人未遂、傷害で医療観察法入院処遇となった統合失調症患者および性別・年齢を一致させた急性期病棟に入院した過去に他害行為や措置入院歴のない統合失調症患者。

[方法] 物質乱用歴等について診療録を調査した。PANSS、BACS-Jを評価した。

[結果] 医療観察法群 22 例、対照群 30 例が参加した。医療観察法群は、対照群より BACS-J の実行機能が有意に優れていた ($p=0.001$)。

[考察] 多様な背景をもつ、暴力を伴った統合失調症患者群の一部は特徴的な神経心理学的プロフィールを有している可能性がある。

Key words 実行機能 (executive function), 統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese-language version : BACS-J), 物質乱用 (substance abuse), 暴力の多様性 (diversity of violence)

はじめに

近年、海外を中心に、統合失調症などの精神障害と暴力や攻撃性との関連について研究報告が積み重ねられてきている¹⁾。わが国においては、2011年版の犯罪白書²⁾によると、2010年における一般刑法犯の検挙人員 322,620 人のうち、精神障害をもつ者は 1,326 人、精神障害の疑いの

ある者はさらに 1,556 人と報告されており、全検挙人員に占める精神障害などの割合は 0.9% と報告された。しかし、これを罪名別にみると、精神障害ないしその疑いのある者の割合は、放火では 15.5%、殺人では 12.0% と報告されており、重大とされる一部の罪種についてはその比率が高くなっている²⁾。海外の報告では、スウェーデンで 1973 年から 2006 年にかけて、統合失調症と診断された 8,003 人と一般人口 80,025 人とで暴力犯

#1 国立精神・神経医療研究センター (〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1)

National Center of Neurology and Psychiatry

#2 熊本大学大学院生命科学研究部 神経精神医学分野 (〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1)

Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

受付日: 2014 年 1 月 23 日 受理日: 2014 年 2 月 10 日

1881-0330/14/¥500/ 論文 / JCOPY

罪の発生率を比較した研究によると、統合失調症と診断された群では、一般人口と比較して暴力犯罪の発生率のOdds比が2倍であった³⁾。また、1970年から2009年にかけて報告された20の研究(計18,423人の統合失調症を含む精神病性障害罹患患者)のメタ解析においては、殺人の発生率は、一般人口と比較してOdds比が19.5倍であったと報告された⁴⁾。

暴力行為を伴う統合失調症罹患患者と、暴力行為を伴わない統合失調症罹患患者との違いの有無、内容についてはいまだに多くは明らかにされていない。前述したスウェーデンの研究³⁾では、統合失調症と診断された群をさらに物質使用障害併存の有無に分けて、それぞれの群での暴力犯罪の発生率を一般人口のそれと比較しているが、その結果、物質使用障害の併存がない統合失調症罹患患者群ではOdds比が1.2倍であるのに対して、物質使用障害の併存がある統合失調症罹患患者群では4.4倍に上昇していた³⁾。このように、物質使用障害の併存が統合失調症罹患患者の暴力に大きく影響を及ぼしているという研究結果^{1,3)}や、一部に幼少期から暴力や反社会的行動を繰り返している一群が存在すること⁵⁾、一方で暴力や反社会的行動を伴わない統合失調症罹患患者のほうがはるかに多いことなどから、サブグループの存在が指摘されている¹⁾。

では、暴力と関連するサブグループの特徴は何か。前述の物質使用障害の併存に加えて、被虐待歴、親の逮捕歴といった養育環境に関する因子や、雇用の有無などの社会支援に直結するような因子、自己愛傾向や協調性の低さなどのパーソナリティの因子、その他性別、年齢、過去の暴力行為、離婚歴などが指摘されている^{1,6)}。生物学的な研究としては、遺伝子との関連⁷⁾や、脳画像研究では扁桃体-眼窩前頭システム、眼窩前頭皮質、海馬、小脳などとの関連⁸⁻¹³⁾を指摘した報告がみられる。しかし、いずれも報告によりばらつきがあり、一貫した結果は得られていない。

神経心理学的特徴に関する研究も散見される。神経心理学的特徴に関しては、統合失調症などの精神病性障害がない反社会的行動や暴力を繰り返す群においても研究がなされており、一般健常者と比較して、言語スキルの低下や記憶の障害、実

行機能の障害があることが指摘されている⁵⁾。神経心理学的検査のなかでは、特に実行機能が注目されており、研究報告も比較的多くみられ、反社会的行動や暴力、攻撃性の神経心理学的特徴としての実行機能の役割について論じられてきた^{5,14)}。Morganら¹⁴⁾の行った39の研究のメタ解析では、統合失調症などの精神病性障害のない、反社会的行動や暴力を繰り返す群(反社会性パーソナリティ障害、行為障害、サイコパシーを含む)においては広範囲に実行機能が低下していることが報告された。

では、統合失調症罹患患者に伴う暴力行為や攻撃性については、実行機能を含めた認知機能に特徴はあるのだろうか。Schugら¹⁵⁾が行った、反社会的な行動を伴う統合失調症罹患患者と伴わない統合失調症罹患患者の神経心理学的検査を比較した43研究のメタ解析によると、反社会的行動を伴う統合失調症罹患患者群は、伴わない統合失調症罹患患者群と比較して、全般的知的機能低下と記憶障害がみられるものの、実行機能については一貫した傾向は見出されなかった。

統合失調症罹患患者に伴う暴力行為や攻撃性についても、実行機能がどういった役割を果たしているのか研究されているが、研究者によって意見が分かれている^{8,9)}。Serperら¹⁶⁾は、急性期病棟に入院となった統合失調症、統合失調感情障害、気分障害を対象とした研究結果から、実行機能が低いと、陽性・陰性症状評価尺度(Positive And Negative Syndrome Scale: PANSS)の得点がより高く、攻撃性を評価するROAS(Retrospective Overt Aggression Scale)の得点がより高かったことから、実行機能低下があると、精神症状悪化や生活上のストレスへの対処困難から攻撃的行動に結びつきやすいのではないかと考察している。また、Krakowskiら¹⁷⁾は、身体的な攻撃性のある統合失調症および統合失調感情障害を対象とした研究において、実行機能の低下が、その後12週間の、MOAS(Modified Overt Aggression Scale)で評価した高い攻撃性を予測したと報告している。一方で、Naudtsら⁵⁾は、司法病棟入院統合失調症罹患患者を対象とした研究で、物質乱用ないし依存歴のある群は、ない群と比較して実行機能が優れており¹⁸⁾、また、反社会性パーソ

ナリティ障害の合併も多かったことや、外来の統合失調症罹患者を対象とした研究で、過去に傷害を負わせる暴力行為が頻回にみられるほど実行機能が優れていたという研究結果¹⁹⁾などをもとに、幼少期から反社会的、攻撃的行動を繰り返している統合失調症罹患者群は、そうでない群と比較して、認知機能、特に実行機能はより優れているのではないかと仮説を立てている。

また、実行機能には両群に差がないと報告している研究もいくつかみられる。それらの研究は、実行機能には差がないものの、暴力行為を伴う統合失調症罹患者群は、伴わない群と比較して、PANSSの興奮尺度が高く、最近の全般的知能指数が低く、PCL-SV (Psychopathy Checklist-Screening Version)の対人ドメインが高得点である²⁰⁾、感情の強さの認識が困難である²¹⁾、などを報告している。

このように、攻撃性や暴力行為を伴う統合失調症罹患者群と伴わない統合失調症罹患者群の認知機能、特に実行機能を比較した研究には結果にばらつきがある。ばらつきの要因として、対象に関する要因がまず考えられる。外来や入院、入院のなかでも司法病棟なのか一般病棟で行った研究であるかといったセッティングの違い、という要因、研究により含まれる診断が異なっている、という要因があげられる。たとえば、対人暴力といっても、殺人を意図した行動と、運動爆発に関連した暴力行為では、臨床的背景が異なると考えられ、前者を多く含む司法病棟を対象とした研究とそれ以外の研究とでは結果が異なる可能性がある。また、上述のメタ解析は、反社会的行動を伴う統合失調症罹患者を対象としており、暴力行為以外の反社会的行動や、統合失調症の症状とは直接関係しない暴力行為が混在している¹⁵⁾。

研究対象群に含まれる診断の違いについては、統合失調感情障害を含んでいる研究と、統合失調症のみを対象としている研究が混在しているという問題がある。前者のなかには実行機能の低下が統合失調症罹患者の反社会的行動に関与していると報告しているものがあり^{16,17)}、後者のなかには、反社会的行動を伴う群は伴わない群と比較して、全般的認知機能と実行機能は同程度かむしろ優れているという報告がみられる¹⁹⁻²¹⁾など、異なる結

果が得られている。

方法に関する要因として、暴力行為などの反社会的行動の評価方法が異なっている、という問題があげられる。上述のようにROASやMOASで評価した攻撃性と認知機能との関連をみた研究^{16,17)}がある一方、反社会的行動を対人暴力に絞り、暴力行為を伴う統合失調症罹患者群と伴わない群を比較した研究²¹⁾や、認知機能と暴力の回数との関連を調査した研究^{19,20)}があり、それぞれ異なった結論が得られている⁵⁾。

筆者らが調べた範囲では、わが国では暴力行為を伴った統合失調症罹患者の認知機能を調査した報告はなく、本予備的研究がわが国で最初の報告になると思われる。筆者らは、本予備的研究において、医療観察法入院となった者を対象とし、対象にした暴力行為を、殺人、殺人未遂、傷害(軽微なものを除く)と重大な身体的対人暴力行為に絞り、それらの行為により司法病棟に入院している者とした。診断は統合失調症と診断された者のみを対象とした。医療観察法の適応となるには、疾病性、すなわち統合失調症による症状が対象行為に直接影響していることが求められることから、より均一な集団を対象にできると考えられる。神経心理学的検査には、近年、統合失調症罹患者の機能予後を決定するといわれている認知機能障害を包括的に評価するために開発され、これまでの研究よりも広範囲で、かつ統合失調症罹患者で低下している認知機能を集めた、統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese-language version)²²⁾を使用した。過去の研究結果をもとに、筆者らは、暴力行為のなかでも殺人や傷害など重大な身体的暴力行為を伴った統合失調症罹患者群は、暴力行為を伴わない統合失調症罹患者群と比較して、全般的な認知機能・実行機能は同程度かまたは優れているのではないかと仮説を立て、調査した。

1. 方法

a. 対象

医療観察法入院群(以下、医療観察法群)は、

国立精神・神経医療研究センター病院医療観察
法病棟に入院処遇を受けており、①DSM-IV-TR
(Diagnostic and Statistical Manual of Mental
Disorders fourth edition Text Revision)²³⁾にて統
合失調症と診断され、20歳以上65歳以下、器質
性障害がなく、②対象行為が殺人、殺人未遂、傷
害である例のうち、担当多職種チームにより研究
参加が可能と判断され、かつ本人から文書にて説
明と同意が取得できた例を対象とした。

対照統合失調症群（以下、対照群）は、同病院
の急性期病棟（平均在院日数40日）に入院となり、
上記の①の条件を満たし、診療録上で明らかな
身体的暴力の既往がなく（Gunn and Robertson
Scale for Violence²⁴⁾にてスコアが1以下）、他害
行為による措置入院の既往がない、研究参加に同
意が取得できている例から、男女比、年齢を医療
観察法群と一致させた例をランダムに選択した。

b. 調査項目

年齢、性別、教育年数、発症年齢、未治療期
間（月）、罹病期間、物質乱用または依存症の物
質使用障害既往歴を診療録で調査した。BACS-J
を実施する直前に処方された向精神薬の種類
と用量を診療録で調査した。抗精神病薬は、
chlorpromazine換算²⁵⁾による非定型抗精神病薬
と定型抗精神病薬それぞれの1日内服用量、およ
びその合計の内服用量を調査した。抗Parkinson
病薬は、biperiden換算量²⁶⁾とした。抗不安薬
および睡眠導入薬はベンゾジアゼピン系薬とし
て、diazepam換算量²⁶⁾を合計した。精神症状
は、トレーニングを受けた各主治医が実施した
PANSS²⁷⁾の陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理
で評価した。認知機能検査はBACS-Jを用いた。
BACS-Jでは、言語性記憶課題、作動記憶（数字
順列課題）、運動機能（トークン運動課題）、言語
流暢性課題（意味・文字）、注意と処理速度（符
号課題）、実行機能（ロンドン塔検査）が評価さ
れる。各項目について、わが国の健常者の男女
別および年齢別の平均および標準偏差をもとに
z-score（実測値－健常者平均／健常者標準偏差）
を算出した²⁸⁾。BACS-Jで測定されるそれぞれの
認知機能は、健常者と比較すると、統合失調症
罹患者では-1SD以下に低下している²⁹⁾。

c. 解析方法

教育年数、発症年齢、未治療期間、罹病期間、
薬物用量（非定型抗精神病薬、定型抗精神病薬、
およびそれらの合計、抗Parkinson病薬、ベンゾ
ジアゼピン系薬）、PANSSの陽性尺度、陰性尺度、
総合精神病理、総合得点のうち、正規分布を示
すものはStudentのt検定、それ以外はMann-
WhitneyのU検定で両群を比較した。BACS-J
は7つの項目それぞれをStudentのt検定で両群
を比較した。Bonferroniの補正に従い、有意水
準は $p < 0.007$ に設定した。物質使用障害既往歴
の比率は、カイ二乗検定で両群を比較した。ま
た、両群を合わせて、BACS-Jと患者背景、薬物
用量、PANSSとの相関を探索的に解析した。正
規分布を示すものはPearsonの相関分析を用い、
それ以外はSpearman順位相関を用いて解析し
た。探索的に行った解析であることから有意水準
を $p < 0.05$ に設定した。

BACS-Jと相関がみられ、かつ両群の平均値に
有意差がみられた項目を共変量として共分散分析
を実施した。

d. 倫理的配慮

本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫
理審査委員会の承認を得て実施した。研究参加者
には全例口頭・文書で説明を行い、文書で同意を
取得した。

2. 結果

a. 対象

医療観察法群は、DSM-IV-TRで統合失調症と
診断され、20歳以上65歳以下で、2011年9月～
2012年5月の調査期間中に入院した43人（男性
37人、女性6人）のうち、対象行為が殺人、殺
人未遂、傷害である対象者34人（男性31人、女
性3人）であった。入院後約3か月を目安とした、
急性期の症状があり基本的な判断能力が回復して
いない時期とされる急性期ステージである男性2
人、多職種チームの判断で研究参加が適切ではな
いと判断された7人（治療拒否対象者3人、病状

不安定 4 人), 研究参加に非同意 3 人が除外され, 計 22 人 (男性 20 人, 女性 2 人) が研究に参加した (図 1). 対象行為は, 傷害 12 人 (うち 1 人は強姦致傷), 殺人 4 人, 殺人未遂 6 人であった. 入院歴日の平均は 318.5 日 (25 ~ 1,061 日)であった.

対照群は, 調査期間中に急性期病棟に入院中で基準を満たした 78 人のうち, 年齢, 性を一致させた 30 人 (男性 24 人, 女性 6 人) を抽出した.

b. 患者背景

教育年数, 発症年齢, 罹病期間, 物質使用障害既往歴の比率は両群に差はなかった. 未治療期間は医療観察法群が有意に長かった ($U=160$, $p=0.001$) (表 1).

非定型抗精神病薬, 定型抗精神病薬, およびそれらの合計の chlorpromazine 換算量, ベンゾジアゼピン系薬の diazepam 換算量に両群に差はなかった. 抗 Parkinson 病薬の biperiden 換算量は, 医療観察法群が対照群より少なかった ($U=225$, $p=0.019$) (表 1).

PANSS の陽性尺度, 陰性尺度, 総合精神病理, 総合得点は, 両群に差はなかった (表 1).

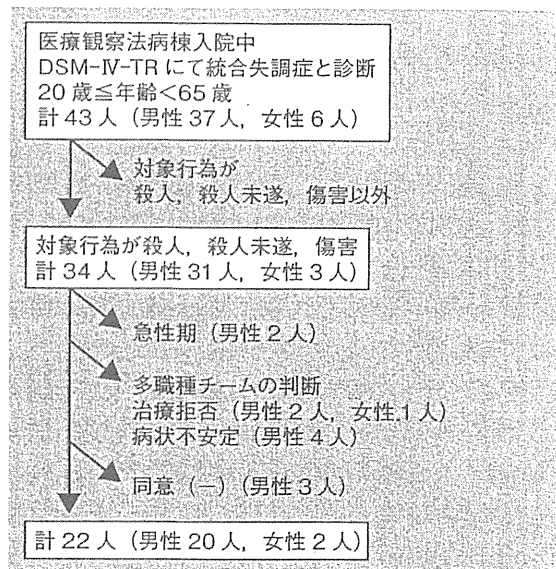


図 1 医療観察法入院処遇を受けている統合失調症対象者の症例選択の概要

c. 認知機能

BACS-J の実行機能は医療観察法群が対照群と比較して有意に高得点であった ($t=3.435$, $p=0.001$) (表 2). また, 作動記憶 ($t=2.375$, $p=0.021$) および z-score 平均 ($t=2.160$, $p=0.036$) は, 医療観察

表 1 医療観察法入院群と対照統合失調症群の患者背景の比較

	医療観察法入院群 (n=22) mean (SD)	対照統合失調症群 (n=30) ^{**4} mean (SD)	t	p
年齢	43.1 (10.9)	39.3 (9.8)	1.30	0.2 ¹⁾
教育年数	13.5 (2.6)	14.2 (2.5)	-1.66	0.103 ¹⁾
発症年齢	26.1 (6.4)	24.2 (6.6)	1.06	0.296 ¹⁾
未治療期間 (月)	40.7 (73.0)	6.8 (18.6)	160 (U)	0.001 ²⁾
罹病期間	16.5 (11.6)	15.2 (10.8)	0.43	0.672 ¹⁾
男女比 (M:F)	20:2	24:6		0.442 ³⁾
抗精神病薬 (mg/日) ^{**1}	751.41 (515.19)	743.04 (400.27)	0.067	0.948 ¹⁾
非定型 ^{**1}	667.68 (455.78)	642.13 (351.98)	0.23	0.820 ¹⁾
定型 ^{**1}	83.73 (186.29)	100.92 (228.75)	296 (U)	0.458 ²⁾
抗 Parkinson 病薬 (mg/日) ^{**2}	0.41 (1.22)	1.13 (1.50)	225 (U)	0.019 ²⁾
ベンゾジアゼピン系薬 (mg/日) ^{**3}	7.03 (11.78)	9.37 (8.44)	237 (U)	0.078 ²⁾
PANSS 陽性尺度	17.91 (7.50)	16.89 (6.72)	0.50	0.618 ¹⁾
陰性尺度	20.86 (7.15)	18.48 (6.75)	1.20	0.238 ¹⁾
総合精神病理	38.27 (11.31)	33.41 (11.77)	1.47	0.150 ¹⁾
総合得点	76.86 (22.71)	68.78 (20.97)	1.29	0.203 ¹⁾
物質使用障害歴 (あり:なし)	7:15	4:26		0.169 ³⁾

¹⁾ Student の t 検定, ²⁾ Mann-Whitney の U 検定, ³⁾ カイ二乗検定.

^{**1} chlorpromazine 換算量 ²⁵⁾, ^{**2} biperiden 換算量 ²⁶⁾, ^{**3} diazepam 換算量 ²⁶⁾.

^{**4} PANSS の各得点については対照統合失調症群 (n=28).

法群のほうが得点が高い傾向にあった(表2)。

d. 探索的相関の解析

全体 ($n=52$) における, BACS-J と患者背景, 薬物用量, PANSS との相関を探索的に解析した結果, 両群の平均値に有意差があった未治療期間は言語流暢性 ($r_s = -0.289, p = 0.038$) との間に負の相関がみられ, 同じく抗 Parkinson 病薬は作動記憶 ($r_s = -0.343, p = 0.013$) との間に負の相関がみられた。このため, 言語流暢性の両群の比較は未治療期間を, 作動記憶の両群の比較は抗 Parkinson 病薬を共変量として共分散解析を行ったが, 統計学的結果は変わらなかった。

3. 考察

本予備的研究においては, 医療観察法群は, 対照群と比較して BACS-J の実行機能が有意に優れていた。

一般に, 統合失調症患者は実行機能や言語性記憶などの認知機能が障害されるが, 本予備的研究では, 医療観察法群は対照群と比較して言語性記憶の障害は同程度であったが, 実行機能は優れていた。これは, 反社会的行動や暴力を伴う統合失調症患者群はそうでない群と比較して, 実行機能の障害の程度は軽いという Naudts ら⁵⁾ の仮説に矛盾しない結果であった。一方で, 認知機能のなかで, 反社会的行動を伴う統合失調症患者群を伴わない統合失調症患者群から区別するのは, 記憶の障害で, 実行機能は一貫していないという Schug らの 2009 年のメタ解析結果の報告¹⁵⁾

とは異なり, 言語性記憶の障害は同程度であった。

Naudts ら⁵⁾ は, 統合失調症患者は, 計画や, 目標にかなう選択, 行動制御の神経基盤とされる背外側前頭前皮質 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) と眼窩前頭皮質 (orbitofrontal cortex: OFC) の機能が健常者と比較して障害されるが, 暴力や反社会的行為を計画し遂行するには, DLPFC の機能が保たれていることが必要であり, 反社会的行動や暴力を伴う統合失調症患者群は伴わない統合失調症患者群と比較して DLPFC の障害の程度は軽いのではないかと考察している。また, Schug ら¹⁵⁾ は, 記憶の神経基盤とされる海馬, 情動の記憶の神経基盤とされる扁桃体などの側頭葉は, 攻撃性や暴力や反社会的行動とも関連していることから, 統合失調症患者に伴う反社会的行動は, 実行機能と関連する前頭葉機能の障害よりは側頭葉から辺縁系の障害が関連している可能性があると考えしている。

本研究は, Serper ら¹⁶⁾ の, 実行機能低下があると精神症状悪化や生活上のストレスへの対処困難から攻撃的行動に結びつきやすい, という仮説とは異なる結果であったが, Serper らが実施した ROAS などの攻撃性の評価法には身体的暴力以外の要素も含まれていることや, 調査対象の違い, 攻撃性が出現する状況の違いなどが影響していると考えられる。幼少期から反社会的行動が認められる群や, 医療観察法の対象とならない程度の対人暴力を繰り返していたり, 攻撃性が持続していたり, という一般精神科において社会復帰につながりにくく, 治療や処遇に困難を伴う群についてはまた異なる結果が得られる可能性がある。

表2 BACS-Jの健常者平均からのz-scoreの比較

	医療観察法入院群 ($n=22$) mean (SD)	対照統合失調症群 ($n=30$) mean (SD)	t	p
言語記憶	-1.787 (1.172)	-2.084 (1.412)	0.805	0.425 ¹⁾
作動記憶	-0.802 (1.243)	-1.769 (1.583)	2.375	0.021 ¹⁾
運動機能	-1.766 (1.095)	-1.964 (1.723)	0.507	0.615 ¹⁾
流暢性	-1.201 (0.966)	-0.874 (1.496)	-0.956	0.344 ¹⁾
注意機能	-2.071 (1.046)	-2.702 (1.639)	1.581	0.120 ¹⁾
実行機能	-0.360 (1.716)	-2.743 (3.229)	3.435	0.001 ¹⁾
z-score 平均	-1.331 (0.802)	-2.023 (1.483)	2.160	0.036 ¹⁾

¹⁾ Student の t 検定 $p < 0.007$ (Bonferroni の補正)

4. 研究の限界と今後の展望

今回の調査対象となった全例が入院治療を受けており、入院期間、入院中の環境、薬物治療や心理社会的治療の影響を排除できていない。特に、医療観察法病棟では、心理社会的治療が一般の精神科病棟と比較して濃密であることが特徴であり、対象行為が行われた時点から認知機能が改善している可能性は無視できない。今後は治療早期からの変化を評価できるような研究が望まれる。

実行機能評価に関しては、BACS-Jに含まれる実行機能検査のみを使用しており、実行機能の多様な要素のうちの一部を評価したにすぎない。今後はより多様な実行機能を含めた認知機能検査を実施していく必要がある。また、それらに加えて、表情認知、心の理論、原因帰属の特有さや結論の飛躍などの社会認知やメタ認知、といった近年統合失調症患者に特徴的であると注目されている認知パターン等も評価していくことが必要であると考えられる。

また、統合失調症患者に伴う暴力は、重篤度、物質使用の影響、被害者との関係、精神病性症状との関係、反復の有無などきわめて多様であり、これらの多様性が実行機能を含む認知機能の結果にばらつきが生じうる要因となっている可能性があることを考慮する必要がある。Naudtsら⁹⁾は、統合失調症患者に伴う暴力を、統合失調症を発症する前の幼少期から生涯にわたって持続して反社会的行動がみられる群、統合失調症の発症時点から攻撃性が出現する群、統合失調症発症後数年

以上経てから攻撃性が出現する群の3群に分類した。このように、統合失調症患者に伴う暴力を細分化し比較的均一なグループを抽出して比較する必要がある。

最後に、一般の統合失調症患者を対象とした研究で、優れた実行機能は、抗精神病薬への良好な反応と、社会機能や就労における良好な予後と関連があると報告されており¹⁰⁾、さらに今後の経過を観察し、実行機能と退院後の攻撃性や暴力行為、および社会機能や就労などの転帰との関連について調査することが望まれる。

おわりに

重大な対人暴力行為は、精神科医療が扱う問題行動のなかでも自殺や自傷と同じくきわめて重大な課題である。しかしながら重大な対人暴力行為を行った統合失調症患者が、必ずしも統合失調症患者の社会機能予後を決定するといわれている認知機能の障害が重度であるとはいえないことが本予備的研究で示された。

今後はより多くの症例に対して詳細な解析を行い、分析結果から、より効果的な、生物学的およびリハビリを含む心理社会的治療を提供していくことが望まれる。

謝辞：本研究は「鈴木裕樹研究基金」の助成を受けて実施し、本研究の一部は第8回日本司法精神医学会大会にて発表した。

研究の機会を与えてくださった日本司法精神医学会と鈴木裕樹先生の御家族に深謝いたします。

文献

- 1) 安藤久美子：精神障害と暴力犯罪。Schizophrenia Frontier 12 (3) : 7-12, 2011
- 2) 法務省法務総合研究所：精神障害のある犯罪者等。平成23年版犯罪白書, pp156-161, 日経印刷, 東京, 2011
- 3) Fazel S, Långström N, Hjern A, et al : Schizophrenia, substance abuse, and violent crime. JAMA 301 (19) : 2016-2023, 2009
- 4) Fazel S, Gulati G, Linsell L, et al : Schizophrenia and violence : Systematic review and meta-analysis. PLoS Medicine 6 (8) : 1-15, 2009
- 5) Naudts K, Hodgins S : Schizophrenia and violence : A search for neurobiological correlates. Current Opinion in Psychiatry 19 : 533-538, 2006
- 6) Elbogen EB, Johnson SC : The intricate link between violence and mental disorder results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Archives of General Psychiatry 66 (2) : 152-161, 2009
- 7) Bhakta SG, Zhang JP, Malhotra AK : The COMT MET158 allele and violence in schizophrenia : A meta-analysis. Schizophrenia Research 140 (1-3) : 192-197, 2012

- 8) Soyka M : Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 37 (5) : 913-920, 2011
- 9) Naudts K, Hodgins S : Neurobiological correlates of violent behavior among persons with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 32 (3) : 562-572, 2006
- 10) Hoptman MJ, Volavka J, Johnson G, et al : Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia : A preliminary study. *Biological Psychiatry* 52 (1) : 9-14, 2002
- 11) Hoptman MJ, Antonius D : Neuroimaging correlates of aggression in schizophrenia : An update. *Current Opinion in Psychiatry* 24 : 100-106, 2011
- 12) Yang Y, Raine A, Han CB, et al : Reduced hippocampal and parahippocampal volumes in murderers with schizophrenia. *Psychiatry Research* 182 (1) : 9-13, 2009
- 13) Puri BK, Counsell SJ, Saeed N, et al : Regional grey matter volumetric changes in forensic schizophrenia patients : An MRI study comparing the brain structure of patients who have seriously and violently offended with that of patients who have not. *BMC Psychiatry* 8 (1) : S1-S6, 2008
- 14) Morgan AB, Lilienfeld SO : A meta-analytic review of the relation between antisocial behavior and neuropsychological measures of executive function. *Clinical Psychology Review* 20 (1) : 113-136, 2000
- 15) Schug RA, Raine A : Comparative meta-analyses of neuropsychological functioning in antisocial schizophrenic persons. *Clinical Psychology Review* 29 : 230-242, 2009
- 16) Serper M, Beech DR, Harvey PD, et al : Neuropsychological and symptom predictors of aggression on the psychiatric inpatient service. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 30 (6) : 700-709, 2008
- 17) Krakowski MI, Czobor P : Executive function predicts response to antiaggression treatment in schizophrenia : A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 73 (1) : 74-80, 2012
- 18) Joyal CC, Hallé P, Hodgins S, et al : Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 63 (3) : 297-299, 2003
- 19) Laplre D, Braun CMJ, Hodgins S, et al : Neuropsychological correlates of violence in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 21 (2) : 253-262, 1995
- 20) Fullam RS, Dolan MC : Executive function and in-patient violence in forensic patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 193 : 247-253, 2008
- 21) Silver H, Goodman C, Knoll G, et al : Schizophrenia patients with a history of severe violence differ from nonviolent schizophrenia patients in perception of emotions but not cognitive function. *Journal of Clinical Psychiatry* 66 (3) : 300-308, 2005
- 22) Kaneda Y, Sumiyoshi T, Keefe R, et al : Brief assessment of cognition in schizophrenia : Validation of the Japanese version. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61 : 602-609, 2007
- 23) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed. Text revised), American Psychiatric Association, Washington DC, 2000—高橋三郎, 大野 裕, 柴谷俊幸 (訳) : DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2011
- 24) Gunn J, Robertson G : Drawing a criminal profile. *British Journal of Criminology* 16 (2) : 156-160, 1976
- 25) 稲垣 中, 稲田俊也 : 向精神薬の等価換算第 23 回 ; 新規抗精神病薬の等価換算. *臨床精神薬理* 15 (3) : 397-404, 2012
- 26) 稲垣 中, 稲田俊也 : 向精神薬の等価換算第 18 回 ; 2006 年版向精神薬等価換算. *臨床精神薬理* 9 (7) : 1443-1447, 2006
- 27) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA : The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bulletin* 13 : 261-276, 1987
- 28) Kaneda Y, Sumiyoshi T, Nakagome K, et al : Cognitive function in normal population in Japan assessed by Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese version (BACS-J). *精神医学* 55 (2) : 167-175, 2013
- 29) 兼田康宏, 住吉太幹, 中込和幸ほか : 統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (BACS-J). *精神医学* 50 : 913-917, 2008

Clozapine による無顆粒球症 6 例の報告

木田直也* 大鶴 卓* 高江洲 慶*
 福治康秀* 村上 優*

抄録：琉球病院（以下当院）では、治療抵抗性統合失調症に対して、2013年11月までに102症例に clozapine (CLZ) 治療を行い、6例の無顆粒球症の発現を経験した。発現年齢は50歳代が3例、60歳代が3例であり、発現時期は6例とも CLZ 開始後20週以内であった。総合病院での入院治療を行ったもの（転院群）が3例、当院で入院治療を継続したものの（非転院群）が3例であった。転院群は CLZ を中止してから無顆粒球症発現までの日数が6日以下で急性の経過を辿り、感染症を合併し無顆粒球症の期間も長かった。非転院群は無顆粒球症発現から6日以下で回復した。CLZ 中止後の精神症状は緩やかに再燃して CLZ 投与前の状態に戻る症例が多く、後療法は3例で高用量の olanzapine を使用した。当院での無顆粒球症の発現頻度が約6%と高い要因として、CLZ 患者群の年齢の高さ、県民の遺伝的特性などが関係している可能性がある。

臨床精神薬理 17 : 1189-1196, 2014

Key words : agranulocytosis, clozapine, treatment-resistant schizophrenia, CPMS, CGI-C

I. はじめに

2009年7月に日本で発売された clozapine (CLZ) は、治療抵抗性統合失調症の適応を持つ唯一の抗精神病薬である。治療抵抗性例に対する CLZ の有効性については、世界各国で数多くのエビデンスが蓄積されている^{8,13)}。また、CLZ は他の抗精神病薬に比べて、自殺も含めたあらゆる原因による死亡リスクが最も低く¹⁹⁾、世界で40万人以上の患者に投与されてきた実績がある。日本では CLZ が

発売されて4年以上が経過したが、2013年11月現在でクロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) の登録医療機関は、わずかに244施設にとどまり、その登録患者も約2000人で限定的なものとなっており^{3,15)}、CLZ の効果についての集積報告も少ない^{5,10,11,16)}。

琉球病院では、病院内外での治療体制を整え、2013年11月までに、延べ102症例に CLZ による治療を行った。12ヵ月治療を継続できた症例について、CGI-C (Clinical Global Impression of Change) による評価を行ったところ、約9割の症例に著明改善もしくは中等度改善を認め、治療効果は非常に高かった (図1)。当院では CLZ による薬物療法を土台として、多職種チームが疾病教育、作業療法、服薬指導、外出泊訓練などの心理社会的治療を重層的に展開し、本人・家族も含めた多職種カンファレンスを毎月行い、リカバリーモデルやストレングモデルを用い、評価と目標設定を行っ

2014年5月27日受理

Clozapine-induced agranulocytosis : report of six cases.

*国立病院機構琉球病院

〔〒904-1201 沖縄県国頭郡金武町字金武7958-1〕

Naoya Kida, Taku Otsuru, Kei Takaesu, Yasuhide Fukuji, Masaru Murakami : National Hospital Organization Ryukyu Hospital. Kin 7958-1, Kin-cho, Kunigami-gun, Okinawa, 904-1201, Japan.

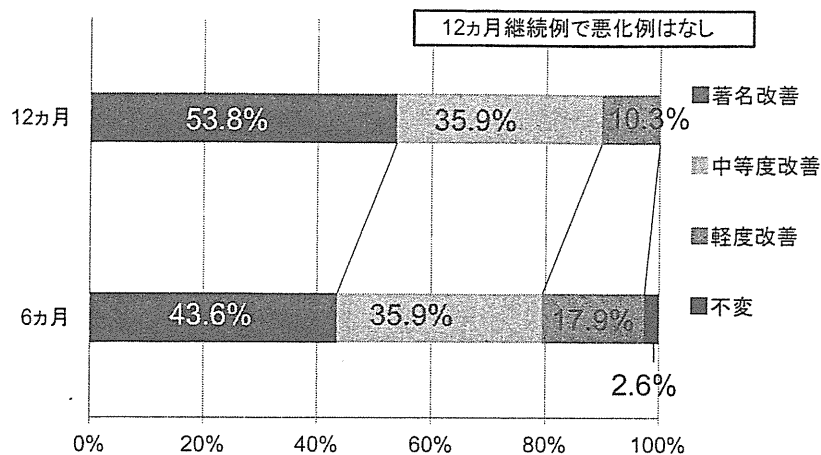


図1 CGI-C (Clinical Global Impression of Change) の経時的変化 (12ヵ月継続の39例)

ている。その結果、内服を継続している患者の半数以上が退院し、デイケア・作業所通所と訪問看護・包括型地域生活支援 (ACT) を利用しながら地域生活を送ることが可能となっている。

CLZ 治療では様々な副作用も出現するため、院内のマニュアル・検査体制を整備している。クロザピンマニュアル (入院・外来・訪問看護) を作り、365日24時間体制で緊急血液検査が行える体制を整備し、38℃以上の発熱がある場合は、白血球数の低下がないかを必ず確認している。クリニカルパスも作成し、血液検査だけでなく、心エコー検査などの循環器系の検査や脳波検査などの神経系の検査も1～6ヵ月ごとに行い、多職種による副作用モニタリングを厳重に行っている。

今回、当院でCLZ投与により発現した無顆粒球症6例について、若干の考察を加え報告する。なお、この論文については、日本精神神経学会利益相反基準に照らして、開示すべき企業がないことを明記しておく。

II. 無顆粒球症 (Agranulocytosis) について

無顆粒球症とは、一般的に末梢血中の好中球 (顆粒球) 数が $500/\text{mm}^3$ 未満となったものをいう。発現機序は免疫学的機序、中毒性機序に大きく分けられるが、明確に区分されるわけではない。主な原因としては、抗がん剤・抗甲状腺薬・向精神薬などの薬剤性のもの、放射線治療によるものな

どがある。CLZ による発現頻度は高く、海外の報告によれば、約 0.3～0.9% 程度であり^{2,4,6,7,14)}、日本では2013年11月現在で1961人の登録患者のうち、22例に無顆粒球症が発現しているため、発現頻度は、約 1.1% である^{3,15)}。海外の報告によれば、無顆粒球症は①アジア人は白人よりも2.4倍の発現頻度である、②年齢とともに発現頻度が増加する、③男性よりも女性の発現頻度が高い、といった人種、年齢、性別などによる発現頻度の差異が報告されている^{2,4,6,7,12,14)}。

III. 当院での無顆粒球症6症例の概要 (表1)

6症例についてはCPMSへの登録番号順に症例番号をつけている。性別は、男性が5例、女性が1例であった。年齢は、50歳～67歳まで分布しており、50歳代は3例、60歳代は3例であり、50歳未満はいなかった。統合失調症の罹病期間は、5例が20年以上であった。無顆粒球症の発現時期は、6例とも20週以内であり、そのうち5例が15週以内であった。1日あたりのCLZ投与量は、275～500mgまで分布し、平均投与量は371mgであり、当院全体の平均維持量と同程度であった。白血球 (好中球) 減少症のためCLZを中止してから無顆粒球症を発現するまでの日数 (発症日を1日とした) は、6日以下のものが3例、7日以上のもが3例であった。CLZ中止の前週に白血球数 $3000\sim 4000$ (もしくは好中球数 $1500\sim 2000$) $/\text{mm}^3$

表1 無顆粒球症6症例の概要

症例番号	性別	年齢(歳)	罹病期間(年)	無顆粒球症の発現時期(週)	CLZ投与量(mg/日)	中止から発現までの日数	前週の白血球数低下	発熱の有無	転院の有無	感染の有無	抗菌剤投与の有無	G-CSF製剤投与の有無	無顆粒球症の日数
1	M	50	32	20W	500	3d	-	+	+	+	+	+	17d
2	F	56	28	8W	450	1d	-	+	+	+	+	+	11d
3	M	67	48	14W	350	1d	+	+	+	+	+	+	20d
4	M	61	22	15W	350	9d	+	-	-	-	-	+	6d
5	M	61	3	10W	300	7d	+	-	-	-	-	+	5d
6	M	54	37	10W	275	8d	+	-	-	-	-	-	2d

となる白血球数(好中球数)の低下が見られたものは4例あった。

CLZの添付文書に従い、CLZ投与を中止した時点から、連携をしているA総合病院の血液内科医に適宜、電話での相談を行いながら、当院での身体的治療を行った。転院となる条件としては、発熱や感染兆候、食思不振など全身状態の悪化を伴う無顆粒球症の場合であることを各症例において事前に確認し、それ以外は当院での治療を継続し、感染兆候がなければ抗生剤の予防投与は必要ないことなどについても助言をいただいた。

無顆粒球症発現後に発熱したものは症例番号1～3の3例であり、この3例は、A総合病院に転院した。A病院には常勤の精神科医はいるが、精神科指定病床を有していない。そのため、転院後の患者は血液内科に入院となり、感染症を合併していたために抗菌剤による治療を受けた。身体的な治療については血液内科医が行い、精神科医はリエゾン精神医学のなかで抗精神病薬による薬物療法などを行った。発熱しなかったものは症例番号4～6の3例であり、これらは血液内科医に適宜、電話で相談しながら、当院で治療を継続し、軽快した。抗菌剤の投与はしなかった。G-CSF製剤(filgrastim)は、血液内科医の指示で5例に対して、75μg/日を数日間使用した。無顆粒球症となった期間は、短いもので2日、長いもので20日であり、感染を合併した例は10日以上と長くなっ

表2 無顆粒球症の臨床的なパターン

グループ	症例番号	CLZ中止から発症までの日数	発熱の有無	感染の有無	抗菌剤使用の有無	無顆粒球症の期間
転院群	1～3	6日以下	+	+	+	7日以上
非転院群	4～6	7日以上	-	-	-	6日以下

ていた。6例とも意識状態の悪化など重篤な状態となることはなく、後遺症もなく無顆粒球症から回復している。

IV. 無顆粒球症6症例の経過

無顆粒球症の経過から、総合病院に転院した転院群と当院での治療を継続した非転院群の2つのグループに分かれた(表2)。転院群は症例1～3が該当し、体温38℃程度の発熱を伴い、CLZ中止から無顆粒球症発現までの日数が6日以下と急性の経過を辿った。感染症を合併したため、抗菌剤による治療を必要とし、無顆粒球症の期間は7日以上と長いことが特徴であった。非転院群は症例4～6が該当し、発熱もなく、CLZ中止から発症までの期間が7日以上と緩徐に進行した。感染症の併発はなく、無顆粒球症の期間も6日以下で回復したことが特徴であった。

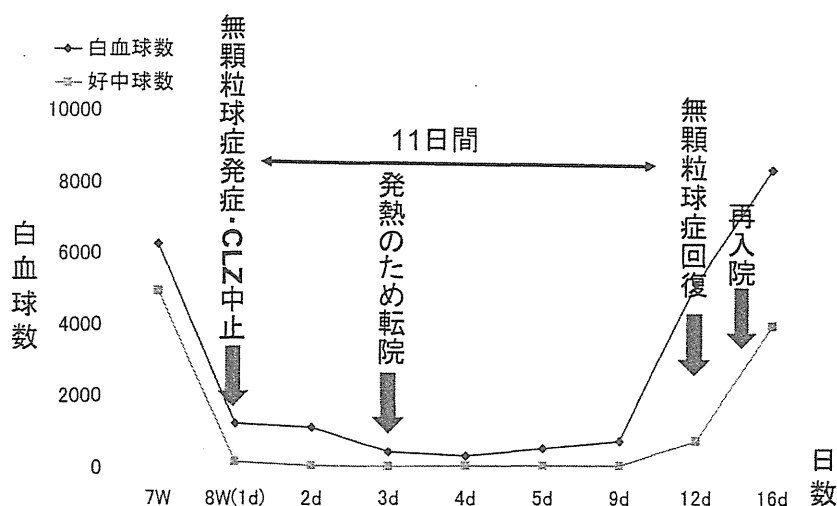


図2 転院群 (症例2) の経過

精神症状は、CLZ投与前と比較して、CLZ中止後に悪化した症例はなかった。むしろ、CLZ中止後も比較的良好な精神状態が1~2ヵ月ほど続いたあとで、被害妄想や易怒性などが緩やかに再燃して、CLZ投与前の精神症状に戻る症例が多かった。行動制限についても、暴力行為や迷惑行為のために、CLZ中止前から1ヵ月以上の長期の隔離を行っていた症例は2例あったが、そのうち1例は、CLZ中止後に隔離を解除することができた。他の4例については、CLZ中止後も隔離や身体拘束をする必要はなかった。

後療法としての抗精神病薬は、6例中3例で主剤として20mg/日以上の高用量のolanzapineを使用した。1例は修正型無けいれん電気療法(mECT)も併用した。

転帰については、2例は自宅に退院することができ、その後も入院せずに在宅生活を継続している。1例は自宅に近い紹介元の精神科病院に転院し、3例は当院での入院を継続している。

次に無顆粒球症6例の症例提示を行う。転院群である症例2の経過を図2に示し、非転院群の症例6の経過を図3に示す。

1) 転院群の症例

症例1は、50歳の男性で、18歳頃に統合失調症を発症し入退院を繰り返しており、1年前より入院を継続していた。CLZを開始し、500mg/日を内服中であった。CLZを開始後19週目には白血球数4800(好中球数2760)/mm³と低下はなかった。

20週目には白血球数2200(好中球数737)/mm³と低下し、好中球(白血球)減少症にて、CLZは中止した。CLZを中止して3日目には白血球数1200(好中球数491)/mm³と無顆粒球症を発現したためG-CSF製剤の投与を開始した。同日に体温38.2℃と発熱し総合病院血液内科に転院し、肺炎に対して抗菌剤(meropenem(MEPM)など)が使用された。9日目には白血球数500(好中球数15)/mm³となったが、19日目には白血球数2800(好中球1190)/mm³と無顆粒球症から回復し、当院に再入院した。

症例2(図2)は56歳の女性で、28歳頃に統合失調症を発症し、19年前より入院を継続していた。CLZを開始し、450mg/日まで増量した。CLZ開始後7週目には白血球数6200(好中球数4886)/mm³と低下はなかった。8週目に白血球数1200(好中球数136)/mm³と急激に低下し、無顆粒球症を発現し、CLZは中止となった。CLZを中止して3日目には、体温37.7℃と発熱し、総合病院血液内科に転院した。G-CSF製剤の投与を開始し、腎盂腎炎を合併したため、抗菌剤(MEPMなど)による治療も9日間行われた。12日目には、白血球数5100(好中球数714)/mm³と上昇し、無顆粒球症から回復し、15日目には当院に転院した。

症例3は、67歳の男性で、19歳頃に統合失調症を発症した。幻覚妄想状態が悪化し、CLZ導入の1ヵ月前に入院となった。CLZを開始し、350mg/日を内服中であった。CLZ開始後13週目で白血球

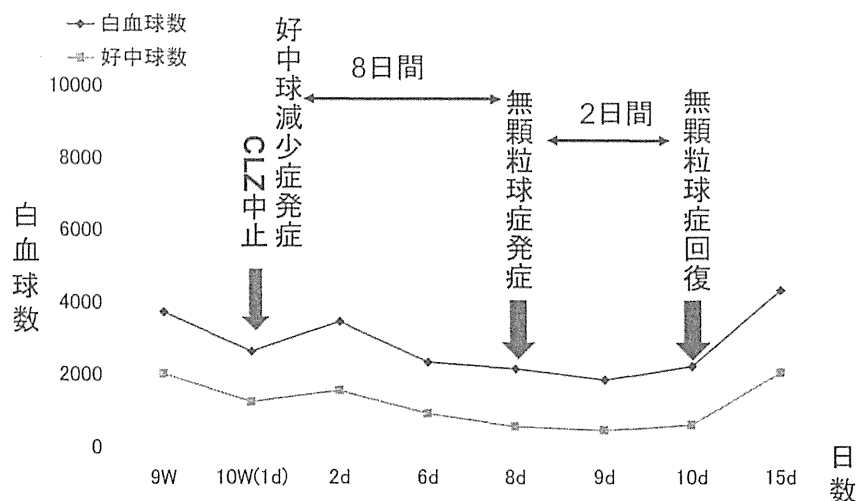


図3 非転院群（症例6）の経過

数3400（好中球数1717）と低下が見られた。14週目には、体温 38.2℃と高熱が出現し、白血球数 900（好中球数27）と無顆粒球症を発現したため、総合病院血液内科に転院した。G-CSF 製剤の投与を開始し、敗血症の合併もあったため、抗菌剤（MEPM）による治療も行われた。21日目には、白血球数9800（好中球数3136）/mm³と無顆粒球症からは回復し、25日目に当院に再入院した。

2) 非転院群の症例

症例4は61歳の男性で39歳頃に統合失調症を発症し、12年前より入院を継続していた。CLZを開始し、350mg/日を内服中であった。CLZ開始後14週目に白血球数3700（好中球数1983）/mm³と低下が見られた。15週目には白血球数2500（好中球数1090）となり、白血球（好中球）減少症にてCLZは中止した。CLZ中止後9日目には、白血球数1800（好中球数486）/mm³と無顆粒球症を発現した。その後も白血球数は減少し、14日目には白血球数1200（好中球数252）/mm³となったため、G-CSF 製剤を1日だけ投与した。15日目には、白血球数3400（好中球数1156）/mm³と無顆粒球症から回復し、20日目には白血球数4300（好中球数2012）/mm³と正常値となった。発熱や感染兆候などはなかったため抗菌剤の投与は行わず、当院で無顆粒球症の治療は可能であった。

症例5は61歳の男性で、58歳頃に統合失調症を発症し、2年前より近医に入院をしていた。幻覚・妄想は活発でCLZ導入目的で当院に転院した。

CLZを開始し、300mg/日を内服していた。CLZ開始後9週目に白血球数3400（好中球数2377）/mm³と低下が見られた。10週目に白血球数1600（好中球数597）と低下し、白血球（好中球）減少症にてCLZは中止した。CLZ中止後7日目に白血球数1400（好中球数189）/mm³と無顆粒球症を発現した。8日目には、白血球数1600（好中球数150）/mm³とさらに低下し、G-CSF 製剤を4日間使用した。12日目には、白血球数7200（好中球数4068）/mm³となり、無顆粒球症からは回復した。発熱や感染兆候はないため抗菌剤の投与は行わず、当院で無顆粒球症の治療は可能であった。

症例6（図3）は54歳の男性で、17歳頃に統合失調症を発症し、2年前より、統合失調症の増悪にて近医に入院中であったが、幻覚・妄想は活発でCLZ導入目的で当院に転院した。CLZを開始し、275mg/日まで増量した。CLZ開始後9週目に白血球数3700（好中球数1983）/mm³と軽度の低下があった。10週目に白血球数2600（好中球数1193）/mm³と低下し、白血球（好中球）減少症にてCLZは中止となった。その後も次第に白血球（好中球）数は低下し、CLZを中止して8日目に白血球数2100（好中球数498）/mm³と無顆粒球症を発現した。9日目には白血球数1800（好中球数410）/mm³とさらに低下したが、10日目には白血球数2200（好中球数561）/mm³と上昇し無顆粒球症から回復した。抗菌剤やG-CSF 製剤の投与はしなかった。その後も白血球数は増加を続け、15