

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)/mm<sup>3</sup>と低下はなかった。

20週目には白血球数2200(好中球数737)/mm<sup>3</sup>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)/mm<sup>3</sup>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)/mm<sup>3</sup>となったが、19日目には白血球数2800(好中球数1190)/mm<sup>3</sup>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)/mm<sup>3</sup>と低下はなかった。8週目に白血球数1200(好中球数136)/mm<sup>3</sup>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)/mm<sup>3</sup>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

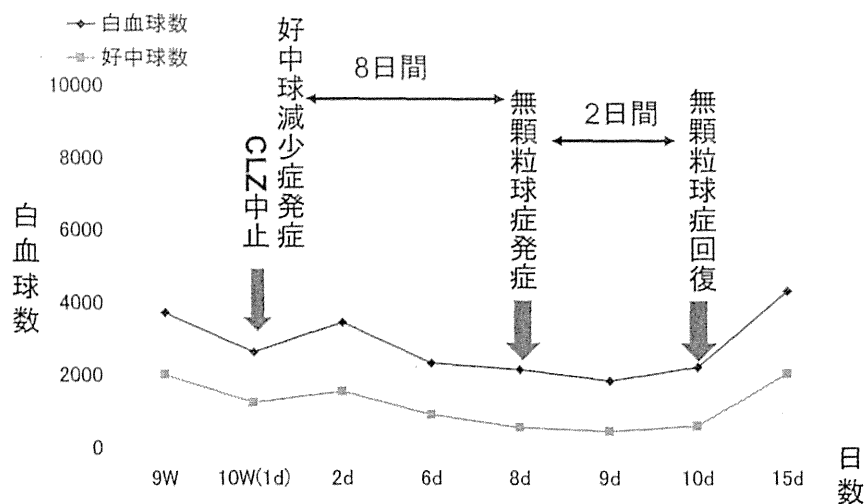


図3 非転院群（症例6）の経過

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）/mm<sup>3</sup>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）/mm<sup>3</sup>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）/mm<sup>3</sup>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）/mm<sup>3</sup>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）/mm<sup>3</sup>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）/mm<sup>3</sup>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）/mm<sup>3</sup>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日目には白血球数1400（好中球数189）/mm<sup>3</sup>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）/mm<sup>3</sup>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）/mm<sup>3</sup>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）/mm<sup>3</sup>と軽度の低下があった。10週目に白血球数2600（好中球数1193）/mm<sup>3</sup>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日目には白血球数2100（好中球数498）/mm<sup>3</sup>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）/mm<sup>3</sup>とさらに低下したが、10日目には白血球数2200（好中球数561）/mm<sup>3</sup>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

日目には白血球数4300 (好中球数2012) /mm<sup>3</sup>と正常値となった。発熱や感染兆候などの症状はなく、当院で無顆粒球症の治療は可能であった。

## V. 考 察

当院では、CLZ 症例102例中に6例の無顆粒球症の発現があり、発現頻度は5.9%であった。国内市販後の頻度と比較すると、約6倍の高さになる。その理由としては、当院のCLZ患者群の年齢の高さ、統合失調症の罹病期間の長さ、沖縄県民の遺伝子上の差異が関係している可能性を考えた。6症例は、無顆粒球症の経過から転院群と非転院群の2つのグループに分けることができた。これらのことを考察し、対策も考えたい。

### 1) 年齢および統合失調症の罹病期間の長さ

年齢別にみると、50歳未満の発現は無かった(0例/66例)のに対して、50歳代の発現頻度は11.5%(3例/26例)、60歳代の発現頻度は33.3%(3例/9例)と高くなった。海外では年齢とともに無顆粒球症の発現頻度が高くなるという報告<sup>2,14)</sup>があり、日本でも同じ傾向を有するものと推測される。50歳以上の患者に対しては、より慎重にCLZ投与を行う必要がある。

統合失調症の罹病期間は、5例が20年以上であった。日本では抗精神病薬の多剤大量投与の是正が課題となっているが、長期にわたる抗精神病薬の多量投与と加齢によって、骨髄などの造血機能が低下し、無顆粒球症が発現しやすい素地があったことは否定できない。この問題への対策として早いステージでのCLZ導入があげられる。実際、海外での統合失調症アルゴリズムを見ると、英国のモーズレイガイドラインや米国のTMAP (Texas Medication Algorithm Project) では、初発エピソードにおいても単剤で2種類の抗精神病薬を十分量かつ十分期間使用しても反応性が乏しい場合は、CLZ導入を勧めている<sup>18)</sup>。私たちの経験でも、年齢が20歳代~30歳代であり、統合失調症を発症して10年未満であった症例は、副作用が少なく、CLZの効果も非常に高いと感じている。今後は統合失調症発症後に十分な薬物療法を行っても改善が乏しい場合には早期からのCLZ導入を積

極的に検討する必要がある。

### 2) 遺伝子

無顆粒球症の発現頻度については、沖縄県民の遺伝子上の差異の存在が推測される。無顆粒球症の発現頻度は人種間での差異が知られており、白人に比べアジア人で2.4倍高く、黒人やカリブ人はほとんど発症しない、また米国のユダヤ系人は発症のリスクが高い可能性があるといった報告<sup>2,12,14)</sup>がある。また、NQO2 遺伝子やHLA-DQB1がCLZによる無顆粒球症の発症に関与している、という報告<sup>1,17)</sup>もある。無顆粒球症についても、沖縄県外と比較して発現頻度が高いのは、固有の遺伝子に由来する可能性もあるのではないかと考えている。当院は大阪大学を中心とした統合失調症関連の遺伝子解析の多施設共同研究に参加をしており、今後の研究の進展に期待をかけている。

### 3) 発現時期

無顆粒球症の発現時期は、6例とも20週以内で、そのうち5例が15週以内であった。無顆粒球症は投与開始18週以内に特に起こりやすいという海外の報告<sup>2,12,14)</sup>と一致している。CPMS 規定においては、投与開始後26週までは毎週の血液検査が必要であり、原則として18週までは入院治療を要するとされていることは妥当であろう。この時期の白血球数の低下には細心の注意を払う必要がある。

### 4) 無顆粒球症の2つのグループ

6症例の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。転院群の3例は、CLZ中止の前週に白血球数3000~4000 (好中球数1500~2000) /mm<sup>3</sup>となる白血球数(好中球数)の低下が見られることは少なく、急速(1~3日間)に白血球数(好中球数)が減少した。感染・発熱を併発し、総合病院に転院し、抗菌剤の投与を必要とした。無顆粒球症の罹患日数も7日以上と長かった。非転院群の3例は、CLZ中止の前週に白血球数3000~4000 (好中球数1500~2000) /mm<sup>3</sup>となる白血球数の低下が見られ、緩徐(7~9日間)に白血球数(好中球数)が減少した。感染・発熱を伴わず、血液内科医と電話で相談しながら、単科精神科病院である当院に入院を継続し

たまま治療可能であった。その罹患日数も6日以下と短かった。

CLZ中止の前週に白血球減少が見られた4例については、白血球数3000~4000(好中球数1500~2000)/mm<sup>3</sup>に低下した時点でCLZを中止していれば、無顆粒球症の重篤化の回避や罹患日数の短縮につながる可能性があったと考えられた。投与開始から18週以内の時期に白血球数(好中球数)が低下した場合は、患者の白血球数(好中球数)のベースラインを意識し、慎重なマネジメントを行うことが必要である。

CLZの投与量を見てみると、転院群は350~500mg/日(平均は433mg/日)、非転院群は275~350mg/日(平均は308mg/日)であり、投与量が多いと転院群になりやすい傾向があった。CLZによる無顆粒球症の発現は血漿中濃度が高くなって起こる中毒性の機序も否定できない。モーズレイ処方ガイドラインによれば、英国での平均投与量は約450mg/日、血漿中濃度における治療反応の閾値は350~420μg/Lであり、高齢者、女性、非喫煙者に対しては血漿中濃度が上昇しやすいために慎重な投与が求められている<sup>18)</sup>。血漿中濃度は個人差が大きいため、英国では定期的に血漿中濃度を測定しながら、CLZ用量を最適化することが行われている。日本でもCLZの血漿中濃度測定が可能になれば、臨床の場面で大いに役立つであろう。

#### 5) その他

性差は、男性7.5%(5例/67例)、女性2.8%(1例/35例)であった。当院では男性は女性の2.7倍の頻度であり、男性に発現しやすい傾向があった。海外では女性に発現しやすいという報告<sup>1,13)</sup>もあるが、国内での症例数が少ないため、性差について評価するためには更なる症例の蓄積が必要だろう。

今回の6例については、無顆粒球症の発現後に重篤な全身状態になることはなく、20日以内に回復したことから、予後は良好であった。米国での報告によれば、CPMS規定下による全患者に対する無顆粒球症の死亡頻度は、0.01%程度と低い<sup>6)</sup>。CPMS規定を遵守し、血液内科医と相談しながら、身体的な治療を進めていけば、過度の心配は不要であると考ええる。

## VI. 結 語

当院では6例のCLZによる無顆粒球症を経験した。1例目の無顆粒球症が出現したときには、私たちがCLZ治療を始めて3年目であった。様々な副作用を経験して検査体制を整えながら、症例数も増えていた時期であり、「いつ無顆粒球症が出現するのだろうか」という不安の中で生じたことであった。しかし、血液内科医と緊密に連携し、院内マニュアルに沿って迅速な対応をした結果、無顆粒球症は短期間で回復した。このような経験を通じて、多職種で患者の変化を把握し、CPMS規定に沿って、身体科と連携して治療を進めることが無顆粒球症の重篤化の回避や早期回復につながると考える。

## 利益相反

本論文について他者との利益相反はありません。

## 文 献

- 1) Athanasiou, M., Dettling, M., Cascorbi, I. et al. : Candidate gene analysis identifies a polymorphism in HLA-DQB1 associated with clozapine-induced agranulocytosis. *J. Clin. Psychiatry*, 72 (4) : 458-463, 2011.
- 2) Atkin, K., Kendall, F., Gould, D. et al. : Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br. J. Psychiatry*, 169 : 483-488, 1996.
- 3) クロザリル適正使用委員会ホームページ : <http://www.clozaril-tekisei.jp/>
- 4) Copolov, D.L., Bell, W.R., Benson, W.J. et al. : Clozapine treatment in Australia : a review of haematological monitoring. *Med. J. Aust.*, 168 : 495-497, 1998.
- 5) 榎本哲郎, 伊藤寿彦, 関根慶輔 他 : 治療抵抗性統合失調症55例に対するclozapine使用経験. *精神経誌* 115 : 953-966, 2013.
- 6) Honigfeld, G., Arellano, F., Sethi, J. et al. : Reducing clozapine-related morbidity and mortality : 5 years experience with the Clozaril National Registry. *J. Clin. Psychiatry*, 59 (suppl. 3) : 3-7, 1998.
- 7) 猪口孝一 : 無顆粒球症について—Clozapineの

- 副作用とその対処. 臨床精神薬理, 12 : 1385-1393, 2009.
- 8) Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. et al. : Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic. A Double-blind Comparison with Chlorpromazine. Arch. Gen. Psychiatry, 45 : 789-796, 1988.
  - 9) Kang, B.J., Cho, M. J., Oh, J.T. et al. : Long-term patient monitoring for clozapine-induced agranulocytosis and neutropenia in Korea : when is it safe to discontinue CPMS? Hum. Psychopharmacol., 21 : 387-391, 2006.
  - 10) 木田直也, 大鶴 卓, 福田貴博 他 : クロザピンの有効性とその臨床的意義. 精神医学, 54 : 1145-1150, 2012.
  - 11) 来住由樹 : Clozapine 導入決断の条件・タイミング. 臨床精神薬理, 15 : 189-196, 2012.
  - 12) Krupp, P., Barnes, P. : Clozapine-associated agranulocytosis : risk and aetiology. Br. J. Psychiatry, 160 (S17) : 38-40, 1992.
  - 13) Meltzer, H. : Dimensions of Outcome with Clozapine. Br. J. Psychiatry Suppl., 17 : 46-53, 1992.
  - 14) Munro, J., O'Sullivan, D., Andrews, C. et al. : Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. Br. J. Psychiatry, 175 : 576-580, 1999.
  - 15) ノバルティス ファーマ株式会社 : Clozaril 錠 ホームページ : <http://www.clozaril.jp/>
  - 16) 大鶴 卓, 木田直也, 高江洲慶 他 : 医療観察法病棟における clozapine の位置づけ. 臨床精神薬理, 16 : 495-501, 2013.
  - 17) Ostrowsky, O., Meged, S., Loewenthal, R. et al. : NQO2 gene is associated with clozapine-induced agranulocytosis. Tissue Antigens, 62 (6) : 483-491, 2003.
  - 18) Taylor, D., Paton, C., Kapur, S. : モーズレイ処方ガイドライン第10版 (内田裕之, 鈴木健文, 渡邊衡一郎 訳). pp. 75-79, アルタ出版, 東京, 2011.
  - 19) Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K. et al. : 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia : a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet, 374 (9690) : 620-627, 2009.

特集◆医療観察法とその周辺—症例と取り組み

## 医療観察法施行前後の措置入院の変化

—特に警察官通報の現状ならびに指定医の判断傾向について—

瀬戸 秀文<sup>1,3)</sup> 吉住 昭<sup>2,3)</sup>

抄録：措置入院の通報、申請、届出は、1996年当時、年間6,417件であったが、2001年に10,097件、2012年に21,046件と、この10年で倍増している。このうち警察官通報は4,547件から14,954件と3倍増となっている。2000年度と2010年度の全国の警察官通報例の調査では、2010年度で診察不要が増加、緊急措置入院も多用され、措置不要と措置入院後180日目の措置入院中が減少し、措置入院期間も短縮し、警察官通報による措置入院は精神科救急医療へのシフトが顕著である。指定医の判断は幻覚妄想や精神運動興奮、今後おそれのある他害行為が肯定されると要措置とするOdds比が高く、抑うつやもうろうではOdds比は低い。また属性や症状、問題行動の組み合わせによって、措置要否判断に一定の傾向が見いだされている。ただ指定医の判断の傾向自体は2000年と2010年で大きな差は認められない。

臨床精神医学 43 : 1325 ~ 1334

Key words : 医療観察法 (act on medical care and treatment for persons who have caused serious cases under the condition of insanity), 措置入院 (involuntary admission by the prefectural governor), 精神保健指定医 (designated mental health physicians), 司法精神医学 (forensic psychiatry), 精神科救急 (psychiatric emergency)

(2014年8月5日受理)

## 1 はじめに

措置入院制度は、自傷他害のおそれがある精神障害者を、本人の同意にかかわらず行政処分として国公立・指定病院に入院させる制度である。人権への制約が著しく適用は慎重に行うべきであるが、時機を得た適用は危機介入の重要な手段であり、適正な運用の確保は極めて大切である。

措置入院の通報・届出・申請は1996年に総数6,417件(警察4,547件、検察1,080件)であったが、

2000年には9,591件(警察7,557件、検察1,075件)、医療観察法が施行された2005年には13,687件(警察10,386件、検察985件)と警察官通報の増加傾向が出現した。以降、2008年には16,113件(警察12,133件、検察1,269件)と、重大な他害行為が医療観察法に移行したはずの検察官通報も微増していた。以後、2010年に17,033件(警察12,327件、検察1,275件)、2012年に21,046件(警察14,954件、検察1,717件)と警察官通報は顕著に、検察官通報も徐々に増加傾向を示している。

Present conditions of the involuntary admission by the prefectural governor after establishment of the act on medical care and treatment

<sup>1)</sup> SETO Hidefumi 長崎県精神医療センター [〒 856-0847 長崎県大村市西部町 1575-2]

<sup>2)</sup> YOSHIZUMI Akira 八幡厚生病院

<sup>3)</sup> 国立病院機構肥前精神医療センター臨床研究部社会精神医学部門

2000年度の措置入院に関する通報がなされた事例についての調査では、検察官通報については被害妄想などが多く、他害行為の内容がより重大で、措置要否の判断に困難を伴う事例が多かった<sup>5-8)</sup>。警察官通報については精神運動興奮状態などが多く、自傷他害のおそれが差し迫っている一方で、実際に行った他害行為の内容が比較的軽微で、暴行、銃刀法違反などが多く、殺人、強盗、傷害などは少なかった。いずれも入院期間が短く、半年後にはほとんどが措置解除されていた。また、一部に、緊急措置入院を多用している自治体が認められていた<sup>5-8)</sup>。

その後、2005年に医療観察法が施行され、重大な他害行為を行った患者は同法により処遇となった。

現時点では、措置入院の大半は警察官通報となっており、制度の動向や指定医の判断基準を考えるうえで、まずは警察官通報の状況をふまえておく必要がある。筆者らは2008年に検察官通報<sup>9)</sup>、2010年5月に警察官通報<sup>10)</sup>について、2000年と同様に調査を行っており、その概要について示し、あわせて指定医の判断の傾向<sup>11)</sup>についても論じる。

## 2 措置入院制度の現状

筆者らは、全国すべての都道府県と政令指定都市における、2000年4月1日から2001年3月31日までのすべての措置入院に関する通報・届出・申請など(警察官通報は同5月と11月)<sup>5-8)</sup>、2008年4月1日から2009年3月31日までの検察官通報<sup>9)</sup>、2010年5月1日から同5月31日までの警察官通報<sup>10)</sup>を対象に、通報書等・事前調査書・診断書・消退届の調査を行った。以下、2010年の警察官通報に対する調査について示し、必要に応じて2008年の検察官通報ならびに2000年の対応する調査と比較し、現状について述べる。

### 1. 警察官通報の現状

#### 1) 年齢・性別

2010年5月の調査では、40都道府県から654例、13政令都市から202例、計856例(42.1±13.9歳)が報告されており、これは2010年統計による警察官通報全12,327例の6.9%(年間12,327例の12

等分を分母とすると、期間内のおよそ83.3%)にあたる。内訳は男性492例(42.5±15.2歳)、女性343例(41.7±14.3歳)、不明21例(電話のみの通報で、直後に取下などの事例)で、男女比1.4対1であった。

2000年は1,109例(39.3±14.1歳)で、これは全7,557例の14.7%(期間内の約88.1%)にあたり、男性764例、女性298例、年齢不明23例、性別不明47例、男女比2.6対1であった。年齢は変化なく( $F=1.101 < F_{0.05}(855, 1,085)=1.112$ , n.s.)、女性が増加( $\chi^2(2)=40.095$ ,  $p < .01$ )し、不明例が減少していた。

#### 2) 通報後の対応

図1に2000年と2010年の警察官通報の対応の概要を示した。

2010年856例のうち指定医の診察不要334例、診察実施522例で、うち措置不要135例、要措置387例とされた。措置入院180日後までに370例が措置解除されており、措置入院を継続していたのは17例であった。

2000年1,109例では診察不要360例、診察実施749例で、うち措置不要169例、要措置580例とされた。措置入院180日後までに措置解除504例、措置入院中76例であった。2000年との比較では、2010年には診察不要が増え、措置入院中が減少していた( $\chi^2(3)=30.686$ ,  $p < .01$ )。

ただ、警察官通報後の対応は、実際には緊急措置診察とその数日後に後追い診察が行われることもあり、若干、複雑となる。前回2000年に比して緊急措置入院が多用(緊急措置診察は21都道府県・8政令指定都市において実施)されていることから、図2に警察官通報後の対応の詳細を示した。

2010年856例のうち、831例に保健所などの事前調査は行われたのち、指定医の診察不要334例、診察実施522例(緊急措置診察257例と通常の措置診察265例)となった。

緊急措置診察257例は、措置不要74例、要緊急措置183例となり、その後の措置診察で措置不要28例、要措置155例であった。

通常の措置診察265例は、措置不要61例、要措置204例であった。

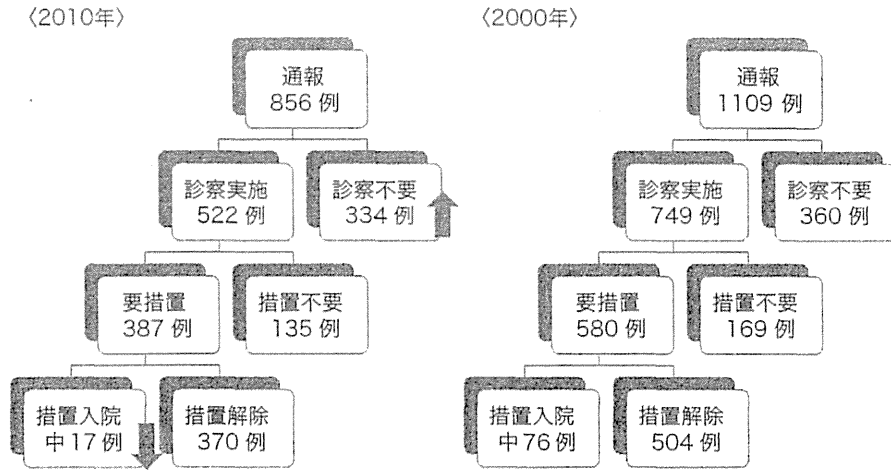


図1 2000年と2010年の警察官通報後の対応概要左に2010年、右に2000年の通報後の対応を示した。

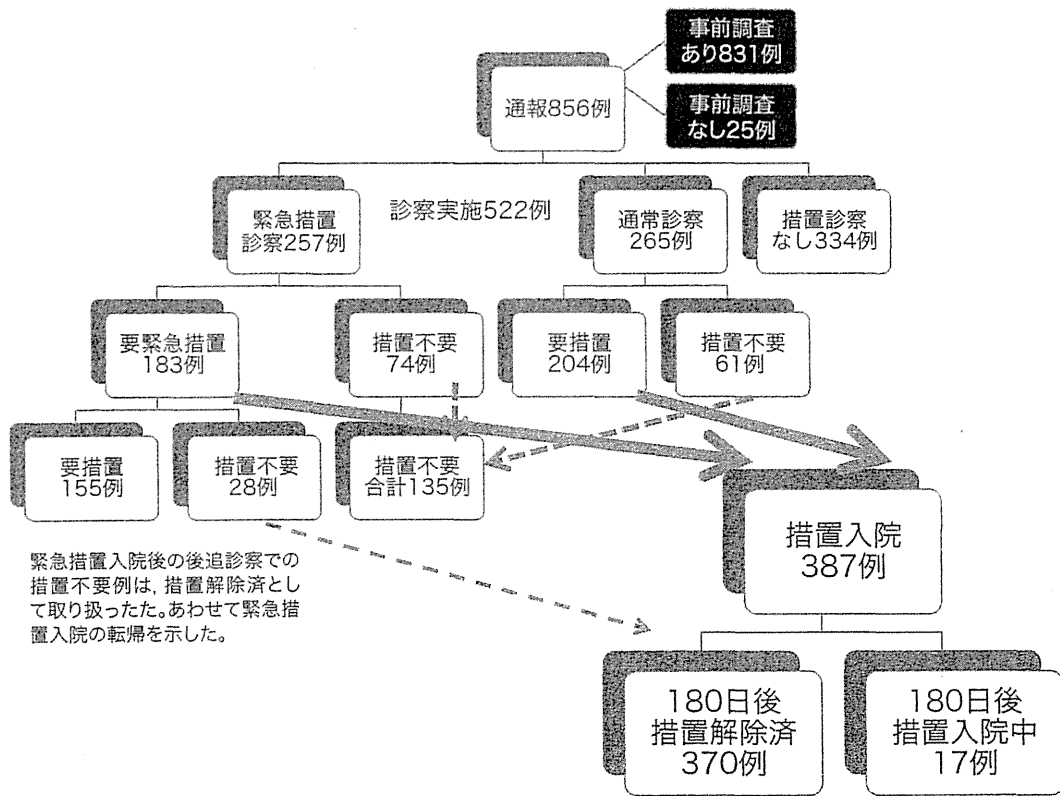


図2 2010年の警察官通報後の対応詳細

2010年の警察官通報後の対応について、事前調査の有無、通常診察か緊急措置診察かの区別、診察後の対応について示した。また右下に診察の結果、措置入院した事例の180日後の転記を示した。

通報直後の診察で措置不要とされたのは緊急措置診察で74例と通常診察で61例、計135例であった。通報直後の診察で要措置とされたのは緊急措置診察で183例と通常診察で204例、計377例であった。

こうして措置入院したもののうち180日後まで

に措置解除されていたのは、緊急措置入院後の措置診察で措置不要となった28例を含め370例で、措置入院を継続していたのは17例にとどまった。この17例も調査時点(最長18ヵ月)で全例、措置解除されていた。

通報後の対応では、2000年に比して2010年で、



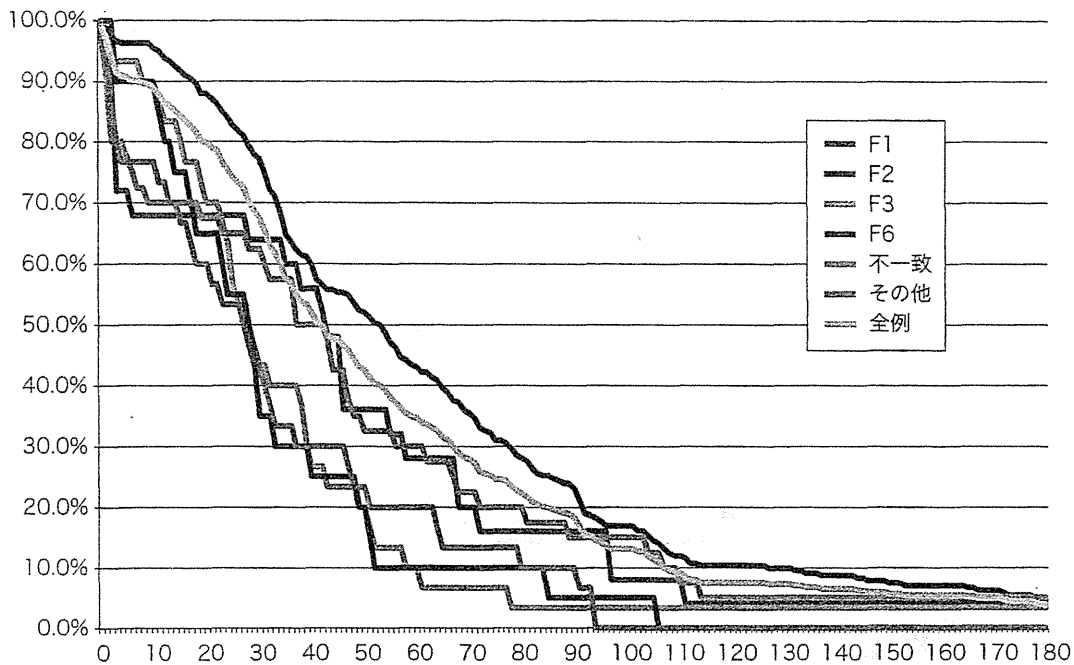


図3 措置入院期間  
診断ごとの措置入院期間を示した。

診察不要例が増加しており、またすでに入院している事例や受診援助等で十分な事例などの形式的な通報が目立った。このほかすでに保護解除されており診察実施に困難がある事例が通報された場面では診察不要とせざるをえないとされた事例も認められた。

また措置入院中が顕著に減少しており、調査時点では全例が措置解除されるなど、入院期間の短縮傾向が顕著であった。これは、精神科救急入院料など医療費の影響も大きいですが、一方で医療観察法施行により退院困難事例が減少したこと、地域における社会資源の若干の拡充なども影響を与えた因子として考えられる。

### 3) 診断

診察実施522例における診断は、F1精神作用物質38例(前回109例)、F2統合失調症295例(前回385例)、F3気分障害42例(前回31例)、F6パーソナリティ障害38例(前回48例)、診断不一致群(指定医2名のFコード2桁目における不一致)46例(前回31例)、その他群(F0, F4, F5, F7, F8, F9, F99, G40, なし, 狭義その他のいずれかで診断が一致する例をまとめた群)63例(前回31例)であった。

2000年と比較して、今回、F1精神作用物質とその他が減少しており、F3気分障害と不一致が増加していた。診断不一致群も2000年31例4.1%であったが2010年46例8.8%で、不一致例は増加していた。ただ診断書にICD10コード欄が追加されたことによって指定医の見立てはわかりやすくなっていた。このほか発達障害が注目されたために主診断と従診断で2名の指定医の判断の重きを置く視点が異なることが影響していると思われた。

### 4) 措置入院期間

措置入院した387例の緊急措置入院期間を含む措置入院期間を診断別に図3に示した。全例の措置入院期間は、中央値42.0日、180日目の入院継続率3.9%であった。診断や地域、また入院の契機となった問題行動により若干の差はあるが、前回2000年、中央値50日、入院継続率12.8%であり、明らかに短縮していた。

診断別に見ると、全期間を通じF2統合失調症群は、他群より入院期間が長かった。ただ、それでも入院期間の中央値53.5日、180日目の入院継続率5.0%であり、90日目の入院継続も24.0%程度であり、2000年よりは明らかに短縮していた。

また措置入院期間は、F1精神作用物質、診断不一致群、その他群において、入院後数日で急峻な低下が認められた。これらの群で、通報時の症状・問題行動が急速に消失していることが、うかがわれた。

急峻な低下を示す例の中には、緊急措置入院後に措置非該当となって事実上、措置解除される事例も含まれている。必ずしも措置入院が必要でない事例は、数日後の再評価で適切な治療に移行されるというかたちで、緊急措置入院が一定の危機介入機能を果たしていることを示している。なお、以前は緊急措置診察は大都市において積極的に運用されているという報告<sup>1)</sup>があるが、調査時点では、半数以上の自治体で実施されており、上記の事情を背景に、緊急措置入院の積極的な運用を試みる自治体も広がってきている。

#### 5) まとめ

警察官通報件数は、他の統計資料から、ほぼ倍増していることが明らかとなっているが、2000年に比して2010年では診察不要が増加し、措置診察は減少し、要措置となる割合は変化がなかったが、措置入院期間は短縮し、措置入院後180日目の入院継続率は明らかに減少していた。

このことから、警察官通報による措置入院は、夜間・休日の精神科救急医療体制が整備されている地域では、緊急措置入院の多用もあわせて、精神科救急医療の一形態として、純化しつつあるともいえる。

警察官通報は、措置入院の大多数を占めており、この一群が救急医療に純化しているという点を考慮すると、司法精神医療の色彩を帯びる警察官通報ならびに医療観察法の医療体制とは、密接な関連を有するものの、視点の違いが生じてきていることにも留意を要すると思われた。

#### 2. 警察官通報について

2000年度と2008年度の全国の警察官通報により措置入院の通報があった事例の調査<sup>9)</sup>は、2000年度に比較して2008年度には、通報件数は増加し、重大な他害行為は減少、診断は発達障害が増えていた。対応は、同じく診察不要が増加、措置不要と措置入院後180日目の措置入院中が減少し、措置入院期間も短縮していた。警察官通報に

よる措置入院では、医療観察法施行の前後で、重大な他害行為、特に殺人・同未遂例は減少し、措置入院しても短期間で同法申立により鑑定入院に移行するなどの影響が明らかとなった。

なお、医療観察法鑑定入院前に精神保健福祉法で入院すると、医療観察法申立までの期間が遷延する場合があります、この場面では警察だけでなく検察との情報交換が必要となる場合があることに留意を要する<sup>4)</sup>。

### 3 指定医の判断の傾向

2008年度の警察官通報、2010年5月の警察官通報における調査で収集した措置入院に関する診断書について、診断書各項目のチェックの有無が指定医の措置要否判断に与える影響について検討した<sup>11)</sup>。具体的には、ロジスティック回帰分析ならびに決定木分析を行い、各因子が結論に与える影響を評価し、あわせて前回2000年度の同項目との比較を行った。

#### 1. 診断書各項目の措置要否判断に対する

##### Odds比

措置入院に関する診断書2,211枚(実人数1,106例)の各項目を独立変数、措置要否の判断を従属変数として、ロジスティック回帰分析を行い、Odds比を求めた。

表に措置入院に関する診断書各項目の措置要否判断にかかるOdds比を示した。なお、有意確率0.05以上の項目は省略した。

##### 1) 状態像

状態像では、幻覚妄想5.46(前回3.32)、精神運動興奮2.69(前回3.15)などでOdds比が高く、抑うつ:0.66(前回0.69)、もうろう0.29(前回数値なし)、その他の状態像0.53(前回数値なし)ではOdds比は低かった。幻覚妄想や精神運動興奮など、問題行動に直接影響する症状が認められれば、前回同様、要措置に傾いていた。

##### 2) 重大な他害行為

措置入院に関する診断書における重大な問題行動は、殺人、放火、強盗、強姦、強制わいせつ、傷害、暴行、恐喝、脅迫、窃盗、器物損壊、弄火または失火、家宅侵入、詐欺等の経済的な問題行動、自殺企図、自傷、その他の17項目で、それ

表1 措置入院に関する診断書各項目の措置要否判断にかかる Odds 比

項目名称	全項目				項目名称	全項目			
	有意確率	Exp(B)	95%信頼区間			有意確率	Exp(B)	95%信頼区間	
			下限	上限				下限	上限
年齢1歳増加ごと	0.014	1.010	1.002	1.018	幻覚妄想状態	0.000	5.456	4.255	6.994
知覚	0.000	3.260	2.257	4.188	精神運動興奮状態	0.000	2.691	2.006	3.661
幻聴	0.000	3.232	2.490	4.194	抑うつ状態	0.039	0.663	0.410	0.978
幻視	0.002	2.869	1.493	5.512	もうろう状態	0.038	0.294	0.093	0.932
思考	0.000	5.421	4.299	6.836	状態像その他	0.000	0.533	0.394	0.721
妄想	0.000	5.284	4.158	6.714	殺人B	0.005	17.244	2.391	124.341
思考途絶	0.005	2.865	1.384	5.930	放火A	0.043	2.384	1.026	5.539
連合弛緩	0.000	3.222	2.250	4.613	放火B	0.009	6.661	1.662	27.356
減裂思考	0.000	3.278	2.246	4.783	強制わいせつB	0.013	12.226	1.687	88.591
感情・情動	0.000	1.749	1.403	2.182	傷害A	0.000	1.991	1.483	2.671
感情平板化	0.000	2.550	1.624	4.003	傷害B	0.000	8.719	5.905	12.874
抑うつ気分	0.000	0.497	0.345	0.726	暴行A	0.000	2.517	1.967	3.222
高揚気分	0.011	1.950	1.166	3.261	暴行B	0.000	9.969	7.143	13.912
易怒性被刺激性亢進	0.000	2.359	1.848	3.011	恐喝B	0.020	2.282	1.141	4.563
意欲	0.000	3.892	3.087	4.907	脅迫A	0.014	1.618	1.104	2.370
衝動行為	0.000	3.447	2.681	4.433	脅迫B	0.000	5.078	2.936	8.785
行為心迫	0.007	7.000	1.706	28.721	窃盗B	0.001	2.030	1.342	3.071
興奮	0.000	3.374	2.497	4.559	器物損壊A	0.013	1.397	1.072	1.820
無為・無関心	0.006	2.025	1.229	3.338	器物損壊B	0.000	4.991	3.509	7.099
させられ体験	0.002	3.099	1.500	6.405	弄火または失火B	0.005	7.454	1.819	30.547
解離	0.005	0.341	0.160	0.727	家宅侵入A	0.040	1.494	1.018	2.192
食行動その他	0.043	0.350	0.126	0.969	家宅侵入B	0.000	5.261	2.983	9.279
自殺念慮	0.020	1.745	1.093	2.786	詐欺等B	0.019	3.369	1.218	9.317
物質依存	0.005	0.572	0.386	0.847	自殺企図B	0.000	3.268	2.068	5.163
暴言	0.000	2.433	1.781	3.325	自傷B	0.000	3.369	2.172	5.220
徘徊	0.000	2.482	1.512	4.075	重大その他B	0.000	5.220	2.429	11.217
問題行動等その他	0.001	1.877	1.309	2.693	定数	0.000	0.056		

ぞれに「A:これまでの」,「B:今後おそれのある」という記号が付されており,本稿でもそのまま用いる(2000年当時は,ABの区別が曖昧な診断書が用いられており,その制約下で集計している)。

このうち医療観察法の重大な他害行為にあたるものでは,殺人B 17.2(前回は殺人4.11,95%CI;2.14-7.89),傷害B 8.72(前回は傷害2.90,95%CI;2.25-3.73)となっており,今後のおそれが認定されれば,ともに要措置とされやすく,前回のOdds比より上昇していた。放火BのOdds比1.86(前回は放火2.43,95%CI;1.66-3.58)は,前回の95%信頼区間内にとどまっていた。

また放火A 2.38は前回・放火の95%信頼区間

内,傷害A 1.99も前回・傷害の95%信頼区間より下回っていたが,いずれもこうした行動がみられた場合には要措置とされており,行動面から救急医療的な介入を要すると判断されているものとも思われた。なお殺人A,強盗AB,強姦AB,強制わいせつAの項目は統計的に有意な値は得られなかった。

### 3) 広義の触法行為

上記の重大な問題行動のうち,重大な他害行為にあたらぬ他害行為は,前回,微罪行為としてまとめたため,個別のOdds比は得られていない。その中で,今回,暴行B 9.97や脅迫B 5.08などでOdds比が上昇していた。粗暴な他害行為でも,

今後おそれがあると認定されれば要措置、自殺企図Bや自傷Bでも、要措置とされやすかった。

ただ、このことは、精神症状などほかの要因に關係なく、他害行為が存在すれば要措置とされる余地があることを示すものでもあり、指定医の判断が他害行為を重視せざるをえなくなっていることを浮き彫りにするものでもあった。

#### 4) 自傷行為

自殺企図・自傷では、自殺企図A、自傷Aでは有意差なしとなったが、自殺企図B 3.27(前回はい自殺企図4.00, 95% CI; 2.74-5.85), 自傷B 3.37(前回はい自傷2.01, 95% CI; 1.47-2.73), など今後のおそれが認められると要措置のOdds比は上昇していた。ただ、前回と今回のOdds比, 95%信頼区間は重なっており、明らかな差があるとはいえない。

措置入院歴は、前回2.14, 95% CI; 1.48-3.10であったが、今回は統計的に有意ではなかった。措置入院が救急医療にシフトしたことで、活発な精神症状を呈する患者が増え、措置入院歴が措置要否判断に与える影響が、相対的に小さくなったとも考えられる。

#### 5) まとめ

指定医は幻覚妄想など自傷、他害行為に直接結びつく精神症状、また生命に直接危険がある行為があるなど、全体的に精神科救急医療を要する状態との認定がなされれば要措置と判断していた。

### 2. 診断書各項目の組み合わせと措置要否判断

図4に、措置入院に関する診断書各項目の組み合わせと措置要否判断の割合について決定木分析による樹形図を第3階層まで示した<sup>11)</sup>。これは、診断書2,211枚(1,106例)の措置入院に関する診断書各項目について、全項目から任意の2項目をとりだして $\chi^2$ 検定を行い、その最も $\chi^2$ 値が大きい項目で全体を2分し、以下同様に繰り返す、決定木分析という手法によって得られた図である。

決定木は、まず暴行Bの有無で分岐した。

暴行Bあり群1,042例では要措置1,000例(96.0%), 措置不要42例(4.0%)であり、暴行Bなし群1,169例では要措置824例(70.5%), 措置不要345例(29.5%)であった。

両群とも妄想の有無で再分岐した。暴行Bあり

群1,042例は、妄想あり群735例と妄想なし群307例に分岐した。暴行Bなし群1,169例も、妄想あり群640例と妄想なし群529例に分岐した。

#### 1) 暴行Bあり・妄想あり群

以下、暴行Bあり・妄想あり群735例は、要措置724例(98.5%), 措置不要11例(1.5%)であり、傷害Bの有無で再分岐した。

暴行Bあり・妄想あり・傷害Bあり群439例は、要措置437例(99.5%), 措置不要2例(0.5%)であり、暴行Bあり・妄想あり・傷害Bなし群296例は、要措置287例(97.0%), 措置不要9例(3.0%)であった。この群は、以下、傷害B、無為・無関心、幻視、衝動行為などの有無により、要措置94.6%から100%の範囲で影響は認められたが、ほぼ全例が要措置と判断されていた。通常の統計学的な有意差を5%の危険率で考えることからすれば、最初の2因子がともに肯定されれば、指定医はそれだけで要措置と診断されているものといえた。

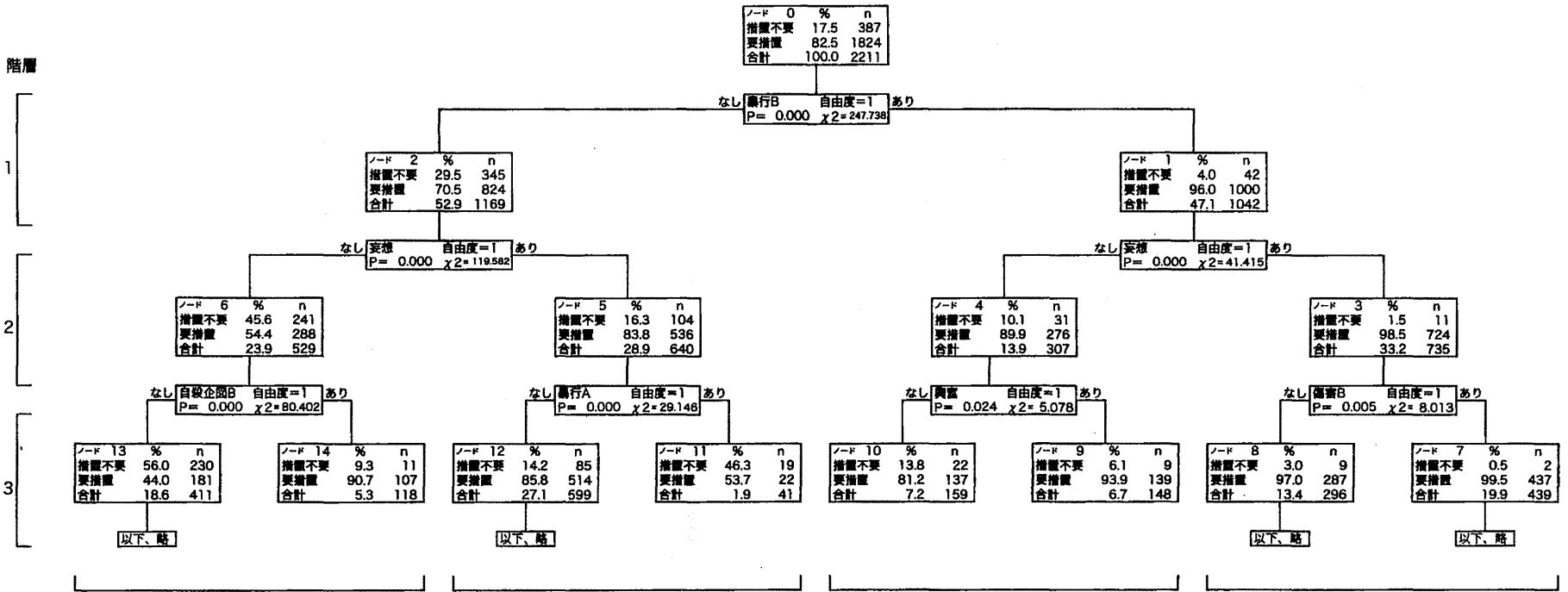
#### 2) 暴行Bあり・妄想なし群

暴行Bあり・妄想なし群307例は、要措置276例(89.9%), 措置不要31例(10.1%)であった。以下、興奮の有無で分岐しており、暴行Bあり・妄想なし・興奮あり群148例は、要措置139例(93.9%), 措置不要9例(6.1%), 暴行Bあり・妄想なし・興奮なし群159例は、要措置137例(81.2%), 措置不要22例(13.8%)であり、ともにターミナルノードとなった。

この暴行Bあり・妄想なし群には、この後の下位項目でも他の精神病症状は出現していなかった。このため、たとえば躁状態やパーソナリティ障害の興奮状態などが含まれる可能性があるものと考えられる。

前回、今回とも、こうした群ではパーソナリティ障害の有無は樹形図の分岐に影響しておらず、この一群に、これらの興奮が紛れ込んでいるのは、ほぼ確実である。つまり、パーソナリティ障害などであっても、興奮していて暴行のおそれがあれば要措置とされる余地があることが、改めて認められたともいえる。

措置入院制度では、精神病状態や躁状態ではない、たとえばパーソナリティ障害などの逸脱行動



暴行なし・妄想なし群  
 他に影響した因子とその階層  
 階層3 自殺企図B  
 階層4 家宅侵入B  
 階層5 窃盗B  
 階層6 傷害B  
 階層7 器物損壊B  
 階層8 その他の他害行為A  
 階層9 幻聴  
 階層10 年齢

暴行なし・妄想あり群  
 他に影響した因子とその階層  
 階層3 暴行A  
 階層4 衝動行為  
 階層5 傷害B  
 階層6 窃盗B  
 階層7 器物損壊B  
 階層8 自殺企図B  
 階層9 感情平板化

暴行あり・妄想なし群  
 他に影響した因子とその階層  
 階層3 興奮

暴行あり・妄想あり群  
 他に影響した因子とその階層  
 階層3 傷害B  
 階層4 無為・無関心  
 階層5 幻視  
 階層6 衝動行為

図 4 決定木分析による樹形図

に対して、要措置とされる患者が少なくないことについて、適切ではないとの見解が妥当である。ただ、現実には、こうした適切ではない措置入院例も現場を悩ませる状況にある。こうした群に対して、緊急措置入院の多用や、措置入院期間の短縮は、措置入院制度を適切に運用しようという医療機関側の対応が反映している可能性はあるものと思われた。ただ、こうした適切ではない措置入院例への対応として、措置入院としないことは妥当ではあるものの、一方で社会から見ると、精神医療が自分の庭だけをきれいにしようとしているといった批判を浴びかねないところもある。パーソナリティ障害等の逸脱行動に対して、矯正・司法的な視点、また福祉的な支援を含め、社会の中でどのようなケアが適切か、種々の見解をまとめていく必要もある。

### 3) 暴行Bなし・妄想あり群

暴行Bなし・妄想あり群640例は、要措置536例(83.8%)、措置不要104例(16.3%)であった。以下、暴行Aの有無で分岐しており、暴行Bなし・妄想あり・暴行Aあり群41例は、要措置22例(53.7%)、措置不要19例(46.3%)であり、ターミナルノードとなった。暴行Bなし・妄想あり・暴行Aなし群は599例で、以後、衝動行為の有無で分岐し、衝動行為あり群は傷害B、器物損壊B、窃盗B、自殺企図B、感情平板化などで分岐していた。

この群について、妄想と今後おそれのある行動がともに存在する群で要措置とされる率が上昇していたことから、精神病症状を背景に具体的な他害行為のおそれが認められれば要措置との判断とされることが明らかとなったものと考えられる。

### 4) 暴行Bなし・妄想なし群

暴行Bなし・妄想なし群529例は、要措置288例(54.4%)、措置不要241例(45.6%)であり、自殺企図Bの有無で再分岐していた。

暴行Bなし・妄想なし・自殺企図Bあり群118例は、要措置107例(90.7%)、措置不要11例(9.3%)で、ターミナルノードとなった。暴行Bなし・妄想なし・自殺企図Bなし群411例は、要措置230例(56.0%)、措置不要181例(44.0%)で、以後、家宅侵入B、窃盗B、傷害B、器物損壊B、措置

その他A、幻聴の順で分岐し、各項目の「あり」群は、そこでターミナルノードとなった。幻聴なし群は年齢34歳以下か34歳超かで分岐し、ともにターミナルノードとなった。

この群は、見かけ上、自傷他害のおそれは低いようにも見えるが、統計の手法上、上位で評価された以外の因子は、まったく評価されない、という仕組みのため、たとえば下位の、「あり」となる群で、要措置の割合が高くなり、当該群で具体的な他害行為等のおそれが認められれば要措置とされており、上位項目では漏れる項目について、それぞれ検討していく必要性を示している。

### 5) まとめ

指定医は幻覚妄想など自傷、他害行為に直接結びつく精神症状、また生命に直接危険がある行為があれば要措置と判断しており、Odds比や判断形式は2000年と2010年で、あまり変化はなかった。精神症状では、幻覚妄想や精神運動興奮など、問題行動に直接影響する症状が認められれば、要措置に傾いていた。その一方で、精神症状に関係なく、他害行為が存在すれば、それだけで要措置と判断するような側面も見受けられた。全般に、今後の他害行為の予測など、精神科救急医療を要する状態との認定で要措置とされやすくなっていた。

各項目の組み合わせと措置要否判断の割合では、暴行のおそれと妄想の有無でまず分岐しており、症状や問題行動一方だけでなく問題行動と精神症状の両方が指定医の判断に影響していた。この手法でも、暴行のおそれがあり妄想がない群では最後まで精神病症状が影響しておらず、精神病症状に関係なく要措置とされる余地は認められた。決定木分析によって得られた樹形図は、統計的な論理だけで得られてはいるが、臨床医の思考過程に類似しており、精神保健指定医が、措置要否の判断に際して、どのような点を考慮したか、その判断の過程を明らかにする端緒となりうるものと思われた。

## 4 おわりに

措置入院の通報は、警察官通報において伸びが顕著であり、検察官通報も件数は増加傾向にある。

警察官通報では緊急措置入院の多用など精神科救急へのシフトが明らかである。

検察官通報においても重大な他害行為が医療観察法に移行したことに伴い、広義の触法行為が増え、診察不要増加、措置不要と措置入院中が減少し、措置入院期間も短縮している。

医療観察法施行により重大な他害行為、特に殺人・同未遂例は減少し、措置入院しても短期間で同法申立により鑑定入院に移行し長期に措置入院で抱え込むような事例が減少しており、特に検察官通報は医療観察法対象外の問題行動例への司法精神医療に純化しており、医療観察法がその純化を促進する因子とはなっている。

一方、指定医の判断の傾向は、この10年間で大きな変化はないが、精神症状にかかわらず今後の他害行為のおそれが指摘されると要措置と傾きやすいことなどが、新たに明らかとなった。2014年4月には精神保健福祉法が改正され、医療保護入院にまつわる環境が変化しており、医療観察法とのかかわりだけでなく精神医療全体の流れの中で、今後とも措置入院の動向を注視していく必要がある。

謝辞：本稿は、厚生科学研究費補助金により行った調査結果をとりまとめたものであり、詳細は各引用を参照されたい。

本稿にて引用した各調査の研究協力いただいた皆様に御礼申し上げたい。

## 文献

- 1) 西山 詮：大都市の措置入院—緊急措置入院の展開と基準—。精神神経学雑誌 101：729-736, 1999
- 2) 瀬戸秀文, 藤林武史, 吉住 昭：精神保健指定医の措置入院要否判断に影響する因子について—措置入院に関する診断書のロジスティック回帰分析による検討。臨床精神医学 36：1067-1074, 2007
- 3) 瀬戸秀文, 藤林武史, 吉住 昭：精神保健指定医の措置入院要否判断の因子の組み合わせによる影響について—措置入院に関する診断書の決定木分析による検討。臨床精神医学 38：469-478, 2009
- 4) 瀬戸秀文, 島田達洋, 入野 康, 他：医療観察

法入院処遇前における精神保健福祉法入院の現状。臨床精神医学 40：1495-1505, 2011

- 5) 吉住 昭, 藤林武史, 瀬戸秀文：措置入院および措置解除にあたっての精神保健指定医の判断基準の実態に関する研究—検察官通報により措置入院に関する診察を受けた事例について—。厚生科学研究費補助金・措置入院制度のあり方に関する研究。平成13年度総括・分担研究報告書, pp63-116, 2002
- 6) 吉住 昭, 藤林武史, 瀬戸秀文：措置入院および措置解除にあたっての精神保健指定医の判断基準の実態に関する研究—検察官通報により措置入院に関する診察を受けた全事例について—。厚生科学研究費補助金・措置入院制度の適正な運用に関する研究。平成14年度総括・分担研究報告書, pp57-96, 2003
- 7) 吉住 昭, 藤林武史, 瀬戸秀文：措置入院および措置解除にあたっての精神保健指定医の判断基準の実態に関する研究—警察官通報により措置入院に関する診察を受けた全事例について—。厚生科学研究費補助金・措置入院制度の適正な運用に関する研究。平成14年度総括・分担研究報告書, pp105-146, 2003
- 8) 吉住 昭, 瀬戸秀文, 藤林武史：危機介入と精神科医療—措置診察を中心に。精神医学 46：591-598, 2004
- 9) 吉住 昭, 竹島 正, 尾島俊之ほか（執筆：瀬戸秀文）：医療観察法導入後における精神保健福祉法第25条に基づく検察官通報の現状に関する研究。医療観察法導入後における触法精神障害者への対応に関する研究。平成21年度総括・分担研究報告書, pp19-53, 2010
- 10) 吉住 昭, 竹島 正, 島田達洋ほか（執筆：瀬戸秀文）：医療観察法導入後における精神保健福祉法第24条に基づく警察官通報の現状について。重大な他害行為をおこした精神障害者の適切な処遇及び社会復帰の推進に関する研究。平成23年度総括・分担研究報告書, pp69-107, 2012
- 11) 吉住 昭, 島田達洋, 小口芳世ほか（執筆：瀬戸秀文）：医療観察法導入後における精神保健指定医の措置要否判断について措置入院に関する診断書各項目の措置要否判断にかかるOdds比ならびに各項目の組み合わせと措置要否判断の割合について—ロジスティック回帰分析および決定木分析による検討。医療観察法導入後における触法精神障害者への対応に関する研究。平成24年度総括・分担研究報告書, pp81-95, 2013

## 多剤大量処方と突然死

野上 和香<sup>1)</sup> 稲垣 中<sup>2)</sup>

抄録：これまでに実施された疫学調査の結果より，統合失調症患者の死亡リスクは一般人口の約2～3倍であり，全死亡の5～8%を突然死が占めるといわれている。本稿では抗精神病薬とベンゾジアゼピンが統合失調症の死亡リスク，および突然死リスクに及ぼす影響について検討した。過去に実施された疫学研究のいくつかで抗精神病薬の投与量や併用されている剤数の増加に従って，死亡リスクや突然死リスクも増加する可能性があることが示唆されているが，これを否定する研究も多く，検討対象となった用量範囲も chlorpromazine 換算 400mg/日前後まででしかなかった。一方，ベンゾジアゼピンに関しては，ベンゾジアゼピンの併用によって死亡リスク，突然死リスクともに増大するということが過去の疫学研究の結果は一貫しており，特に長時間作用型薬剤のリスクが大きいとする研究結果も存在した。以上のことから，今後のわが国の臨床現場では抗精神病薬の多剤大量投与を可能な限り回避するとともに，ベンゾジアゼピンの漫然投与も控えるなどといった配慮がなされることが好ましいと考えられた。 臨床精神薬理 18 : 27-35, 2015

**Key words :** *schizophrenia, sudden death, antipsychotics, polypharmacy, benzodiazepine*

## I. はじめに

これまでに実施された数多くの生命転帰研究の結果，統合失調症患者の死亡リスクが一般人口の約2～3倍であること<sup>1,2)</sup>，統合失調症患者における超過死亡の59～81%がいわゆる自然死 (natural death) であり，中でも心血管疾患による死亡は超過死亡の20.3～33%を占めること，その一方で自殺をはじめとする非自然死 (unnatural death) の

寄与分は相対的に小さいことが明らかにされている<sup>3)</sup>。

英国のデータによると，統合失調症患者の自然死のうち，いわゆる突然死の占める割合は全死亡中の5～8%を占める<sup>4)</sup>。一般に，突然死とは予期しない自然死による急死のことを指すが，「予期しない」とか「急死」といった言葉には意味が曖昧な点があることから<sup>5,6)</sup>，一貫した定義のもとで議論を行うことは困難であった。その上，実務上，死因未確定のまま処理されるケースも少なくなかったこともあって<sup>7,8)</sup>，突然死の実態についてはこれまで十分に検討されてきたとは言えなかった。

そのような中で，2014年春に公表された paliperidone palmitate (以下，PP) の市販直後調査<sup>9)</sup>において，2013年11月19日から2014年5月18日に至る6ヵ月間にPPが投与された推定約11,000名のうち32名が死亡し，さらに，この32名のうち12

High-dose/multiple antipsychotic treatment and sudden death.

1) 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

Waka Nogami : Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine. 35 Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo, 160-8582, Japan.

2) 青山学院大学国際政治経済学部

Ataru Inagaki : Aoyama Gakuin University, School of International Politics, Economics and Communication.



名(37.5%)が突然死と判断され、しかも、これら12名の突然死患者の chlorpromazine (以下、CPZ) に換算した抗精神病薬の平均投与量は1276.4mg/日で、突然死でも自殺でもなかった13名の平均投与量(835.6mg/日)の約1.5倍も高かったことが報告された。巷の議論を見る限りでは、このような投与量の差が突然死と関連があり、かつ、突然死した患者の抗精神病薬の投与量がこのように高かった背景には、いわゆる抗精神病薬の多剤大量投与の問題も関与しているのではないかといった疑問を持つ精神科医が少なくないようである。

そこで、本稿では抗精神病薬の投与量や剤数と突然死のリスクについて検討を行うこととしたが、他の向精神薬と突然死の関連や、突然死の定義がやや曖昧であるという実態に鑑みて、突然死以外の死因をも含めた全体の死亡リスクの問題についても論じることとした。

## II. 抗精神病薬と死亡リスクの関連について

ここでは抗精神病薬の投与量や剤数が死亡リスクに及ぼす影響について検討する。

### 1. 抗精神病薬の投与量と死亡リスク(表1)

英国の Osborn ら<sup>10)</sup>は1987~2002年の General Practice Research Database (GPRD) より得られた重症精神障害患者46,136名(統合失調症患者は40.2%)と精神障害を有さない患者300,246名のデータに基づく後向きコホート研究により、抗精神病薬の投与量が死亡リスクにもたらす影響を検討した。この研究では抗精神病薬の投与量に基づいて対象患者は低用量群、中等用量群、高用量群の3群に分割された上で、精神障害を有さない患者との生命転帰の比較が行われたが、結果としては、50~75歳における重症精神障害患者の冠動脈疾患による死亡リスクは対照群、すなわち精神障害を有さない患者よりも有意に高く、対照群を基準としたハザード比は低用量群で1.46、中等用量群で1.90、高用量群で2.49であり、投与量が高くなるほど死亡リスクも高くなるという用量反応性が観察された。

同様に英国の Murray-Thomas ら<sup>11)</sup>は GPRD のデータベースから抗精神病薬の投与を受けている183,392名と、性年齢などをマッチングさせた精神障害を有さず抗精神病薬も投与されていなかった544,726名、そして精神障害を有するものの抗精神病薬が投与されていなかった193,920名について、自殺を除く死亡リスク、心原性死亡リスク、さらに冠動脈疾患や重症不整脈に代表される心原性突然死である心臓突然死リスクを比較した。この研究の対象患者の平均年齢は60.3歳と比較的高く、そのためもあってか Osborn らの研究と比較すると統合失調症患者の占める割合は8.4%と極めて少なかった。結果としては、抗精神病薬の投与を受けていた場合の自殺を除く死亡リスク、心原性死亡リスク、心臓突然死リスクは総じて精神障害を有するものの抗精神病薬が投与されていなかった患者より高く、特に心原性死亡に関する調整相対リスクは CPZ 換算 200mg/日未満において1.65倍、200~399mg/日において2.10倍、400mg/日以上において2.27倍で、Osborn らの研究と同様に用量反応性が観察された。

さらに、Morgan ら<sup>12)</sup>は1992年からアイルランド人統合失調症患者72名を7.5年間追跡して、死亡リスクに影響をもたらす因子を Cox 回帰分析により検討した。この研究の対象患者の平均年齢は56.8歳、抗精神病薬の CPZ 換算平均投与量は466mg/日であったが、抗精神病薬の投与量と投与剤数のいずれも死亡リスクに有意な影響をもたらしていなかった。

これらをまとめると、アイルランドにおける研究<sup>12)</sup>では抗精神病薬の投与量と死亡リスクの間に有意な関連はなかったものの、GPRD に由来する大規模データを利用した2つの研究<sup>10,11)</sup>からは、抗精神病薬の投与量と心疾患血管による死亡リスクに有意な関連があるように思われる。

### 2. 抗精神病薬の投与剤数と死亡リスク(表1)

Waddington ら<sup>13)</sup>はアイルランドの精神科病院に入院していた慢性期統合失調症患者88名の生命転帰を約10年間追跡し、2剤以上の抗精神病薬の併用によって死亡リスクが2.46倍に増加していたことを報告した。同様に、Joukamaa ら<sup>14)</sup>はフィンラ

表1 抗精神病薬の投与量・剤数と死亡リスク

報告者 (発表年)	対象	統合失調症圏	平均年齢 (歳)	指標	死亡リスク	
Osborn et al. (2007) <sup>10)</sup>	SMI	40.2%	50~75	死亡ハザード比 (冠動脈疾患による死亡)	抗精神病薬非投与 (非精神障害)	1
					低用量	1.46 (1.06-1.99)
					中等用量	1.90 (1.51-2.39)
					高用量	2.49 (2.03-3.05)
Murray-Thomas et al. (2013) <sup>11)</sup>	AP	8.4%	60.3	調整相対死亡リスク (自殺以外の死亡)	抗精神病薬非投与 (精神障害あり)	1
					CPZ 換算 200mg/日未満	1.72 (1.62-1.84)
					CPZ 換算 200~399mg/日	1.94 (1.80-2.10)
				調整相対死亡リスク (心原性死亡)	CPZ 換算 400mg/日以上	1.89 (1.71-2.09)
					抗精神病薬非投与 (精神障害あり)	1
					CPZ 換算 200mg/日未満	1.65 (1.36-2.00)
					CPZ 換算 200~399mg/日	2.10 (1.68-2.63)
Morgan et al. (2003) <sup>12)</sup>	S	100%	56.8	相対死亡リスク	CPZ 換算 400mg/日以上	2.27 (1.68-3.07)
					抗精神病薬投与量	1.00 (0.99-1.01)
Waddington et al. (1998) <sup>13)</sup>	S	100%	62.6	相対死亡リスク	抗精神病薬投与剤数	0.92 (0.41-2.46)
					抗精神病薬単剤投与	1
Joukamaa et al. (2006) <sup>14)</sup>	S	100%	≥30	相対死亡リスク	抗精神病薬2剤以上併用	2.46 (1.10-5.47)
					抗精神病薬剤数1剤増加あたり	2.50 (1.46-4.30)
助川ら (2009) <sup>15)</sup>	S	100%	47.2	相対死亡リスク	抗精神病薬剤数1剤増加あたり	2.32 (1.11-4.86)
					抗精神病薬単剤投与	1
Baandrup et al. (2010) <sup>16)</sup>	S	100%	18~53	調整死亡オッズ比	抗精神病薬投与	1.48 (0.89-2.46)
					抗精神病薬単剤投与	1
					抗精神病薬2剤投与	0.91 (0.61-1.36)
					抗精神病薬3剤以上投与	1.16 (0.68-2.00)
Tiihonen et al. (2012) <sup>17)</sup>	S	100%	37.8	死亡ハザード比 (全死亡)	抗精神病薬単剤投与	1
					抗精神病薬2剤以上投与	0.86 (0.51-1.44)
				死亡ハザード比 (自殺)	抗精神病薬単剤投与	1
					抗精神病薬2剤以上投与	0.88 (0.48-1.63)
					死亡ハザード比 (自殺以外の死亡)	1
Katona et al. (2014) <sup>18)</sup>	S	100%	49.2	死亡ハザード比	抗精神病薬単剤投与	1.62 (1.12-2.34)
					抗精神病薬2剤投与	1

SMI: 重症精神障害患者, AP: 抗精神病薬投与患者, S: 統合失調症, または統合失調症圏患者

ンドの統合失調症患者99名の生命転帰を17年間追跡して、投与されている抗精神病薬が1剤増加するごとに死亡リスクが2.50倍ずつ増加することを示した。わが国では助川ら<sup>15)</sup>が2000年に国立病院鳥取療養所に入院していた65歳未満の統合失調症圏患者172名を5年間追跡し、投与されている抗精神病薬が1剤増加するごとに死亡リスクが2.32倍増加することを示した。

一方、デンマークのBaandrupら<sup>16)</sup>は1996年から2005年の間にDanish Civil Registration Systemに登録された27,633名の統合失調症圏患者のデータから2004～5年に自然死した193名と、性年齢をマッチングした対照患者1,937名のデータを抽出して、退院後の薬物療法が死亡リスクに及ぼす影響について検討を行い、抗精神病薬非投与時、2剤併用時、3剤以上併用時の死亡リスクはいずれも抗精神病薬単剤投与の場合と統計学的有意差はないとした。

また、フィンランドのTiihonenら<sup>17)</sup>は2001～7年に入院中初めて統合失調症の診断を受けた2,588名について、退院後の処方データと死亡リスクの関連について検討を行ったが、抗精神病薬の単剤投与と比較した多剤併用時の死亡のハザード比は0.86、自殺のハザード比は0.88、自殺を除く死亡のハザード比は0.87で、抗精神病薬の多剤併用によって死亡リスクに有意な変化は観察されなかった。

さらに、ハンガリーのKatonaら<sup>18)</sup>は2007～9年に抗精神病薬単剤投与が行われたものの治療効果が乏しいなどの理由によって他の抗精神病薬の単剤投与への切り替えが行われた5,480名と、他の抗精神病薬を付加して2剤投与に変更された7,901名の統合失調症圏患者を対象に再入院および死亡リスクの検討を行い、2剤投与時と比較した単剤投与時の再入院のハザード比は1.69、死亡のハザード比は1.62で、2剤併用の方が入院、死亡のリスクがともに低いとした。

これらを総合すると、88～172名の統合失調症患者を対象として実施された比較的小規模な3つの研究<sup>13, 14, 15)</sup>では抗精神病薬の多剤併用により死亡リスクは2.5倍程度増加すると考えられたが、先述のMorganらの研究<sup>12)</sup>や北欧で実施された2つの

大規模研究<sup>16, 17)</sup>では抗精神病薬の多剤併用と死亡リスクの有意な関係は観察されず、同じくハンガリーの大規模研究<sup>18)</sup>では多剤併用によって死亡リスクは逆に減少することが示されており、結論は一貫していないことになる。

### Ⅲ. 抗精神病薬と突然死リスク

#### 1. 精神障害と突然死

すでに述べたように、突然死は死因が特定されることなく処理されることが多いなどの理由から、その実態を把握することが容易ではないが、最近になって精神障害患者における突然死の死因調査が2つ報告された。Manuら<sup>7)</sup>は米国のZucker Hillside Hospitalの1984～2009年に突然死した入院および通院中の精神障害患者100名（統合失調症圏は34%）の死因調査を、Ifteniら<sup>8)</sup>は1989～2013年にルーマニアの精神科病院で入院中に突然死した統合失調症患者57名の死因調査を行った。Manuらの調査では100名中48名で死因が特定され、死因としては心血管疾患22名、呼吸器疾患17名が多かったものの、残る52名については剖検が行われなかったために死因不明とされていた。Ifteniらの調査では57名中51名で剖検が行われ、死因の内訳は心血管疾患などの心臓突然死が62.8%、窒息や誤嚥性肺炎などの呼吸器疾患が21.6%、脳出血などの神経疾患が3.9%で、残り11.6%は原因不明とされていた。つまり、一般人口と同様に、精神障害患者でも心臓突然死が突然死の中で最も多く、統合失調症患者の超過死亡において心血管疾患による寄与分が大きいと同様に、突然死の領域でも心血管疾患の寄与分が大きいと推測される。

#### 2. 抗精神病薬と突然死リスク（表2）

それでは、抗精神病薬はこの突然死にどのような影響を与えているのであろうか。

まず、先に述べた英国のGPRDのデータベースを利用したMurray-Thomasら<sup>11)</sup>による大規模疫学研究では心臓突然死リスクについても検討されており、精神障害を有するものの抗精神病薬が投与されていない患者と比較して、抗精神病薬が投

表2 抗精神病薬の投与量・剤数と突然死リスク

報告者 (発表年)	対象	統合失調症圏	平均年齢 (歳)	指標	死亡リスク					
Murray-Thomas et al. (2013) <sup>11)</sup>	AP	8.4%	60.3	調整相対死亡リスク (心臓突然死)	抗精神病薬非投与 (精神障害あり)	1				
					CPZ 換算 200mg/日未満	5.87 (2.92-11.78)				
					CPZ 換算 200~399mg/日	5.51 (1.69-17.96)				
Windfuhr et al. (2011) <sup>4)</sup>	In	34.0%	63*	調整オッズ比 (原因不明の突然死)	CPZ 換算 400mg/日以上	3.81 (0.47-30.59)				
					抗精神病薬単剤投与	1				
					抗精神病薬2剤以上投与	2.35 (1.28-4.32)				
					定型抗精神病薬: 低用量	1				
					定型抗精神病薬: 中等用量	0.09 (0.01-3.30)				
					定型抗精神病薬: 高用量	0.51 (0.04-7.09)				
					非定型抗精神病薬: 低用量	1				
Hennessy et al. (2002) <sup>19)</sup>	S	100%	-	調整発生率比 (心停止および心室性不整脈)	haloperidol	1				
					clozapine	0.7 (0.4-1.2)				
					risperidone	1.5 (1.1-2.1)				
					thioridazine	0.9 (0.7-1.2)**				
					調整死亡率比	haloperidol	1			
				clozapine	0.8 (0.5-1.2)					
				risperidone	1.4 (1.1-1.9)					
				thioridazine	0.8 (0.7-1.0)					
				Straus et al. (2004) <sup>20)</sup>	P	-	71*	調整オッズ比 (心臓突然死)	抗精神病薬非投与	1
									≤0.5DDD/日	2.8 (1.4-5.6)
>0.5DDD/日	9.8 (2.1-44.6)									
Ray et al. (2001) <sup>22)</sup>	Typ	-	15~84	発生率比 (心臓突然死)	抗精神病薬非投与	1				
					定型抗精神病薬: CPZ 換算 100mg/日以下	1.30 (0.91-1.72)				
Ray et al. (2009) <sup>23)</sup>	AP	21.3%	45.7	発生率比 (心臓突然死)	定型抗精神病薬: CPZ 換算 100mg/日超	2.39 (1.77-3.22)				
					抗精神病薬非投与	1				
					定型抗精神病薬: CPZ 換算 100mg/日未満	1.31 (0.97-1.77)				
					定型抗精神病薬: CPZ 換算 100~299mg/日	2.01 (1.62-2.50)				
					定型抗精神病薬: CPZ 換算 300mg/日以上	2.42 (1.91-3.06)				
					非定型抗精神病薬: CPZ 換算 100mg/日未満	1.59 (1.03-2.46)				
					非定型抗精神病薬: CPZ 換算 100~299mg/日	2.13 (1.70-2.65)				
非定型抗精神病薬: CPZ 換算 300mg/日以上	2.86 (2.25-3.65)									

In: 入院患者, P: 地域住民, Typ: 定型抗精神病薬投与患者, AP: 抗精神病薬投与患者, DDD: defined daily dose, \*: 中央値, \*\*: 用量反応性あり