

精神科救急及び急性期医療における薬物療法標準化に関する研究

研究分担者： 八田耕太郎（順天堂大学）

研究協力者： 今井淳司（東京都立松沢病院），三澤史斉（山梨県立北病院），尾崎 茂（豊島病院），森川文淑（旭川圭泉会病院），藤田 潔（桶狭間病院），澤 温（さわ病院），須藤康彦（土佐病院），片山成仁（成仁病院），中村 満（成増厚生病院），石塚卓也（長谷川病院），長谷川 花（沼津中央病院）

要旨

抗精神病薬の単剤治療が理想であるが、救急・急性期の現場で実際に併用に陥らずに切替えて対応できるのがどの程度かは明らかでない。そこで、次の研究疑問を検証することを目的に本研究を企画した。 精神病性障害の救急・急性期薬物療法上、抗精神病薬の単剤で対処できる割合（最初に選択した抗精神病薬が奏効あるいは早期治療反応不良で切替えた抗精神病薬が奏効） 精神病性障害の救急・急性期において、クロザピンの適応があるが導入できない割合 ECTを実施せざるをえない割合。対象は JAST study group 参加の 11 精神科救急医療機関に救急入院する精神病性障害の患者で、主要観察項目は、退院あるいは 3 カ月経過時点での抗精神病薬の単剤割合、その他の観察項目は CGI-I、クロザピン開始の有無、ECT 実施の有無、FBS & LDL-Chol & TG、錐体外路症状、sPRL、QTc 等とした。初年度成果として、開始から 6 ヶ月経過した 2 月末日時点の集積症例数 1,134 で、目標の 1,000 例を既に超えて順調に進捗している。

A．研究の背景と目的

一般的に統合失調症に対する薬物療法として、抗精神病薬の 2 剤併用は避けるべきとされている。国際的な NICE ガイドライン¹でも、日本神経精神薬理学会のガイドライン²でも、主に非救急・非急性期の試験を基に同様の推奨をしている。しかし救急・急性期においては、二重盲検ランダム化比較試験を実施することの現場的困難さから、エビデンスに乏しい。実際、救急・急性期における抗精神病薬の 2 剤併用は珍しくなく、一般的なガイドラインの推奨との乖離は明白である。それにもかかわらず、救急・急性期の現場にお

ける抗精神病薬の 2 剤併用の実態は明らかでない。そこで、精神科救急・急性期医療の現場で、次の研究疑問を検証する。

- ・精神病性障害の救急・急性期において、抗精神病薬の単剤で対処できる割合（最初に選択した抗精神病薬が奏効あるいは早期治療反応不良で切替えた抗精神病薬が奏効）
- ・精神病性障害の救急・急性期において、クロザピンの適応があるが導入できない割合
- ・ECT を実施する割合

初年度は上記研究を後述の通り多施設共同で開始した。1 年かけて集積する結果の解析と最終成果物である精神科救急医療ガイドラ

イン薬物療法改訂版を作成する。

B. 方法

(1) 研究方法の概要

登録期間 9 か月間で 1000 例以上の連続症例の治療実態を JAST study group に加わっている主要な精神科救急医療機関である 11 病院で横断研究デザインにて調査する。侵襲も介入もない日常診療の記録を集計して検討する内容である。

(2) 研究のデザイン

順天堂大学医学部附属練馬病院主管・多施設共同・横断研究

(3) 研究対象者の選定方針

1) 選択基準

下記の全ての基準を満たす。

平成 29 年 9 月 1 日から 30 年 5 月 31 日の間に救急入院する患者のうち、米国精神医学会診断基準 (DSM-5) の統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、短期精神病性障害、妄想性障害、あるいは統合失調型パーソナリティ障害に該当する患者

公開文書 (オプトアウト) 対応でデータ使用に同意しない申し出のない患者

年齢制限なし

性別制限なし

入院

2) 除外基準

選択基準 で示した診断以外の患者

(4) 予定する研究対象者数

全体で 1000 人以上

(5) 対象者数の設定根拠

本研究は日常診療下の観察研究であり、研究期間内での実施可能数として設定した。

(6) 評価の項目及び方法

1) 主要評価項目 / 主要エンドポイント / 主要アウトカム

・ 3 か月未満の退院時あるいは 3 か月経過時点で投与されている抗精神病薬の単剤割合

2) 副次的評価項目 / 副次エンドポイント / 副次アウトカム

・ 3 か月未満の退院時あるいは 3 か月経過時点で、クロザピンの適応があるが導入できない割合

・ 3 か月以内の入院中に ECT を実施した割合

(7) 統計解析方法

主要観察項目は記述統計、その他の観察項目は最終の単剤群と併用群との間で χ^2 乗検定、t 検定、年齢に差があれば共分散分析を用いて解析する。

評価のタイミングが 3 か月未満の退院時あるいは 3 か月経過時点という精神科救急入院の現実に即していることから、オプトアウト対応でデータ使用に同意しない申し出のない限り中止・脱落例は発生しない。欠測値も、主要評価項目、副次的評価項目ともに割合であるため発生しない。

(8) 観察および検査項目 (用いる試料・情報) とその実施方法

以下の項目について、観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

1) 患者基本情報: 年齢、性別、入院時入院形態、診断名、依存物質使用の有無、入院中の喫煙の有無、罹病期間、服薬歴、入院時服薬状況

2) 血液検査: 空腹時血糖、LDL コレステロール (LDL-Chol)、中性脂肪 (TG)、血中プロラクチン (PRL)

3) 体重 kg

4) 心電図: QTc 間隔

5) 錐体外路症状の有無

6) 治療内容、使用薬剤等：抗精神病薬 1 剤目、抗精神病薬 2 剤目、抗精神病薬 3 剤目、入院時の抗精神病薬併用の有無、退院時/3 ヶ月での抗精神病薬併用の有無、入院時の上限量超の有無、退院時/3 ヶ月での上限量超の有無、ECT 実施の有無

7) 入院時の臨床全般印象度-疾病重症度 (CGI-S) 退院時/3 ヶ月での臨床全般印象度-疾病改善度 (CGI-I)

(9) 他機関への試料・情報の提供

共同研究機関で得られた情報は匿名化して各共同研究者が管理する。その情報は集計・解析を行う研究責任者に送られる。その情報は研究責任者が管理する。

(10) インフォームド・コンセントを受け る手続き

1) 手続き方法

研究について拒否機会を設けた情報公開を行う。

2) 同意取得の具体的方法

情報公開文書の掲示によるオプトアウト

3) 個人情報等の取扱いと匿名化の方法

・個人情報の取扱い

本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、研究独自の番号を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。試料・情報を研究事務局等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し、研究対象者の氏名、生年月日などの情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究の結果を公表する際は、氏名、生年月日などの研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料・情報を使用しない。

・匿名化の方法

情報を取得した時点において、氏名、生年月日などの直ちに個人を特定出来る情報を削除、する。

4) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

・研究対象者に生じる負担

侵襲も介入もない日常診療の記録を集計して検討する内容であるため、該当しない。

・予測されるリスク

侵襲も介入もない日常診療の記録を集計して検討する内容であるため、該当しない。

・予測される利益

本研究は日常診療による観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。

・総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究は日常診療による観察研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等のため、特段の対策は講じない。

5) 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

・本研究で得られた試料・情報

本研究で収集した試料・情報は、研究の中止または研究終了後 5 年が経過した日までの間施錠可能な場所（研究責任者および各分担研究者の施錠可能な引き出し）で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管する資料・情報からは氏名、生年月日などの直ちに個人を特定できる情報を削除し保管する。

保管が必要な理由：研究終了後も論文作成やデータ確認を行う事が想定されるため。

具体的な廃棄の方法：その後は、個人情報に十分注意して、情報はコンピュータから専用ソフトを用いて完全抹消し、紙媒体(資料)はシュレッダーにて裁断し廃棄する。

・研究に用いられる情報に係る資料

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長・研究科長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、データ修正履歴など研究に用いられる情報の

裏付けとなる資料または記録等)を、研究の中止または研究終了後5年が経過した日までの間施錠可能な場所で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。

(11) 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は以下について文書により研究機関の長に報告する。なお、については、年1回の報告を行い、以降の項目は、適宜報告するものとする。

研究の進捗状況

研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合

研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合

研究が終了(停止・中止)した場合

研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

(12) 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、公的な資金(厚生労働省科学研究費補助金の障害者政策総合研究事業(精神障害分野)「精神科救急および急性期医療の質向上に関する政策研究(H29-精神-一般-002)」で賄われ、特定の企業からの資金は一切用いない。

また、本研究の研究者は、「順天堂大学医学系研究利益相反マネジメント規程」および「人を対象とする医学系研究に係る利益相反に関する標準業務手順書」に則り、順天堂医院医学系研究利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査を受けるものとする。

(13) 研究に関する情報公開の方法

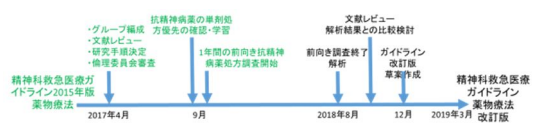
介入研究ではないため登録していない。

(14) 研究結果の発表・公開

研究結果・成果は厚生労働省科学研究費補助金の報告書、論文発表・学会発表・日本精神科救急学会ホームページ掲載を予定している。

(15) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法

院内掲示する公開文書(オプトアウト)に、問い合わせ先として、研究責任者あるいは各共同研究者の所属・職名・氏名・病院代表電話番号を明記する。



C. 結果 / 進捗

6カ月経過時点(平成30年2月末日)での集積症例数は1,134であり、既に目標数を超えて順調に進捗している。平成30年8月末日に最終登録症例の経過観察を終了し、解析作業を行い、文献レビューした成果と比較検討し、ガイドライン薬物療法改訂版の草案作成を12月末を目標に行う。日本精神科救急学会等に諮り、調整の上、平成31年3月末を目標に改訂版を公表する。

D. 考察

一般的な統合失調症に対する薬物療法のガイドラインでは抗精神病薬の2剤併用は避けるべきとされているが、精神科救急・急性期の真の現場で行われる本研究により、実際の臨床において抗精神病薬の単剤で治療できる割合と、逆に2剤の併用をせざるを得ない割合、本来治療抵抗性であるためクロザピンを導入すべき割合、ECTをせざるをえない割合を明らかにできる。この成果は、現在ある

日本精神科救急医療ガイドライン 2015 年版の薬物療法³の改訂版として公開する予定である。

同時に、この成果は、患者およびその家族と医療側との薬物療法に関する相互理解に直接的に寄与できる。すなわち、理想と現場の乖離を量的・質的に検証することにより、厚生労働行政においてあるいは医療安全上、細やかな管理の実現をもたらす。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hatta K, Sugiyama N, Ito H: Switching and augmentation strategies for antipsychotic medications in acute-phase schizophrenia: latest evidence and place in therapy. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* (in press)
- 2) Hatta K, Katayama S, Morikawa F, Imai A, Fujita K, Fujita A, Ishizuka T, Abe T, Sudo Y, Hashimoto K, Usui C, Nakamura H, Yamanouchi Y, Hirata T, for the JAST study group: A prospective naturalistic multicenter study on choice of parenteral medication in psychiatric emergency settings in Japan. *Neuropsychopharmacology Reports* (in press)

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

文献

1. Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Kendall T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;348:g1173.
2. 日本神経精神薬理学会編. 統合失調症薬物治療ガイドライン. 医学書院. 東京. 2016
3. 八田耕太郎, 中村満, 須藤康彦, 三澤史斉: 第4章 薬物療法. 精神科救急ガイドライン 2015 年版, 日本精神科救急学会編, へるす出版, 東京, 89-134, 2015