

退院に至る症例が増加すると思われる。

#### E. 結論

精神科病院から一般病院精神病棟に転院となった精神疾患患者は「重度かつ慢性」暫定基準に該当する重症例であることが示唆される。身体疾患の改善により日常生活レベルが向上し、入院期間の短縮につながることも期待できる。治療の効率化、入院期間の短縮のためには、精神科病院と一般病院精神病棟との間で連携を密にし、情報を共有化し、均一化、標準化された医療を実践することが望まれる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

1. 論文発表       なし
2. 学会発表       なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得       なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他         なし

分担研究報告

分担研究者 村上優

独立行政法人国立病院機構  
榊原病院

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）

「精神障害者の重症度判定及び重症患者の治療体制等に関する研究」 分担研究報告書  
クロザピン使用症例における重症患者の調査研究

分担研究者 村上 優 国立病院機構 榊原病院院長

研究協力者 木田直也 (\*1)、高江洲慶 (\*1) \*1 国立病院機構 琉球病院

#### 研究要旨

琉球病院（以下、当院）で 2010 年から 2015 年 9 月 1 日までにクロザピン（CLZ）治療を行った 148 症例について、CLZ の有効性、「重度かつ慢性」基準案の当てはまりとその推移を検討した。148 例中 109 例は CLZ 治療を継続しており、そのうち 76 例は退院した。当院に入院もしくは通院中に経過を観察できた 120 例を対象に解析を行った。2014 年 1 月以降に CLZ 治療を開始した症例についての前向き調査では 44 例（CLZ 継続 37 例、CLZ 中止 7 例）が対象となった。2013 年 12 月までに CLZ 治療を開始した症例（CLZ 治療期間が 1 年以上）についての定点調査では 76 例（CLZ 継続 62 例、CLZ 中止 14 例）が対象となった。前向き調査群では CLZ 治療を継続することで、精神症状、生活障害、行動障害が著明に改善し、身体合併症の水中毒や多飲水も改善し、退院例も増えていた。CLZ 治療開始時には 96% の割合の症例が「重度かつ慢性」基準案を満たしていたが、CLZ 治療開始 6 ヶ月後・12 ヶ月後にはその割合は 17% となり、79 ポイントも減少した。定点調査群では 1 年以上経過しても CLZ 治療継続例では基準案を満たす割合は 8～12% と低い状態が続き、CLZ の効果は一時的なものではなかった。中止群を見ると、CLZ 中止後に症状は悪化し、基準案を満たす割合も次第に増加していた。このことから精神・生活・行動面での良好な機能を維持するためには CLZ 治療を継続していくことが必要であると考えられる。

CLZ の適応となる治療抵抗性統合失調症例と「重度かつ慢性」症例の治療経過はほぼ合致していると考えられ、CLZ 治療後の効果と基準案の当てはまりを見ても基準案は妥当であると考えられる。CLZ の治療効果は非常に高く、CLZ 治療を継続することで「重度かつ慢性」症例であっても早期退院に繋げることができる。

沖縄県では CLZ 地域連携体制「沖縄モデル」を立ち上げ、当院が基幹病院となり、県内の全ての施設から紹介を受けて CLZ 導入のための入院治療を行っている。患者が退院後は地域の CPMS（Clozaril Patient Monitoring Service）登録施設で通院治療を継続している。沖縄モデルと同様の CLZ 地域連携体制が今後、全国各地で整備されれば、重度の精神障害を持つ患者の早期退院と社会復帰を促進することに繋がると思われる。

#### A. 目的

治療抵抗性統合失調症の治療薬として 2009 年にクロザピン（CLZ）が登場した。2015 年 12 月現在で、全国での CPMS

（Clozaril Patient Monitoring Service）

登録患者は約 4000 人であり、CLZ 治療が可能な CPMS 登録医療機関も約 330 施設となっている。治療抵抗性の定義は 2

剤以上の抗精神病薬を十分量・十分期間使用しても GAF41 未満の状態が続くものとされ、「重度かつ慢性」と合致する状態にある統合失調症の治療的な試みの評価を目的としている。

琉球病院（以下、当院）で 2010 年から 2015 年 9 月 1 日までに CLZ 治療を行った 148 症例について、「重度かつ慢性」基準案を用いて調査・解析を行い、患者プロフィール、基準案の妥当性、CLZ の有効性、CLZ 継続群と中止群との差異などについて検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象者

当院で 2010 年から 2015 年 9 月 1 日までに CLZ 治療を開始した症例とする。

### 2. 調査様式

患者プロフィールや転帰などについての全体調査を行う。次に患者群を次の 2 群に分けて調査を行う（CLZ 中止/継続や入院/退院を問わない）。

#### （1）定点調査群

2010 年 3 月から 2013 年 12 月までに当院で CLZ 治療を開始し、2014 年 12 月時点において琉球病院で治療を受けている患者（治療開始後、1 年以上経過した患者）とする。評価時期は 2014 年 12 月と 2015 年 11 月とした。ただし CLZ 継続例は原則として全例で 2010 年から CLZ 開始前・CLZ 開始後 3 ヶ月・6 ヶ月・12 ヶ月の時点で BPRS を用いた精神症状の評価を行っており、今回はその評価も組み入れて、CLZ 治療前後の BPRS の経時的な変化を調べた。

#### （2）前向き調査群

2014 年 1 月から 2015 年 9 月 1 日までに当院で CLZ 治療を開始した患者とする。評価時期は①CLZ 開始時②CLZ 開始 3 ヶ

月後③CLZ 開始 6 ヶ月後④CLZ 開始 12 ヶ月後とする。

## 3. 評価項目

主な評価項目は以下の通りである。

（1）患者プロフィール（年齢、性別など）

（2）転帰（CLZ 継続/中止や入院/退院）

（3）「重度かつ慢性」基準案（精神症状、行動障害、生活障害、身体合併症）

## 4. 倫理面への配慮

本調査研究は当院倫理委員会の承認を得て実施された。

## C. 結果

### 1. 全症例の概要

当院での全症例は 148 症例であり、その概要は表 1 の通りである。開始時年齢は 20 歳から 73 歳までで、30 歳代から 50 歳代が中心層であった。治療抵抗性の分類については 97%が反応性不良の症例であった。医療観察法病棟でも 31 症例となっている。また他の医療機関からの CLZ 治療目的での紹介は 54 例となり、全体の 36%を占めた。

	n	%
性別		
男性	100	68
女性	48	32
開始時年齢		
20～29歳	19	13
30～39歳	36	24
40～49歳	47	32
50～59歳	36	24
60～69歳	9	6
70～79歳	1	1
治療抵抗性の分類		
反応性不良	143	97
耐容性不良	5	3
病棟		
一般精神科病棟	117	79
医療観察法病棟	31	21

### 2. 全症例の転帰と中止理由

全症例の転帰と中止理由は表 2 の通りである。CLZ 治療を継続しているのは

109例(74%)であり、このうち76例(51%)はすでに退院している。中止例は34例(23%)であった。中止理由を見ると、白血球減少症・好中球減少症が10例と最も多く、次に無顆粒球症が6例、肺炎が2例、心嚢液の少量貯留・心房細動などが各1例となった。CLZ内服中の有害事象は大腸癌を除いてCLZ治療を中止後に改善した。大腸癌についてはCLZ治療開始3週間後に診断されたものであり、CLZ治療との直接的な関連はないと考えている。同意撤回は6例、効果不十分で中止したのはわずか1例であった。

表2. 全症例の転帰と中止理由

	n	%
転帰		
CLZ継続/入院	33	22
CLZ継続/通院	76	51
CLZ休薬後にCPMS*に再登録し再開	5	3
CLZ中止	34	23
CLZ中止理由		
白血球減少症・好中球減少症	10	
無顆粒球症	6	
肺炎	2	
心嚢液の少量貯留	1	
心房細動	1	
心機能の一時的低下	1	
ミオクローヌス	1	
基礎疾患(てんかん)の悪化	1	
腎機能障害	1	
肝機能障害	1	
大腸癌	1	
同意撤回	6	
主診断名の変更	1	
効果不十分	1	

CPMS\*: Clozaril Patient Monitoring Service

### 3. 定点調査群と前向き調査群

#### (1) 定点調査群と前向き調査群の症例数と退院数

前向き調査群は継続37例、中止7例であり、定点調査群は継続62例、中止14例であった(表3)。両群とも最終評価の時点で中止となっているものは中止群に組み入れた。調査時点において、

当院をすでに当院を退院し、他の医療機関でCLZ治療を継続している症例や有害事象出現や同意撤回のために、CLZ治療を中止し、紹介元の病院に転院・通院している症例も数例あった。このような症例は評価できなかった。

前向き調査群では20例が通院に移行してCLZ治療を継続している。このうち18例はCLZ開始後1年以内の退院である。定点調査群では56例が退院してCLZ治療を継続している。

表3. 調査対象となった症例数

治療期間	前向き調査群		定点調査群	
	CLZ継続 (N=37)	CLZ中止 (N=7)	CLZ継続 (N=62)	CLZ中止 (N=14)
3年以上			38	9
2年以上3年未満			42	12
1年以上2年未満			35	7
12ヵ月	18	3		
6ヵ月	30	7		
3ヵ月	37	7		
開始前	37	7		

#### (2) CLZ継続例の精神症状評価

「重度かつ慢性」基準案における精神症状基準はBPRSについて①総得点が45点以上である②下位18項目のうち1項目以上が6点以上である、のどちらかを満たす必要があり、その基準を満たす割合を数字で示した(図1)。CLZ投与前には①②をとともに満たす症例が66%、①のみを満たす症例が21%、②のみを満たす症例が3%であり、全体の90%がカットオフポイントを上回っていたが、3ヵ月後にその割合は41%に大きく低下し、6ヵ月後に23%、12ヵ月後に16%まで低下し、①②を共に満たすのはわずかに1%となった。1年以内であれば投与期間が長いほうがBPRSの点数はより低下した。1年を経過してもカットオフポイント以上となる割合は7~12%と低い状態であった。

BPRS総得点の平均値の推移はCLZ開

始前には 60.9 点であったが、3 ヶ月後には 44.1 点とすでにカットオフポイントを下回り、その後も治療期間が長くなるほど低下し、12 ヶ月後には 34.3 点まで低下した（図 2）。これは投与前と比較すると 62% の大幅な低下となる（最低点の 18 点を加味）。期間毎に見ると、はじめの 3 ヶ月の低下の幅が最も大きかった。1 年以上経過した症例も 31.3～34.4 点と低い状態であった。

### （3）CLZ 継続例の生活障害評価

前向き調査群を見ると CLZ 投与前には基準で生活障害ありと評価されたのは 76% の症例が該当したが、その割合は 3 ヶ月後に 34%、6 ヶ月後に 17%、12 ヶ月後に 11% まで低下した（図 3）。定点調査群を見ると、1 年以上経過しても、その割合は 33～40% を維持した。

### （4）CLZ 継続例の行動障害評価

前向き調査群を見ると「重度かつ慢性」基準案において行動障害ありと評価されたのは、CLZ 投与前・3 ヶ月後は 100% の症例が該当したが、6 ヶ月後からはその割合は低下して 87% となり、12 ヶ月後には 72% に低下した（図 4）。1 年以上経過した定点調査群においても 3 年以上経過するとその割合は 59% まで低下した。

行動障害の下位項目は大きく低下している項目とそうでない項目の差が大きかった（図 5）。措置入院の措置症状の一つに該当する身体暴力は投与前には 46% の症例が暴力ありとの評価であったが、3 ヶ月後にそれは 5% と大きく低下し、その後も同程度で低い状態を維持した。同様に衝動性についても投与前は 89% の症例が衝動性ありと評価されたが、3 ヶ月後に 16%、6 ヶ月後に 13%、12 ヶ月後に 6% と大きく低下した。一方で措置症状に該当しない集中力低下については、その割

合は経時的に低下するものの、12 ヶ月後でも 67% の症例が集中力低下ありと評価をされていた。

### （5）CLZ 継続例の 3 軸評価（精神症状・生活障害・行動障害）

「重度かつ慢性」基準案は精神症状軸、生活障害軸、行動障害軸の 3 軸と身体合併症の重症度による総合判定である。すなわち、BPRS の点数がカットオフポイント以上で①「精神症状がある」ことが必須で、それに加えて②「生活障害がある」または③「行動障害がある」のどちらかを（あるいはどちらも）満たすとき、基準案を満たすと判定する。また水中毒、腸閉塞（イレウス）、反復性肺炎などの身体合併症については入院治療が必要な程度に有するときに特別な配慮を行う。

前向き調査群では CLZ 投与前には 96% の症例が 3 軸評価による基準案を満たしていたが、3 ヶ月後に 38%、6 ヶ月後には 17% に低下した（図 6）。12 ヶ月後には 3 軸とも満たす症例はなくなり、精神症状に加えて生活障害もしくは行動障害を満たすものが 17% となった。定点調査群では 1 年以上経過した症例もわずかに 8～12% が基準案を満たしているだけであった。

### （6）身体合併症

身体合併症については水中毒で 1 年以上の長期隔離を継続していた症例が 1 例あったが、CLZ 治療後は多飲水が消失し、CLZ 開始 3 ヶ月後に隔離も解除した。すでに退院して生活訓練施設に入所している。また多飲水のために短期の隔離が繰り返し必要な症例も数例あったが、CLZ 治療後は多飲水が消失し、隔離は不要となり、退院した例も出ている。

肺炎のために 2 例が CLZ 治療を中止したが、中止後の後療法が有効で 2 例とも

退院した。腸閉塞（イレウス）で CLZ を中止した例はなかった。よって身体合併症で退院困難な例はなかった。

#### （7）CLZ 中止例の精神症状評価

CLZ 中止例の BPRS 総得点の平均値の推移は CLZ 開始前には 65.3 点であったが、3 ヶ月後には 50.8 点、6 ヶ月後に 48.2 点、12 ヶ月後には 48.1 点となり、BPRS のカットオフポイントを上回った。1 年以上経過した症例では 1 年以上 2 年未満で 52.8 点、2 年以上 3 年未満で 56.5 点、3 年以上で 61.3 点と経時的に悪化し、投与前の 65.8 点に緩やかに近づいていった。

#### （8）CLZ 中止例の 3 軸評価（精神症状・生活障害・行動障害）

CLZ 投与前には 86% の症例が 3 軸評価による基準案を満たしていた。その割合は 3 ヶ月後に 72%、6 ヶ月後には 43% に低下したが、12 ヶ月後には 66% まで増加した（図 8）。その割合は 1 年以上 2 年未満の症例では 58% であり、2 年以上 3 年未満では 55%、3 年以上では 82% と増加した。

### D. 考察

#### 1. CLZ 開始後の BPRS の変化

前向き調査群を見ると CLZ 開始前は 90% の症例が基準案の精神症状基準を満たしていたが、CLZ 開始後にその割合は減少を続け、12 ヶ月後にはわずかに 16% のみとなった。これは 1 年以上治療を継続した症例でもその割合は 7～12% と低い状態であり、この効果は一時的なものではないと判断できる。また、BPRS 総得点の平均値の推移を見ると、投与前と比較して 12 ヶ月後には 62% の低下を示している。治療効果の指標として、BPRS 総点は一般的にはベースラインと比較して 20% 以上の改善で治療反応ありと判定

することを考えると、CLZ には著明な治療効果があるといえる。

また CLZ 中止例の BPRS 総点の変化を見ると、投与開始から 12 ヶ月以内の経過例では総点の悪化は見られないが、1 年以上の経過例で経時的に総点は悪化している。これは経時的に中止例の割合が多くなっていき、中止例は CLZ 開始前の精神状態に数週間～数ヶ月かけて緩やかに戻っていくことが多いからである。中止例をみても、何らかの理由で CLZ 治療を中止すれば、可逆的に元来の重度の精神症状を有する状態に戻ることで、精神症状が改善後も CLZ 治療の継続が必要であることがわかる。

#### 2. CLZ 開始後の生活障害・行動障害の変化と心理社会的治療

CLZ 治療開始後は精神症状だけでなく生活障害・行動障害も改善している。これは CLZ 治療と平行して行っている多職種チームによる心理社会的治療に依るところが大きい。CLZ 治療により患者の精神症状が改善することで、接触性が改善し、多職種チームによる生活指導や疾病教育も有効となる。CLZ による治療期間が長いほど退院者が増えているのは、薬物療法を基礎として心理社会的治療を組み合わせ、多職種チームによる集中的な入院治療を行っているからである。同時に家族からの支援の少ない症例に対しては入所施設選定などケースワークや環境調整を粘り強く行うことが重度の精神症状を有する患者の退院に繋がっている。退院後は訪問看護・作業所・デイケアなどのアウトリーチや社会資源を活用し、心理社会的治療を継続することで安定した在宅生活を維持することができている。

### 3. 「重度かつ慢性」基準案の当てはまり

CLZ 治療症例の基準案の当てはまりとその妥当性を検討した。前向き調査群（CLZ 継続）を見ると CLZ 投与前には 96% の症例が基準案を満たしていたが、6 ヶ月後には基準案を満たす割合は 17% となり、開始時と比較して 79 ポイントも減少した。定点調査群（CLZ 継続）を見ると、1 年以上経過しても基準案を満たす割合は 8~12% と低い状態が続いた。前向き調査群（CLZ 中止）を見ると、6 ヶ月後では 43% が基準案を満たしていたが、全例が中止となった 12 ヶ月後では、その割合は 66% と高くなった。定点調査群では全てが中止例となった 3 年以上経過例では 82% が基準案を満たしていて、治療前の状態に戻りつつあることがわかる。

CLZ の適応となる治療抵抗性統合失調症例と「重度かつ慢性」症例は、重度の精神症状を有するために長期入院例や入院退院を繰り返す例が多いことから、その治療経過については、ほぼ合致すると考えられる。基準案は治療の継続あるいは中止による改善や悪化も反映できており、妥当であると考えられる。

CLZ が治療抵抗性統合失調症に効果的であるというエビデンスは海外を中心に多く蓄積されている。「重度かつ慢性」症例であっても CLZ 治療を行うことで症状が著明に改善し、CLZ 治療開始 1 年以内に退院することが期待できる。

### 4. 身体合併症

隔離が必要な多飲水や水中毒の症例も CLZ 治療開始後は改善し、隔離も全例で解除でき、退院もしている。このような多飲水や水中毒の症例に対しても CLZ の効果は高く、積極的に CLZ 治療を行うべきであると考えられる。

### 5. CLZ 地域連携体制の整備

当院での全症例のうち 54 例（全症例の 36%）は他の医療機関からの CLZ 導入目的での紹介例である。2015 年の当院の CLZ 導入数は 30 例であり、紹介例はそのうちの 24 例に上った。患者は CLZ 導入のために CPMS 登録医療機関に入院（原則として 18 週以上）し、退院後も CPMS 登録施設に定期的に通院し、血液検査と診察を受ける必要がある。遠方に居住地がある患者が退院する場合は、自宅近くの CPMS 登録施設に紹介して CLZ 治療を継続している。

このような経験から 2014 年 9 月に沖縄県・県内医療機関と協同して CLZ 地域連携「沖縄モデル」を立ち上げた。当院が基幹病院となり、県内の全ての精神科病院・クリニックから適応症例の紹介を受けて CLZ 導入のための入院治療を行い、退院後は自宅近くの施設で通院治療を継続するというものである（図 9）。沖縄モデルは厚生労働省の難治性精神疾患地域連携体制整備事業のモデル事業にもなっている。このモデルの目標は県内のどこに住んでいても CLZ 治療を受けることができ、退院後も地域で生活しながら通院治療を継続し、社会復帰することにある。副作用の出現しやすい導入期の治療を CLZ 治療症例の豊富な病院が集中的に担うことは安全性確保や医療の機能分化と医療経済を考える上でも重要である。地域の特性を踏まえ、沖縄モデルを参考にして、各都道府県に CLZ 治療の基幹病院と連携体制を整備することはそれほど困難なことではない。CLZ 地域連携体制が今後、全国各地で整備されれば、「重度かつ慢性」患者の退院を促進することに繋がると思われる。

## E. 結論

治療抵抗性統合失調症に対して CLZ 治療を行い、精神症状、生活障害、行動障害、身体合併症の評価と「重度かつ慢性」基準案の当てはまりなどを検討した。CLZ 治療により、精神症状、生活障害、行動障害が著明に改善し、水中毒や多飲水も改善することで、退院例も増えていった。前向き調査では CLZ 治療開始時には 96% の割合の症例が基準案を満たしていたが、CLZ 治療開始 6 ヶ月後・12 ヶ月後には基準案を満たす割合は 17% となり、79 ポイントも減少した。定点調査では 1 年以上経過しても CLZ 治療継続例では基準案を満たす割合は 8~12% と低い状態が続き、CLZ の効果は一時的なものではないことがわかる。中止例を見ると、CLZ 治療中止後に症状は悪化し、基準案を満たす割合も次第に増加していた。このことから精神・生活・行動面での良好な機能を維持するためには CLZ 治療を継続していくことが必要である。

CLZ の適応となる治療抵抗性統合失調症例と「重度かつ慢性」症例の臨床経過はほぼ合致していると考えられ、CLZ 治

療後の効果と基準案の当てはまりを検討すると、基準案は妥当であると考えられる。CLZ の治療効果は高く、「重度かつ慢性」患者に対して CLZ 治療を行うことが退院に繋がっている。沖縄モデルのような CLZ 地域連携体制が全国に整備されれば「重度かつ慢性」患者の早期退院と社会復帰が可能になると考える。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

木田直也, 大鶴卓, 高江洲慶, 福治康秀, 村上優: Clozapine 治療の現在と将来 - Clozapine 地域連携「沖縄モデル」の発展を目指して - . 精神科治療学, 30(1): 51-56, 2015.

### 2. 学会発表

木田直也, 大鶴卓, 高江洲慶, 福治康秀, 村上優: クロザピン地域連携「沖縄モデル」の発展を目指して: 第 111 回日本精神神経学会, 2015 年 6 月 4 日.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

図1. BPRS (CLZ継続)

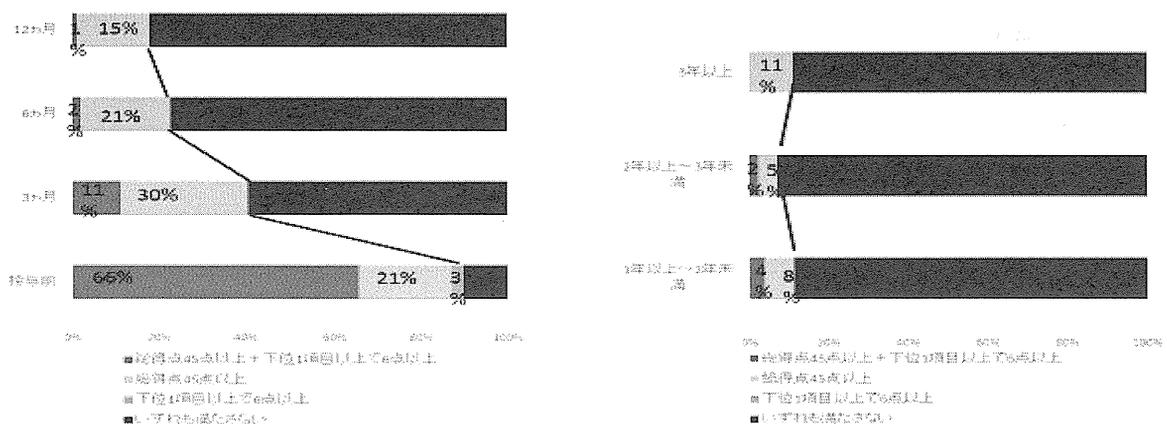


図2. BPRS総得点の平均値 (CLZ継続)

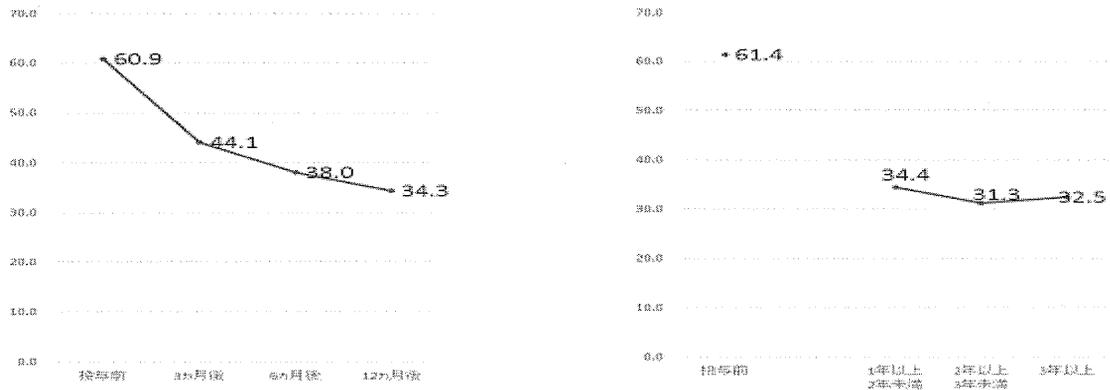


図3. 生活障害 (CLZ継続)

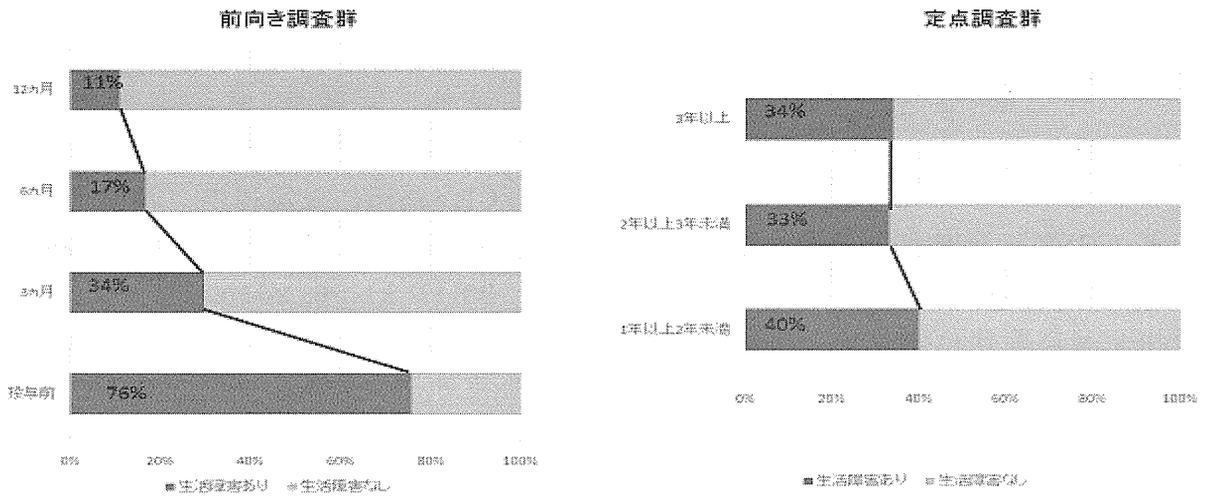


図4. 行動障害 (CLZ継続)

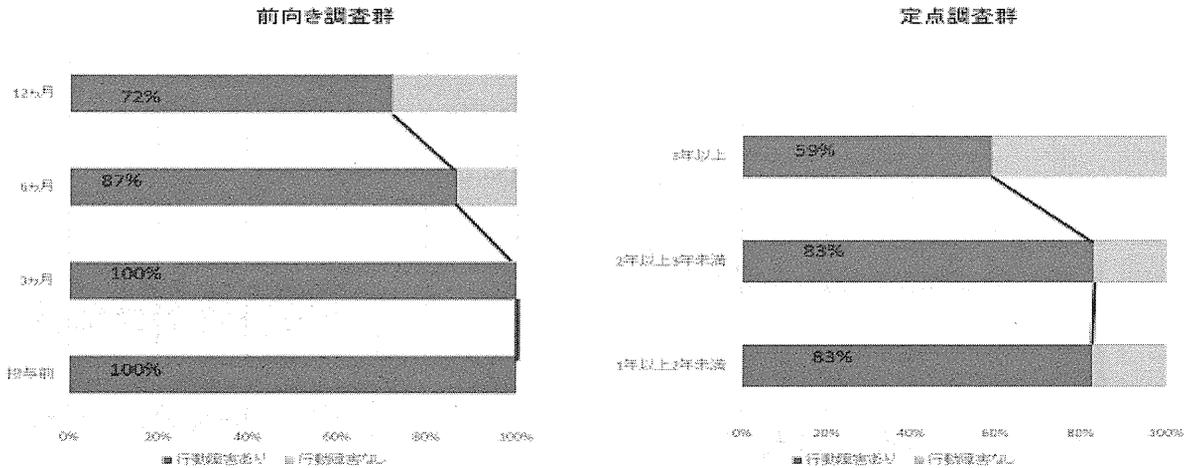


図5. 行動障害 下位項目 (CLZ継続)

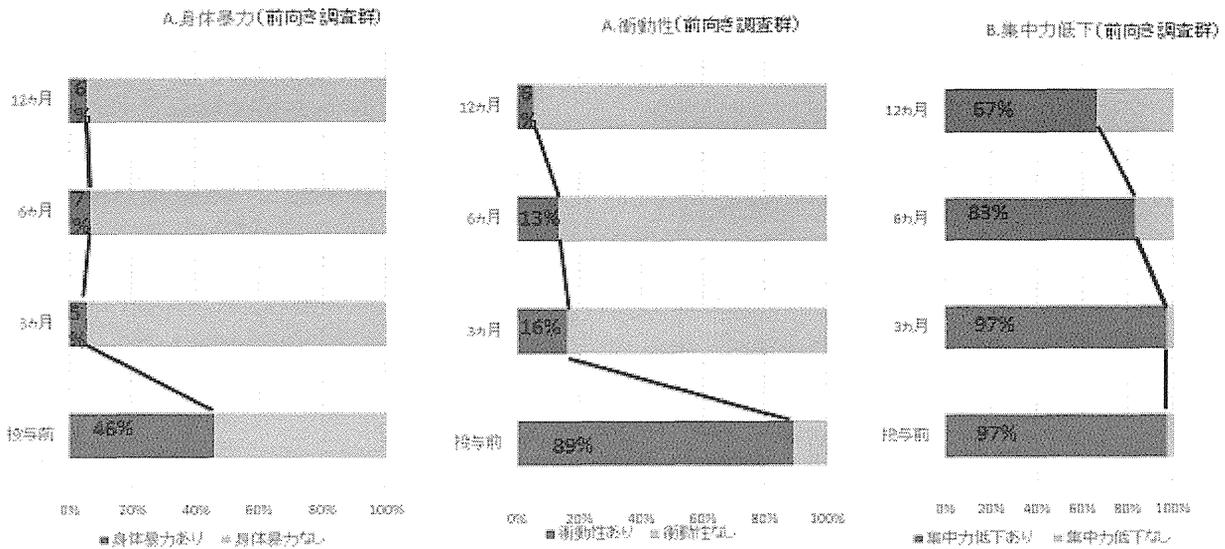


図6. 3軸(精神症状・生活障害・行動障害) (CLZ継続)

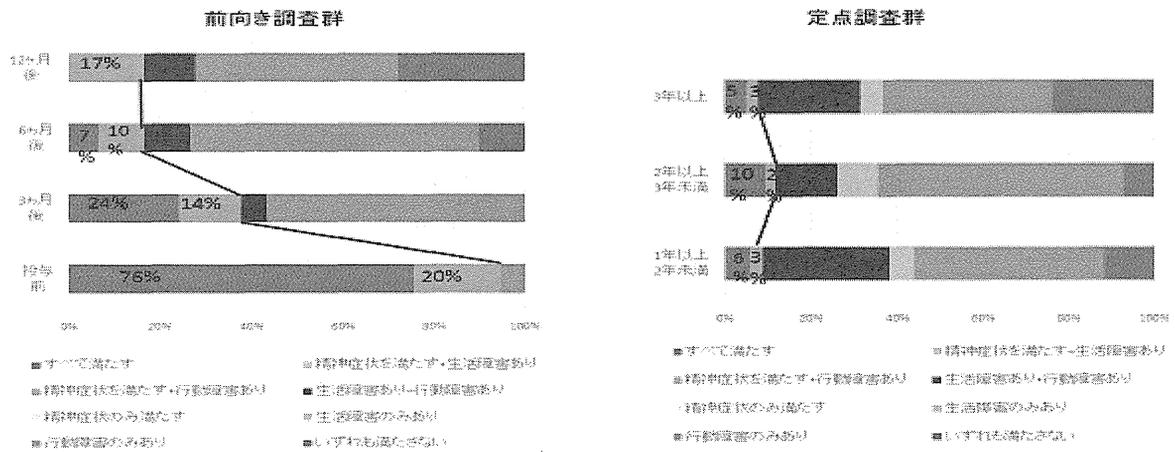
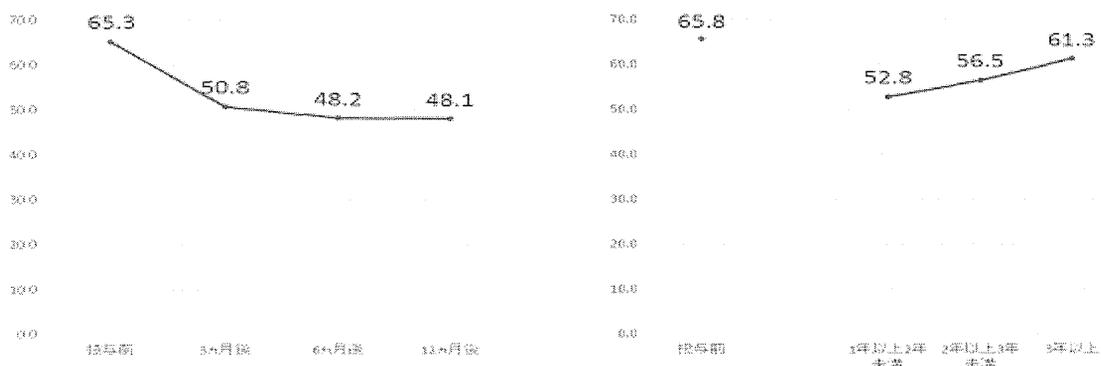


図7. BPRS総得点の平均値 (CLZ中止)



前向き調査群

図8. 3軸評価(CLZ中止)

定点調査群

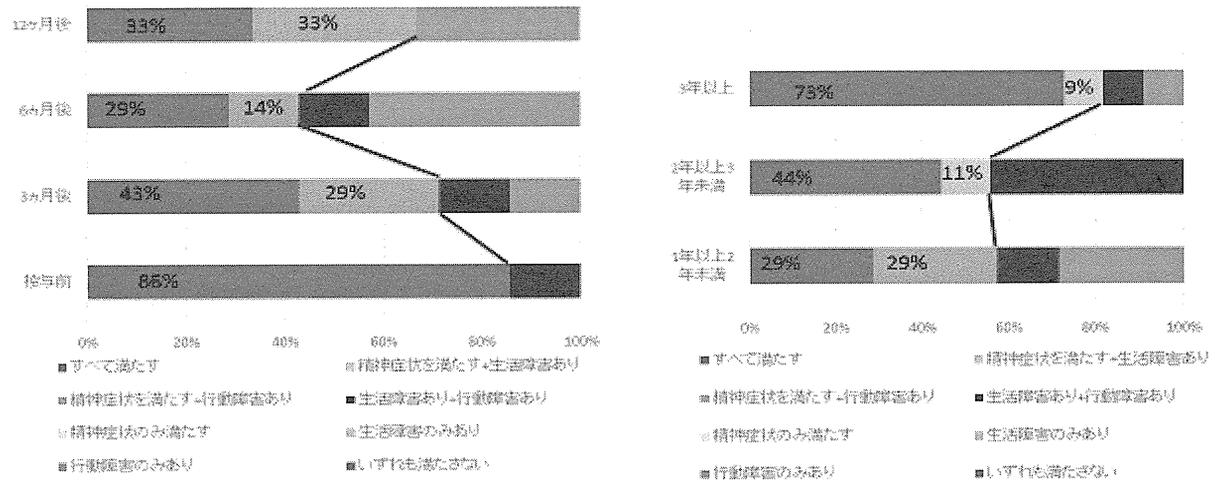
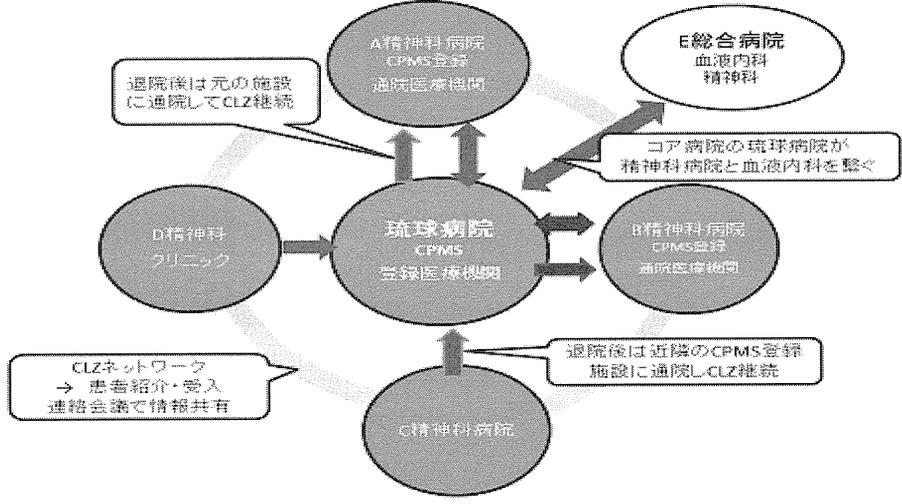


図9. CLZ地域連携「沖縄モデル」



分担研究報告

分担研究者 平林直次

国立研究開発法人  
国立精神・神経医療研究センター

平成 27 年度厚生労働科学研究  
精神障害者の重症度判定及び重症患者の治療体制等に関する研究  
総合分担研究報告書  
医療観察法病棟における重症患者の調査研究

分 担 研 究 者      平林 直次      国立精神・神経医療研究センター病院

研究要旨

医療観察法病棟の入院期間が、平成 26 年 1 月 10 日現在、1 年 6 ヶ月を超える長期入院対象者 226 名を登録し、「重度かつ慢性」暫定基準による評点を実施し、評点から 1 年 6 ヶ月後の転帰を調査した。入院期間と暫定基準の各項目との関連を統計学的に検討した。

「重度かつ慢性」暫定基準の 4 つの大項目のうち、入院期間と関連するのは「簡易精神症状評価尺度(BPRS, Overall 版)」及び「障害者自立支援法医師意見書の生活障害評価および能力障害の基準」の 2 つの大項目であった。また「行動障害評価尺度」及び「身体合併症」については入院期間とは関連しないものの、重症度やケア密度と関連することが考えられた。「重度かつ慢性」暫定基準は、感度及び特異度から医師による臨床的判断よりもバランスの良い判断基準であると考えられた。また、「重度かつ慢性」暫定基準を満たす対象者の社会復帰を促進するためには、「ケア会議の実施」「退院プランの作成」「退院パスの作成」等の退院支援と、「家庭内調整がうまくいかない為」「家族の疾病への理解が乏しい為」に対する家族支援が重要である可能性が示された。

研究協力者（五十音順）

国立精神・神経医療研究センター病院

横井優磨

武田直也

船田大輔

南 博之

南ひかる

永田貴子

大森まゆ

田口寿子

松田太郎

竹田和良

同センター精神保健研究所

立森久照

平成 25 年度厚生労働科学研究「精神障

害者の重症度判定及び重症患者の治療体制等に関する研究班(研究代表者:安西信雄)」は、平成 25 年 2 月に実施された精神科病院における長期入院患者に関する実態調査の結果を踏まえ、「重度かつ慢性」の暫定基準を作成した。平成 26 年度及び 27 年度には、精神保健福祉法病棟に入院した精神障害者を対象として全国規模の前向き調査を実施し、暫定基準を満たす割合、入院期間、予後や転帰などとの関係を明らかにする試みが継続された。

医療観察法病棟では、重大な他害行為の既往を持つ精神障害者を対象として、社会復帰を目的に集中的な医療が提供されている。しかし、医療観察法入院処遇ガイドラ

インの標準的入院期間 1 年 6 ヶ月を越え、入院期間の長期化が指摘されている<sup>1)</sup>。すなわち、医療観察法入院対象者の重症度は高く、かつその状態が長期にわたり持続していることが予想される。

したがって、医療観察法入院対象者を研究対象として、重度かつ慢性の暫定基準を満たす者の割合、同基準と転帰や予後との関係を明らかにすることにより、同基準の信頼性や妥当性を検討することが期待されている。

平成 27 年度は本研究班の最終年度であり、医療観察法病棟において重度かつ慢性の暫定基準に関する前向きコホート調査を継続し最終結果を集計するとともに、同基準に関する考察を行った。

また、前向きコホート調査を研究対象者の退院時まで、さらに同意の得られた対象者については退院後の予後調査を実施する体制を整えた。

#### A. 研究目的

本研究の目的は、医療観察法病棟において入院期間が 1 年 6 ヶ月を超える入院対象者を対象として、暫定基準と入院期間との関係を前向きに調査し、暫定基準の妥当性や同基準の入院期間予測力を明らかにすることである。また、本研究により得られたデータベースと「平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費「医療観察法における、新たな治療介入法や、行動制御に係る指標の開発等に関する研究『指定入院医療機関退院後の予後に影響を与える因子の同定に関する研究』」により得られたデータベースを連結することにより、平成 27 年度研究終了後、5 年間の長期転帰及び予後を明らかにする体制を整備することである。

#### B. 研究方法

平成 25 年度には、平成 26 年 1 月 10 日現在（以下、研究登録日）、全国の医療観

察法病棟に 1 年 6 ヶ月を超え入院中の対象者の研究登録を済ませ（対象長期入院者）、暫定基準を用いて、登録時点における評点を実施した。平成 26 年度には、登録 1 年後の転帰調査を行った。

平成 27 年度には、登録時点から 1 年 6 ヶ月となる平成 27 年 7 月 15 日現在における転帰を調査し、暫定基準と転帰との関係について統計学的解析を行った。

#### 1. 対象および調査期間

本研究の対象は、全国の医療観察法による指定入院医療機関に入院中の対象者のうち、調査基準日（平成 26 年 1 月 10 日現在）において入院期間が 1 年 6 ヶ月を超えた者とした。なお、本研究について医療観察法病棟内に掲示し、研究不参加の申し出をした者を除いた。

##### ○平成 25 年度（初年度）対象者登録

代表研究者が作成した調査票と共通の「施設票」および「対象者票」を用いて、全国の指定入院医療機関にアンケート調査を実施した。各指定入院医療機関の医師に「施設票」および「対象者票」の記入を依頼した。なお、記入に当たっては、医療観察法入院診療で標準的かつ定期的実施されている「共通評価項目」および診療録から得られる情報のみを利用することとした。各指定入院医療機関は、個人を特定する情報が記入されていない「施設票」および「対象者票」のみを国立精神・神経医療研究センター病院に返送した。

各指定入院医療機関では情報管理者を決め、調査対象長期入院者に関する対照表「連結可能匿名化リスト」を作成した。

##### ○平成 27 年度、1 年後転帰調査

平成 27 年 1 月 10 日現在における 1 年後の転帰（退院、入院中、転院、死亡）を調査した。各施設の担当者は、対照表により

対象長期入院者を同定し、転帰調査表を記入後、国立精神・神経医療研究センターに返送した。

#### ○平成 27 年度、1 年 6 ヶ月後転帰調査

国立精神・神経医療研究センターにおいて実施されている「医療観察法による指定入院医療機関の入院期間および行動制限に関する調査」研究班より、連結不可能匿名化されたデータの提供を受け、平成 26 年本研究登録時点で作成された連結不可能匿名化されたデータと年齢、性別、入院日などから連結し、データセットを作成した。研究登録日から 1 年 6 ヶ月後にあたる平成 27 年 7 月 15 日現在（以下、転帰調査日）における転帰を調査した。

なお、診断基準として国際疾病分類第 10 版 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup> (ICD-10)を用いた。

## 2. 統計学的解析

「施設票」「対象者票」および「転帰調査表」をもとに、入院日数と暫定基準の各項目との関係を統計学的に検討した。

各対象の入院日数は、研究登録日から平成 27 年 7 月 15 日転帰調査日までの日数として算出した。転帰調査日において入院継続中の者も含まれており、打ち切り例として下記の通り統計学的検討を行った。

入院日数を従属変数とし、暫定基準の各項目を独立変数とし、Cox 回帰分析を行った。また、調査基準日から 1 年 6 ヶ月後の転帰を従属変数とし、暫定基準の大項目(①簡易精神症状評価尺度(BPRS, Overall版、)

②行動障害評価尺度、③障害者自立支援法医師意見書の「生活障害評価」および「能力障害」の基準、④身体合併症)の 4 項目を独立変数として、Logistic 回帰分析を実施した。入院日数は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。なお、 $p < 0.05$ を統計学的

に有意とした。

## 3. 倫理面への配慮

平成 25 年度には研究実施に先立ち、分担研究者の所属する国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得た。また、平成 27 年度には、前記 2 つのデータを連結し解析するために「指定入院医療機関退院後の予後に影響を与える因子の同定に関する研究」の一部として倫理委員会の承認を得た。なお、倫理的配慮については平成 25 年度分担研究報告書に詳細を記載した。

## C. 研究結果

全国の指定入院医療機関 30 施設に研究協力依頼をしたところ、1 年 6 ヶ月を超える入院中の対象者(調査対象)を抱える施設は 18 施設であり、18 施設から調査対象長期入院者 226 名の登録が得られた(図 1)。なお、「医療観察法による指定入院医療機関の入院期間および行動制限に関する調査」によると、研究登録日において 1 年 6 ヶ月を超えて入院している対象者は 228 名であることがわかっており、捕捉率は 99.1%であった。対象の性別内訳は、男性 182 名(44±11 歳)、女性 44 名(44±9 歳)であった。診断内訳は、F2:199 名(88.1%)、F1:12 名(5.3%)、F3:6 名(2.7%)などであった(表 1-1)。各指定入院医療機関への入院日から調査登録日までの入院日数は、平均値 1,031±396.7 日、中央値 942 日(555 日～2,895 日)であった(詳細については平成 26 年度研究報告書参照)。

転帰調査日における転帰は、退院 128 名(56.6%)、転院 12 名(5.3%)、入院中 79 名(35.0%)、調査中 7 名(3.1%)であった(表 1-2)。調査登録日から転帰調査日までの推定入院日数の中央値は、男性 439(95% 信頼区間 189 - 689)日)、女性 410 (95% 信頼区間 330 - 490)日であり、性別で差を認

めなかった(表 1-3)。

### 1. 問題行動・その他の症状

問題行動・その他の症状と入院日数との関係を明らかにするためにCox回帰分析を用いて統計学的解析を行った。問題行動・その他の症状のうち「自殺念慮」「集中力の低下」「ストレス脆弱性」の各項目と入院日数との間に統計学的に有意な関連が認められた(表 1-4)。しかし、問題行動の頻度の上から、月 1~2 回以上とそれ未満の間では統計学的に有意差を認めなかった。

### 2. 調査日現在の精神症状

入院日数と研究登録日における精神症状との関係を明らかにするためにCox回帰分析を用いて統計学的解析を行った。調査日現在の精神症状の重症度は、入院日数と有意に関連していた(表 2-1)。

### 3. 調査日現在の GAF

入院日数と GAF (the Global Assessment of Functioning) 得点との関係を明らかにするためにCox回帰分析を用いて統計学的解析を行った。GAF 得点は、入院日数と有意に関連していた(表 3-1)。

### 4. 調査日現在の ADL および日常生活障害評価

日常生活障害のうち「移乗」「食事」「生活リズム」「金銭管理」「服薬管理」「対人関係」「電話の利用」「買い物」の各項目において入院日数との間に統計学的に有意な関連が認められた(表 4-1)。

### 5. 日常生活の程度

日常生活能力の程度については、評点 3 点と 4 点との間で区切ると、入院日数において統計学的に有意な差を認めた(表 5-1)。

### 6. 身体合併症

身体合併症の各項目と入院日数との関係を明らかにするためにCox回帰分析を用いて統計学的解析を行った。身体合併症の各項目は、入院日数と有意な関連は認めな

かった(表 6-1)。

### 7. 退院の可否、退院不可の理由、退院支援状況

#### ○医師による退院可能性の判断

入院日数と医師による退院可能性判断との関係を明らかにするためにCox回帰分析を用いて統計学的解析を行った。医師による退院可能性判断は、入院日数と有意に関連していた(表 7-1)。

#### ○入院後 1 年 6 ヶ月以内に退院できなかった理由

入院日数と入院後 1 年 6 ヶ月以内に退院できなかった理由との関係を明らかにするためにCox回帰分析を用いて統計学的解析を行った。入院後 1 年 6 ヶ月以内に退院できなかった理由のうち「家庭内調整がうまくいかない為」「家族の疾病への理解が乏しい為」の各項目と入院日数との間に統計学的に有意な関連が認められた(表 7-2)。

#### ○退院支援状況

入院日数と退院支援の状況との関係を明らかにするためにCox回帰分析を用いて統計学的解析を行った。入院日数と退院支援の状況のうち「ケア会議の実施」「退院プランの作成」「退院パスの作成」の各項目と入院日数との間に統計学的に有意な関連が認められた(表 7-3)。

### 8. BPRS, Overall 版を用いた精神症状の評価

BPRS, Overall 版の各項目と入院日数との関係を明らかにするためにCox回帰分析を用いて統計学的解析を行った。BPRS, Overall 版「概念の統合障害」「猜疑心」「幻覚による行動」「情動の平板化」の各項目と入院日数との間に統計学的に有意な関連が認められた(表 8-1)。

BPRS, Overall 版合計得点 40 点以上、45 点以上、50 点以上の 3 段階に区切り、それぞれの得点未満と入院日数を比較した。

BPRS, Overall 版合計得点 40 点以上とそれ未満、45 点以上とそれ未満で区切ると統計学的に有意さが認められた (表 8-2)。

また、BPRS, Overall 版個別項目については、少なくとも 1 項目が 5 点以上および 6 点以上において統計学的に有意さが認められた (表 8-3)。

### 9. 「重度かつ慢性」暫定基準の大項目

「重度かつ慢性」暫定基準の大項目のうち、入院期間に影響を与える因子を抽出することを目的として、1 年 6 ヶ月後の転帰を従属変数とし、同基準の大項目を独立変数として Logistic 回帰分析を行った。その結果、「BPRS 合計 45 以上または 6 点以上の項目あり」「日常生活障害 4 以上」の 2 項目が抽出された。

### 10. 感度と特異度

調査基準日に「重度かつ慢性」暫定基準を満たす者が 1 年 6 ヶ月後の転帰調査日に退院したかどうか、また調査基準日に医師による退院可能性ありと判断した者が転帰調査日に退院したかどうか、マトリクス表に示した (表 10-1, 2)。感度および特異度は、それぞれ暫定基準 0.570, 0.750、医師の判断 0.899, 0.242 であった。

### D. 考察

「重度かつ慢性」の暫定基準は、4 つの大項目①簡易精神症状評価尺度(BPRS, Overall 版)、②行動障害評価尺度、③障害者自立支援法医師意見書の「生活障害評価」および「能力障害」の基準、④身体合併症から構成される。

今回の調査結果からすると入院期間と関連するのは①簡易精神症状評価尺度(BPRS, Overall 版)、③障害者自立支援法医師意見書の「生活障害評価」および「能力障害」の基準の 2 つの大項目であった。しかし、残りの②行動障害評価尺度、④身体合併症

については入院期間とは関連しなかった。

「重度かつ慢性」は「重度」と「慢性」の 2 つの要素から構成されると考えられる。「重度」とはその時点における重症度であり、精神症状、問題行動、身体合併症、日常生活障害など 4 つの大項目と関連していると考えられる。問題行動や身体合併症は入院期間とは関連していないが、日常臨床経験からすると、評価時点の重症度やそれに伴って必要とされるケア密度と関連していることが予想される。

したがって、「重度かつ慢性」暫定基準は、上記の 4 つの領域の評価項目から構成されるべきであろう。

「重度かつ慢性」暫定基準および医師の判断による感度および特異度は前述の通りである。医師による判断の場合、感度および特異度はそれぞれ 0.899, 0.242 であり、退院に関しては否定的な判断をしがちである。一方、「重度かつ慢性」暫定基準は必ずしも退院可否の予測をする評価尺度ではないが、感度および特異度はそれぞれ 0.570, 0.750 であり、特異度が高いのが特徴である。これらの感度および特異度からすると医師による臨床予測よりも、「重度かつ慢性」暫定基準はよりバランスの良い判断基準であると考えられた。

入院期間が 1 年 6 ヶ月を超えた時点において、医師により退院できなかった理由として抽出され、かつさらに 1 年 6 ヶ月後の退院と関連していたのは、「家庭内調整がうまくいかない為」「家族の疾病への理解が乏しい為」であった。したがって医療観察法のような対象行為の発生により、家族の不安や受入困難性が高い場合、家族調整、家族に対する疾病教育など家族に対する介入は重要であり、退院を促進する可能性が示された。

また、退院支援の状況のうち「ケア会議

の実施」「退院プランの作成」「退院パスの作成」が入院期間と関連していた。もともと退院困難性が低いから、ケア会議を開催し退院プランや退院パスの作成が可能なのかもしれない。本研究は介入研究ではなく、退院支援により入院期間を短縮することができるかどうかについては判断できない。しかし、両者が関連していることは事実であり、今後、ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial) による検討が必要である。

また、本研究登録者に対し今後5年間に渡り追跡調査を実施する体制が整備された。今後「重度かつ慢性」の基準案と長期予後との関係を明らかにし、基準案の見直しが行われることが期待される。

#### E. 結論

「重度かつ慢性」暫定基準の4つの大項目のうち、入院期間と関連するのは①簡易精神症状評価尺度(BPRS, Overall版)、③障害者自立支援法医師意見書の「生活障害評価」および「能力障害」の基準の2つの大項目であった。また、②行動障害評価尺度、④身体合併症については入院期間とは関連しないものの、重症度と関連することが考えられた。

「重度かつ慢性」暫定基準は、医師による臨床的判断よりもバランスの良い判断基準であると考えられた。

「重度かつ慢性」暫定基準を満たす対象者の社会復帰を促進するためには、「ケア会議の実施」「退院プランの作成」「退院パスの作成」等の退院支援と、「家庭内調整がうまくいかない為」「家族の疾病への理解が乏しい為」に対する家族支援が重要である可能性が示された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1 論文発表

- 1) Hiroko Kashiwagi, Noriomi Kuroki, Satoru Ikezawa, Masateru Matsushita, Masanori Ishikawa, Kazuyuki Nakagome, Naotsugu Hirabayashi and Manabu Ikeda. Neurocognitive features in male patients with schizophrenia exhibiting serious violence: a case control study. *Annals of General Psychiatry*. 2015; 14(46)
- 2) Hirofumi Nishinaka, Jun Nakane, Takako Nagata, Atsushi Imai, Noriomi Kuroki, Noriko Sakikawa, Mayu Omori, Osamu Kuroda, Naotsugu Hirabayashi, Yoshito Igarashi, Kenji Hashimoto. Neuropsychological Impairment and Its Association with Violence Risk in Japanese Forensic Psychiatric Patients: A Case-Control Study. *PLOS ONE*. 2015; 11(1)

##### 2 学会発表

- 1) 平林直次: 医療観察法入院医療の課題. 第111回日本精神神経学会学術総会, 大阪, 2015.6.6
- 2) 永田貴子, 高橋昇, 野村照幸, 今井淳司, 崎川典子, 前上里泰史, 大鶴卓, 村田昌彦, 中根潤, 西岡直也, 村杉謙次, 眞瀬垣実加, 山本哲裕, 山本暢朋, 松尾康志, 谷所敦史, 山本紗世, 笹川礼好, 山田竜一, 竹林宏, 小澤篤嗣, 仲田明弘, 柏木直子, 花立鈴子, 磯村信治, 橋口初子, 三沢孝夫, 西中宏吏, 平林直次: 医療観察法移行通院対象者における標準化死亡比(SMR). 第11回日本司法精神医学

会大会．愛知，2015.6.19

- 3) 南博之，南ひかる，船田大輔，竹田和良，大町佳永，松田太郎，池澤聰，大森まゆ，田口寿子，平林直次：医療観察法入院処遇対象者の性差に関する調査－対象行為後の居住形態に焦点をあてて－．第11回日本司法精神医学会大会．愛知，2015.6.19
- 4) 南ひかる，南博之，船田大輔，竹田和良，大町佳永，松田太郎，池澤聰，大森まゆ，田口寿子，平林直次：医療観察法入院処遇対象者の知的機能に関する調査．第11回日本司法精神医学会大会．愛知，2015.6.20

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### I. 謝辞

本調査を実施するにあたり多大なる御協力をいただいた指定入院医療機関の病棟スタッフの方々に感謝申し上げます。

#### 参考文献

- 1) 朝比奈次郎，平林直次，大森まゆ，永田貴子，中嶋正人，高橋昇他．医療観察法入院処遇における入院期間調査．司法精神医学．2011，6（1），103-104．