

## 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

#### 【目的】

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前向き観察研究デザインで本研究を企画した。①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）②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③ECTを実施せざるをえない割合。

#### 【方法】

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。

#### 【結果】

1543 名が解析対象となり、このうち最初の抗精神病薬および無効で切り替えた 2 番目の抗精神病薬への反応良好な患者はそれぞれ 660 名 (42.8%) および 243 名 (15.7%) で、合計 58.5% の患者が最初あるいは 2 番目の抗精神病薬に反応良好であった。反応不良者 581 名 (37.7%) は、2 番目の抗精神病薬に最初あるいは 3 番目の抗精神病薬が加えられた。この併用群のうち 522 名 (89.8%) は CGI-I が 3 以下（軽度改善～著明改善）であった。167 名 (10.8%) は入院から 3 ヶ月以内に ECT を受け、そのうち 160 名 (95.8%) が CGI-I 3 以下を示した。体重増加した患者は 42.4%、血糖、LDL コレステロール、中性脂肪は入院時に正常域であったにもかかわらずエンドポイントで上限を超えた患者がそれぞれ 3.2%、7.5%、および 13.1% であった。同様にプロラクチン値では 6.2% であった。エンドポイントで QTc 500 ms 以上の延長が認められた患者はいなかった。新たに錐体外路症状が出現した患者は 7.3% であった。抗精神病薬 2 剤併用となった患者の有害事象の割合は、全体と比較して有意差は認められなかった。

#### 【考察】

急性期に最初の 2 剤に早期反応不良であったために 2 剤併用になった場合、意外にも有効で忍容性も比較的良好であった。クロザピンは最初の 2 剤に反応しない場合の唯一の確立された選択肢であるが、2 剤併用は急性期において有効性でも安全性でも 1 つの選択肢と考えてよいかもしれない。2 剤併用を許容するかどうかでクロザピンの必要性の数字は変わる。使用が少ない持効性抗精神病薬注射の使用が増えるかどうかにも影響するであろう。

## 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<sup>1</sup>でも、日本神経精神薬理学会のガイドライン<sup>2</sup>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の困難さから、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

さらに、精神科救急医療ガイドライン薬物療法の改訂に資するために、上記研究の結果が精神科救急医療の現場の医師に受け入れられるかの検証を目的とした。

## B.方法

### I. 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

#### (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した。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。

① 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

② 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

③ 年齢制限なし

④ 性別制限なし

⑤ 入院

##### 2) 除外基準

① 選択基準①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カ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カ月経過時点で、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、その他の観察項目の群間比較には、 $\chi^2$ 二乗検定、t検定を用いた。

評価のタイミングが3か月未満の退院時あるいは3カ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した。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した。その情報は集計・解析を行う研究責任者に送られた。その情報は研究責任者が管理した。

(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った。

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」を遵守して実施した。

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した。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した。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した。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料・情報を使用しなかった。

・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した。

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かった。

## 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した。

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、①については、年1回の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告するものとする。

### ①研究の進捗状況

②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らるものと考えられるものを得た場合

③研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼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を得た場合

④研究が終了(停止・中止)した場合

⑤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、その審査を受けた。

## (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・病院代表電話番号等を明記した。

## II. 精神科救急医療ガイドラインの改訂を目指したエキスパートコンセンサス調査

### (1) 調査方法

調査票を郵送し、記入後回収して解析した。

### (2) 対象者

日本精神科救急学会 医師会員

### (3) 調査内容

精神科救急・急性期の薬物療法に関する

## 18 項目の質問票（資料 1）

### （4）期間

平成 31 年 1 月 19 日～2 月 2 日

### （5）手続き

調査内容について日本精神科救急学会理事会にて承認を得た。

### （6）倫理的配慮

対象は患者ではないため該当しない。なお、調査票は無記名とした。

### （7）統計解析／分析方法

記述統計

## C. 結果／進捗

### I. 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

#### （1）患者のデモグラフィおよび臨床の特徴

1597 名の患者が対象となったが、このうち 54 名（3.4%）はデータ使用を拒否する申し出があったため、1543 名を解析対象とした。解析対象群とオプトアウト群との間に、平均年齢（47.1 歳 [標準偏差 SD 14.8] vs. 47.0 歳 [16.5],  $t=0.05$ ,  $P=0.96$ ）、性別比（男性 43.2% vs. 46.3%, 相対リスク RR = 1.00,  $P=0.68$ ）ともに有意差は認められなかった。

非自発入院が 80.1%、統合失調症が 87.6% と大半であった。逆に、物質依存の併存は 7.1%、初回エピソードは 12.3% と少数派であった。意外なことに、服薬遵守にもかかわらず再燃した患者が 41.5% に上った。

最初に処方された抗精神病薬として最多はリスペリドン（30.0%）で、アリピプラゾール（18.7%）、オランザピン（18.1%）、パリペリドン（8.4%）がそれに続いた。クロザピンは 1.2% のみで、23.6% は他の抗精神病薬であった。

#### （2）主要評価項目

最初の抗精神病薬および無効で切り替えた 2 番目の抗精神病薬への反応良好な患者はそれぞれ 660 名（42.8%）および 243 名（15.7%）であった。したがって、合計 58.5%

の患者が最初のあるいは 2 番目の抗精神病薬に反応良好であったことになる（図 1）。反応不良者のうち 59 名は 3 番目の抗精神病薬に切り替えられ、そのうち 56 名（3.6%）が反応良好であった。

一方、他の反応不良者 581 名（37.7%）は、2 番目の抗精神病薬に最初のあるいは 3 番目の抗精神病薬が加えられた。この併用群のうち 522 名（89.8%）は CGI-I が 3 以下（軽度改善～著明改善）であった（図 1）。頻度の高かった併用パターンとその反応率は、以下の通りであった：リスパリドン+オランザピン, 89.1% ( $n/N=49/55$ ); オランザピン+クエチアピン, 93.3% (28/30); リスペリドン+ゾテピン, 92.3% (24/26); リスペリドン+クエチアピン, 95.8% (23/24); リスペリドン+アリピプラゾール, 93.8% (15/16); オランザピン+アリピプラゾール, 92.9% (13/14); オランザピン+パリペリドン, 91.7% (11/12); オランザピン+ハロペリドール, 90.9% (10/11)。これらの反応率の間に有意差は認められなかった。

12 名（0.8%）は退院時あるいは入院から 3 ヶ月時点で添付文書の上限量超えの投与量であったが、そのうち 7 名（58.3%）が CGI-I 3 以下であった。10 名は最初の抗精神病薬の増量であった。

167 名（10.8%）は入院から 3 ヶ月以内に ECT を受け、そのうち 160 名（95.8%）が CGI-I 3 以下を示した。

初回エピソードの 190 名のうち、最初のあるいは 2 番目の抗精神病薬への反応良好者は 160 名（84.2%）であった。

33 名が退院時あるいは入院から 3 ヶ月以内に持効性抗精神病薬注射剤を受けた。内訳は、パリペリドン, 24 名; アリピプラゾール, 8 名; ハロペリドール, 1 名であった。このうち 20 名（83.3%）が CGI-I 3 以下で、残りの 4 名は CGI-I 4 であった。

#### （3）有害事象

体重は、平均値では入院時よりエンドポイ

ントの方が低かったが、増加した患者は42.4%に上った。血糖、LDL コレステロール、中性脂肪は、入院時に正常域であったのにエンドポイントで上限を超えた患者がそれぞれ 3.2%, 7.5%, および 13.1%であった。同様にプロラクチン値では 6.2%であった。エンドポイントで QTc 500 ms 以上の延長が認められた患者はいなかった。新たに錐体外路症状が出現した患者は 7.3%であった。抗精神病薬 2 剤併用となった患者の有害事象の割合は、全体と比較して有意差は認められなかった。

## II. 精神科救急医療ガイドラインの改訂を目指したエキスパートコンセンサス調査

対象 677 名のうち 216 名 (32%) から回答が得られた。精神科臨床歴の平均は 22 年 (SD12) で、最も時間を費やしているのは入院業務、外来業務の順で、製薬会社勤務の対象はいなかった。

内服による静穏化、筋注 (内服拒否) による静穏化、静注 (内服拒否) による鎮静、緊張病性昏迷に対する初期対応は、図 2-1 から図 2-9 に示した通りである。

急性期治療を開始する際の最初の主剤選択としては、リスペリドンが最多で、アリピプラゾール、オランザピンがそれに次いだ (図 2-10)。

最初の抗精神病薬への早期反応不良の場合、切替を選択するエキスパートが圧倒的に多かった (図 2-14)。最初の 2 剤にいずれも反応不良の際に 2 剤併用を暫時許容することについて、「同意・納得できる」が大多数であった (図 2-13)。最初の 2 剤にいずれも反応不良の際に 2 剤併用でなくクロザピンへの切替を目指すことについても、「同意・納得できる」が多数であった (図 2-14)。

急性期治療中に内服から持効性抗精神病薬注射への切替えを基本とすることについて、1 回目の入院中では、「どちらともいえない」から同意できる側にやや寄った結果であ

った (図 2-15)。2 回目の入院では「同意・納得できる」が圧倒的であった (図 2-16)。

## D. 考察

本研究では、精神科救急入院する統合失調症スペクトラムの患者の 58.5%が最初あるいは 2 番目の抗精神病薬に良好な反応を示した。この数字は、初回エピソードの統合失調症患者について報告した 78.6%より低かったが (Agid et al., 2013)、本研究でも初回エピソードに限れば 84.2%が良好な反応を示しており、先行研究と矛盾しない。持効性抗精神病薬注射は日本では急性期治療においてそれほど普及していないため、本研究の結果に及ぼす影響は小さかった。

2 番目の抗精神病薬に対しても反応不良のため 2 剤併用になった患者は 37.7%で、入院患者と外来患者を合わせた香港の報告 (26.0%) より高かった (Lung et al., 2018)。本研究の対象はすべて精神科救急入院を要した患者であったことから、症状や精神病理が香港の報告より重症であったと思われる。しかし、日本のクロザピン普及は極めて厳格な血液監視プログラムのために低く (Bachmann et al., 2017)、このため併用率が高くなっているとも考えられる。

注目すべきは、この抗精神病薬の 2 剤併用の反応率が、クロザピンへの反応率 40% (Siskind et al., 2017) よりはるかに高い 89.8%であったことである。これまで多剤併用を支持するエビデンスは極めて少なかった。ある多施設共同二重盲検プラセボ対照試験では、リスペリドンあるいはクエチアピンにアリピプラゾールを上乗せすることは、症状改善には関連しなかったが全般的に安全で忍容性は高かったと報告されている (Kane et al., 2009)。われわれの既報の RCT では、オランザピンへの早期反応不良群にリスペリドンを併用するとリスペリドンに切り替えるよりわずかだが有利であった一方、リスペリドンへの早期反応不良群にオランザピンを併

用するとオランザピンに切り替えるよりわず  
かだが不利であった (Hatta et al., 2014)。  
Constantine et al. (2015)らは、抗精神病薬  
の併用患者の1年間の試験において、単剤に  
切り替えた群が併用のままの群よりあらゆる  
理由による治療中止率が高かったことを報告  
している(42% vs. 13%;  $p < 0.01$ )。これは、  
多剤併用をいったん始めるとその中止が困難  
であることを示唆している (Bruijnzeel and  
Tandon, 2018)。しかし本研究では、最初の  
2剤への早期反応が不良なことを確認した上  
で併用を開始している。この結果は、急性期  
において2剤併用を要する患者がいることを  
示唆している。最近報告されたスウェーデン  
の国家規模データベースに基づく前向き観察  
研究では、2006年に統合失調症であった16-  
64歳の全患者を2013年まで追跡した結果、  
再入院を指標としても治療失敗を指標とし  
ても、クロザピン、持効性抗精神病薬注射、お  
よび多剤併用が良好な結果の上位を占めた  
(Tiihonen et al., 2017)。実臨床ではRCTと  
対照的に、2剤併用がクロザピンに劣らず有  
効であることを示唆している。

クロザピンによる体重増加は5-35% (De  
Berardis et al., 2018)であるのに対して、本  
研究の2剤併用群では36.5%であった。クロ  
ザピン. The incidence of clozapine-related  
に関連する高血糖は14.3% (Kato et al.,  
2015)であるのに対して、本研究の2剤併用  
群では3.1%であった。クロザピンに関連し  
た高脂血症は12.9% (Stroup et al., 2016)で  
あるのに対して、本研究の2剤併用群では高  
LDL コレステロール血症および中性脂肪高  
値は3.6%および12.7%であった。ある先行  
研究ではクロザピン投与の28例いずれも高  
プロラクチン血症は呈しなかったが  
(Melkersson, 2005)、本研究の2剤併用群で  
は10.0%が呈した。ある先行研究では82名  
の18週間にわたるクロザピン治療の前後で  
QTc 延長は認められなかったことが報告され  
ているが (Grande et al., 2011)、本研究の2

剤併用群では450 ms以上のQTc 延長および  
500 ms以上のQTc 延長はそれぞれ0.6%お  
よび0%であった。抗精神病薬の2剤併用は  
高血糖の出現に関してはクロザピンより有利  
であり、高プロラクチン血症については不利  
であった。クロザピンの無顆粒球症 (1.3%)  
(Clozaril®, package insert)や間質性腎炎、  
心筋炎・心膜炎、腸閉塞・麻痺性イレウス  
(0.9%) (Stroup et al., 2016)といった重篤な  
副作用を考慮すると、急性期においては2剤  
併用の方が安全といえるかもしれない。

しかし長期的な視点からは、Constantine  
らは (2018)、2剤併用からクロザピン以外の  
単剤に切り替えた群において症状増悪はあつ  
たが副作用の減少という点では効果があつた  
ことを報告している。また、併用からクロザ  
ピンや持効性抗精神病薬注射の単剤に切替え  
た群では、併用継続群に比べて症状も副作用  
も差がなかったことを報告している。後ろ向  
きデザインではあるが、Suzuki らは  
(2019)、慢性期において持効性抗精神病薬注  
射の単剤群は抗精神病薬の持効性注射と内服  
との併用に比べてあらゆる理由による中止ま  
での時間が有意に長かったことを報告してい  
る。これも慢性期に至る前に単剤化すること  
の重要性を示唆している。

結論として、急性期に最初の2剤に早期反  
応不良であったために2剤併用になった場  
合、意外にも有効で忍容性も比較的良好であ  
った。クロザピンは最初の2剤に反応しない  
場合の唯一の確立された選択肢であるが、2  
剤併用は急性期において有効性でも安全性で  
も1つの選択肢と考えてよいかもしれない。  
最初の2剤に反応不良な場合、経験豊富な精  
神科医に2剤併用を選択する裁量はあるであ  
らう。

本研究の長所は、データ使用拒否の3.4%  
を除く全数を解析できていることで、ごく一  
部の患者しか対象にできないRCTとは対照  
的である(Tiihonen et al., 2017)。これが過去の  
RCTに比べて2剤併用に好ましいアウト

カムとなった理由と考えられる。本研究の短所は、効果の評価に CGI-I しか使っていないことである。このため過去の詳細な評価がなされているクロザピンの RCT の結果と本研究の結果とを比較することが困難になっている。2 つ目の短所は、長期的な有効性と安全性に関しては何もいえないことである。3 つ目は、不穏時などの即効性の抗精神病薬注射の記録がないことである。しかし、ほぼ同じ臨床環境で、不穏時の即効性の抗精神病薬注射を受けた患者は 4.6% であったことを報告している (Hatta et al, 2018)。このようにわずかな割合であるため、不穏時などの即効性の抗精神病薬注射は本研究結果にほとんど影響していないと考えられる。同様に、抗精神病薬以外の向精神薬の情報は記録していない。しかし、似たような臨床環境におけるわれわれの過去の RCT において、最初の抗精神病薬に反応しない患者におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬、抗けいれん薬、抗コリン薬の投与率は 82.4%、58.8%、37.3%であった (Hatta et al, 2014)。本研究でもこれらの併用を避ける努力はなされている。2 番目の抗精神病薬に切り替えるタイミングは 2 週間を目途にしたが現場の状況を優先し、厳密ではない。

この研究結果を基に行ったエキスパートコンセンサス調査では、最初の 2 剤にいずれも反応不良の際に 2 剤併用を暫時許容することについて、高い水準で同意が得られた。同時に、そのような患者にクロザピンを導入することにも高い水準で同意が得られた。また、持効性抗精神病薬注射は 2 回目の入院時に積極的に導入することについて高い水準で同意が得られた。なお、緊張病性昏迷に対する第 1 選択として、5 年前と比べてベンゾジアゼピン系が第 1 位となった点では好ましいが、望ましくないとされているハロペリドールが依然高い順位にあることには若干の懸念が残る。ガイドライン改訂に際して留意すべき点の 1 つになる。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

## G. 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* 2018; 8(6): 173–183.

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* 2018; 38: 117–123.

3) Hatta K, Hasegawa H, Imai A, Sudo Y, Morikawa F, Katayama S, Watanabe H, Ishizuka T, Nakamura M, Misawa F, Fujita K, Ozaki S, Umeda K, Nakamura H, Sawa Y, Sugiyama N, for the JAST study group. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy and polytherapy in 1543 patients with acute-phase schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry* 2019; 40: 82–87.

### 2. 学会発表

1) Hatta K, Sugiyama N, for the JAST study group. Response to antipsychotics and use of electroconvulsive therapy in acute-phase schizophrenia spectrum disorders. *WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry* 2018, Kobe, September 7-9, 2018

2) 八田耕太郎：S4：精神科救急における、



長期予後を考慮した統合失調症薬物療法：日本精神科救急学会における精神病症状への薬物療法ガイドライン. 第26回日本精神科救急学会学術総会, 那覇, 2018.10.11-12

#### H. 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

Agid, O., Arenovich, T., Sajeev, G., Zipursky, R.B., Kapur, S., Foussias, G., Remington, G., 2011. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J. Clin. Psychiatry.* 72(11)1439-1444.

Agid, O., Schulze, L., Arenovich, T., Sajeev, G., McDonald, K., Foussias, G., Fervaha, G., Remington, G., 2013. Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: efficacy of high doses and switching. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23(9)1017-1022.

Bachmann, C.J., Aagaard, L., Bernardo, M., Brandt, L., Cartabia, M., Clavenna, A., Coma Fusté, A., Furu, K., Garuoliené, K., Hoffmann, F., Hollingworth, S., Huybrechts, K.F., Kalverdijk, L.J., Kawakami, K., Kieler, H., Kinoshita, T., López, S.C., Machado-Alba, J.E., Machado-Duque, M.E., Mahesri, M., Nishtala, P.S., Piovani, D., Reutfors, J., Saastamoinen, L.K., Sato, I., Schuiling-Veninga, C.C.M., Shyu, Y.C., Siskind, D., Skurtveit, S., Verdoux, H., Wang, L.J., Zara Yahni, C.,

Zoëga, H., Taylor, D., 2017. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr. Scand.* 136, 37-51.

Boter, H., Peuskens, J., Libiger, J., Fleischhacker, W.W., Davidson, M., Galderisi, S., Kahn, R.S.; EUFEST Study Group, 2009. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr. Res.* 115(2-3)97-103.

Bruijnzeel, D.M., Tandon, R., 2018. Antipsychotic Polypharmacy: State of the Science and Guidelines for Practice. It's difficult to stop once you start. *Asian J. Psychiatr.* 33, A1-A2.

Buckley, P.F., Correll, C.U., 2008. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management. *J. Clin. Psychiatry.* 69(Suppl 1)4-17.

CLOZARIL®.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/019758s062lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019758s062lbl.pdf).

Accessed on December 28, 2018.

Constantine, R.J., Ansel, R., McPherson, M., Tandon, R., 2015. The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: a randomized controlled trial. *Schizophr. Res.* 166, 194-200.

Constantine, R.J., Ansel, R., McPherson,

- M., Tandon, R., 2018. Is the risk of antipsychotic polypharmacy discontinuation dependent on the agents used? *Psychiatry Res.* 263, 238-244.
- Crespo-Facorro, B., Pérez-Iglesias, R., Ramirez-Bonilla, M., Martínez-García, O., Llorca, J., Luis, Vázquez-Barquero, J., 2006. A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. *J. Clin. Psychiatry.* 67(10)1511-1521.
- De Berardis, D., Rapini, G., Olivieri, L., Di Nicola, D., Tomasetti, C., Valchera, A., Fornaro, M., Di Fabio, F., Perna, G., Di Nicola, M., Serafini, G., Carano, A., Pompili, M., Vellante, F., Orsolini, L., Martinotti, G., Di Giannantonio, M., 2018. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Ther. Adv. Drug Saf.* 9(5)237-256.
- Derks, E.M., Fleischhacker, W.W., Boter, H., Peuskens, J., Kahn, R.S.; EUFEST Study Group, 2010. Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *J. Clin. Psychopharmacol.* 30(2)176-180.
- Emsley, R., Oosthuizen, P.P., Kidd, M., Koen, L., Niehaus, D.J., Turner, H.J., 2006a. Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns. *J. Clin. Psychiatry.* 67(11)1707-1712.
- Emsley, R., Rabinowitz, J., Medori, R., 2006b. Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 163(4)743-745.
- Grande, I., Pons, A., Baeza, I., Torras, Á., Bernardo, M., 2011. QTc prolongation: is clozapine safe? Study of 82 cases before and after clozapine treatment. *Hum. Psychopharmacol.* 26(6)397-403.
- 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., 2018. A prospective naturalistic multicenter study on choice of parenteral medication in psychiatric emergency settings in Japan. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 38, 117–123.
- Hatta, K., Otachi, T., Fujita, K., Morikawa, F., Ito, S., Tomiyama, H., Abe, T., Sudo, Y., Takebayashi, H., Yamashita, T., Katayama, S., Nakase, R., Shirai, Y., Usui, C., Nakamura, H., Ito, H., Hirata, T., Sawa, Y.; JAST Study Group, 2014. Antipsychotic switching versus augmentation among early non-responders to risperidone or olanzapine in acute-phase schizophrenia. *Schizophr. Res.* 158(1-3)213-222.
- Hatta, K., Takahashi, T., Nakamura, H., Yamashiro, H., Endo, H., Fujii, S., Fukami, G., Masui, K., Asukai, N., Yonezawa, Y., 1998. Abnormal physiological conditions in acute schizophrenic patients on emergency admission: dehydration, hypokalemia, leukocytosis and elevated serum muscle enzymes. *Eur. Arch. Psychiatry Clin.*

- Neurosci. 248(4)180-188.
- Inada, T., 1996. Evaluation and diagnosis of drug-induced extrapyramidal symptoms: commentary on the DIEPSS and guide to its usage. Seiwa Shoten Publishers, Tokyo.
- Kane, J.M., Correll, C.U., Goff, D.C., Kirkpatrick, B., Marder, S.R., Vester-Blokland, E., Sun, W., Carson, W.H., Pikalov, A., Assunção-Talbott, S., 2009. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J. Clin. Psychiatry*. 70(10)1348-1357.
- Kato, Y., Umetsu, R., Abe, J., Ueda, N., Nakayama, Y., Kinosada, Y., Nakamura, M., 2015. Hyperglycemic adverse events following antipsychotic drug administration in spontaneous adverse event reports. *J. Pharm. Health Care Sci.* 1:15. doi: 10.1186/s40780-015-0015-6. eCollection 2015.
- Kuipers, E., Yesufu-Udechuku, A., Taylor, C., Kendall, T., 2014. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 348:g1173.
- Lieberman, J., Jody, D., Geisler, S., Vital-Herne, J., Alvir, J.M., Walsleben, J., Woerner, M.G., 1989. Treatment outcome of first episode schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.* 25(1)92-96.
- Lung, S.L.M., Lee, H.M.E., Chen, Y.H.E., Chan, K.W.S., Chang, W.C., Hui, L.M.C., 2018. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy in Hong Kong. *Asian J. Psychiatr.* 33, 113-120.
- McEvoy, J.P., Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Davis, S.M., Meltzer, H.Y., Rosenheck, R.A., Swartz, M.S., Perkins, D.O., Keefe, R.S., Davis, C.E., Severe, J., Hsiao, J.K.; CATIE Investigators, 2006. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am. J. Psychiatry*. 163(4)600-610.
- Melkersson, K., 2005. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry*. 66(6)761-767.
- Merlo, M.C., Hofer, H., Gekle, W., Berger, G., Ventura, J., Panhuber, I., Latour, G., Marder, S.R., 2002. Risperidone, 2 mg/day vs. 4 mg/day, in first-episode, acutely psychotic patients: treatment efficacy and effects on fine motor functioning. *J. Clin. Psychiatry*. 63(10)885-891.
- Perkins, D., Lieberman, J., Gu, H., Tohen, M., McEvoy, J., Green, A., Zipursky, R., Strakowski, S., Sharma, T., Kahn, R., Gur, R., Tollefson, G.; HGDH Research Group, 2004. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br. J. Psychiatry*. 185(7)18-24.
- Remington, G., Addington, D., Honer, W., Ismail, Z., Raedler, T., Teehan, M., 2017.

Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can. J. Psychiatry.* 62(9)604-616.

Samara, M.T., Leucht, C., Leeflang, M.M., Angheliescu, I.G., Chung, Y.C., Crespo-Facorro, B., Elkis, H., Hatta, K., Giegling, I., Kane, J.M., Kayo, M., Lambert, M., Lin, C.H., Möller, H.J., Pelayo-Terán, J.M., Riedel, M., Rujescu, D., Schimmelmann, B.G., Serretti, A., Correll, C.U., Leucht, S., 2015. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review. *Am. J. Psychiatry.* 172(7)617-629.

Schennach-Wolff, R., Obermeier, M., Seemüller, F., Jäger, M., Schmauss, M., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L.G., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Heuser, I., Maier, W., Lemke, M.R., Rütger, E., Klingberg, S., Gastpar, M., Engel, R.R., Möller, H.J., Riedel, M., 2010a. Does clinical judgment of baseline severity and changes in psychopathology depend on the patient population? Results of a CGI and PANSS linking analysis in a naturalistic study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 30(6)726-731.

Schennach-Wolff, R., Seemüller, F.H., Mayr, A., Maier, W., Klingberg, S., Heuser, I., Klosterkötter, J., Gastpar, M., Häfner, H., Sauer, H., Schneider, F., Gaebel, W., Jäger, M., Möller, H.J., Riedel, M., 2010b. An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.* 196(6)460-466.

Siskind, D., Siskind, V., Kisely, S., 2017.

Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Psychiatry.* 62(11)772-777.

Stauffer, V.L., Case, M., Kinon, B.J., Conley, R., Ascher-Svanum, H., Kollack-Walker, S., Kane, J., McEvoy, J., Lieberman, J., 2011. Early response to antipsychotic therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of patients with first-episode psychosis. *Psychiatry Res.* 187(1-2)42-48.

Stroup, T.S., Gerhard, T., Crystal, S., Huang, C., Olfson, M., 2016. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 173(2)166-173.

Suzuki, H., Hibino, H., Inoue, Y., Takaya, A., 2019. Comparisons of the effects of long-acting injectable monotherapy and combination therapy of long-acting injectable treatment with oral antipsychotics on treatment retention in patients with chronic schizophrenia. *Asian J. Psychiatr.* 39, 112-113.

Takahashi, H., Kamata, M., Yoshida, K., Ishigooka, J., Higuchi, H., 2006a. Switching to olanzapine after unsuccessful treatment with risperidone during the first episode of schizophrenia: an open-label trial. *J. Clin. Psychiatry.* 67(10)1577-1582.

Takahashi, H., Yoshida, K., Ishigooka, J., Higuchi, H., 2006b. Switching to risperidone after unsuccessful treatment of olanzapine in the first-episode

schizophrenia: an open trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 30(6)1067-1072.

Taylor, D., Paton, C., Kapur, S., 2015. Schizophrenia, in: Taylor, D., Paton, C., Kapur, S. (Eds.), *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12<sup>th</sup> ed. John Wiley & Sons, West Sussex, pp.15-188.

Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jenedius, E., Enkusson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., Taipale, H., 2017. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 74(7)686-693

## 資料1. 精神科救急医療ガイドライン改訂のための質問票

Q1: 精神科臨床歴は何年でしょうか。

【 年】

Q2: 平均的な1週間で、先生が最も時間を費やしているのは、

【 】 1 病棟 2 外来 3 管理業務 4 教育・研究 5 製薬会社勤務 6 その他 ( )

以下の状況での薬剤・治療方略について、1つだけ選んで数字でお答えください。  
高齢でない成人で、明らかな身体合併症はない場合を想定してください。

### 内服による静穏化

Q3: 精神病性の焦燥・興奮

【 】 1. リスペリドン 2. パリペリドン 3. オランザピン 4. クエチアピン 5. アセナピン  
6. ハロペリドール 7. レボメプロマジン 8. クロルプロマジン 9. ロラゼパムなど BZ  
系 10. その他 ( )

Q4: 非精神病性の焦燥・興奮

【 】 1. ロラゼパムなど BZ 系 2. リスペリドン 3. パリペリドン 4. オランザピン 5. ク  
エチアピン 6. アセナピン 7. ハロペリドール 8. レボメプロマジン 9. クロルプロ  
マジン 10. その他 ( )

### 筋注（内服拒否）による静穏化

Q5: 精神病性の焦燥・興奮

【 】 1. オランザピン 2. ハロペリドール 3. ハロペリドール+ビペリデン 4. ハロペリド  
ール+プロメサジン 5. レボメプロマジン 6. ジアゼパム 7. ミダゾラム 8. その他  
( )

Q6: 非精神病性の焦燥・興奮

【 】 1. オランザピン 2. ハロペリドール 3. ハロペリドール+ビペリデン 4. ハロペリド  
ール+プロメサジン 5. レボメプロマジン 6. ジアゼパム 7. ミダゾラム 8. その他  
( )

### 静注（内服拒否）による鎮静

Q7: 精神病性の焦燥・興奮

【 】 1. ハロペリドール 2. フルニトラゼパム 3. ジアゼパム 4. ミダゾラム 5. チオペン  
タール 6. その他 ( )

**Q8：非精神病性の焦燥・興奮**

- 【 】 1. ハロペリドール 2. フルニトラゼパム 3. ジアゼパム 4. ミダゾラム 5. チオペンタール 6. その他 ( )

**Q9：頭部 CT または MRI 撮像のための 20 分間の鎮静**

- 【 】 1. ハロペリドール 2. フルニトラゼパム 3. ジアゼパム 4. ミダゾラム 5. チオペンタール 6. その他 ( )

**緊張病性昏迷に対する初期対応**

**Q10：第一選択（内服に応じない状況で）**

- 【 】 1. ベンゾジアゼピン系の経鼻胃管投与 2. ベンゾジアゼピン系の筋注 3. ベンゾジアゼピン系の静注（点滴を含む） 4. 抗精神病薬の経鼻胃管投与 5. ハロペリドールの筋注 6. オランザピンの筋注 7. ハロペリドールの静注（点滴を含む） 8. ECT 9. その他 ( )

**Q11：第二選択（内服に応じない状況で）**

- 【 】 1. ベンゾジアゼピン系の経鼻胃管投与 2. ベンゾジアゼピン系の筋注 3. ベンゾジアゼピン系の静注（点滴を含む） 4. 抗精神病薬の経鼻胃管投与 5. ハロペリドールの筋注 6. オランザピンの筋注 7. ハロペリドールの静注（点滴を含む） 8. ECT 9. その他 ( )

**精神病性障害急性期に対する薬剤・治療方略**

**Q12：第一選択（急性期治療を開始する際の最初の主剤選択）**

- 【 】 1. リスペリドン 2. パリペリドン 3. オランザピン 4. アセナピン 5. アリピプラゾール 6. ブレクスピプラゾール 7. ブロナンセリン 8. ハロペリドール 9. その他 ( )


**Q13：次善の選択（第一選択の薬を使えない、あるいは好ましくない場合など）**

- 【 】 1. リスペリドン 2. パリペリドン 3. オランザピン 4. アセナピン 5. アリピプラゾール 6. ブレクスピプラゾール 7. ブロナンセリン 8. ハロペリドール 9. その他 ( )

**Q14：最初の抗精神病薬への早期反応不良の場合**

- 【 】 1. 他の抗精神病薬への切替え 2. 他の抗精神病薬の併用（切替のための一過性の併用は含まない） 3. 最初の抗精神病薬の上限量超え 4. ECT 5. その他 ( )

以下、「いずれの水準で同意できるでしょうか」の問いには、下記指標を基準にスケールの番号に○をつけてください。

99	1	2	4	5	6	7	8	9
								
99＝経験ないので不明								
9＝非常に同意・納得								
7－8＝かなり同意・納得できる								
4－6＝どちらともいえない								
2－3＝あまり同意・納得できない								
1＝全く同意・納得できない								

**Q15** : 1 剤目および切替えた 2 剤目の抗精神病薬に反応不良のため 2 剤併用した場合の反応が入院 3 ヶ月時点で軽度改善以上 89.8%であったという本学会の観察研究結果を踏まえて、最初の 2 剤にいずれも反応不良の際に 2 剤併用を暫時許容することについて、いずれの水準で同意できるでしょうか？

99	1	2	3	4	5	6	7	8	9
									

(自由意見 : )

**Q16** : (Q15 の続き)

最初の 2 剤にいずれも反応不良の際に 2 剤併用でなくクロザピンへの切替を目指すことについて、いずれの水準で同意できるでしょうか？

99	1	2	3	4	5	6	7	8	9
									

(自由意見 : )

**Q17** : 3 万例近い実臨床のデータ (スウェーデン) から、持効性抗精神病薬注射はクロザピン以外の単剤の内服より再入院や治療失敗のリスクが低いことが明らかになった。それを踏まえ、急性期治療中に内服から持効性抗精神病薬注射への切替えを基本とすることについて、1 回目の入院中では、いずれの水準で同意できるでしょうか？

99	1	2	3	4	5	6	7	8	9
									

(自由意見 : )

**Q18** : (Q17 の続き)

2 回目の入院中では、いずれの水準で同意できるでしょうか？

99	1	2	3	4	5	6	7	8	9
									

(自由意見 : )



図 1. 精神科救急の実臨床における抗精神病薬の反応率

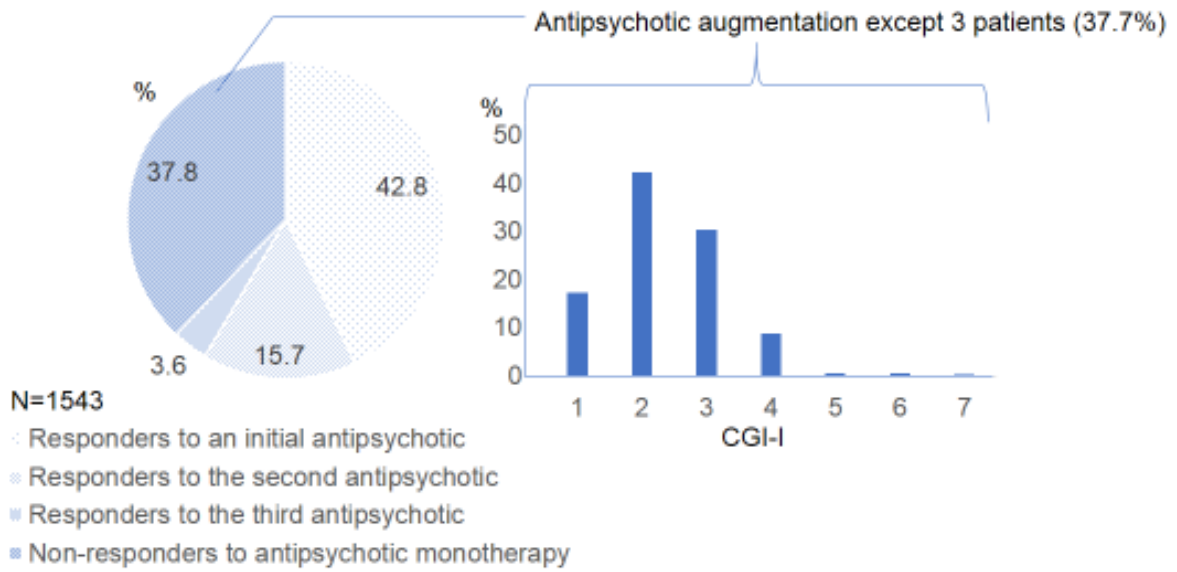
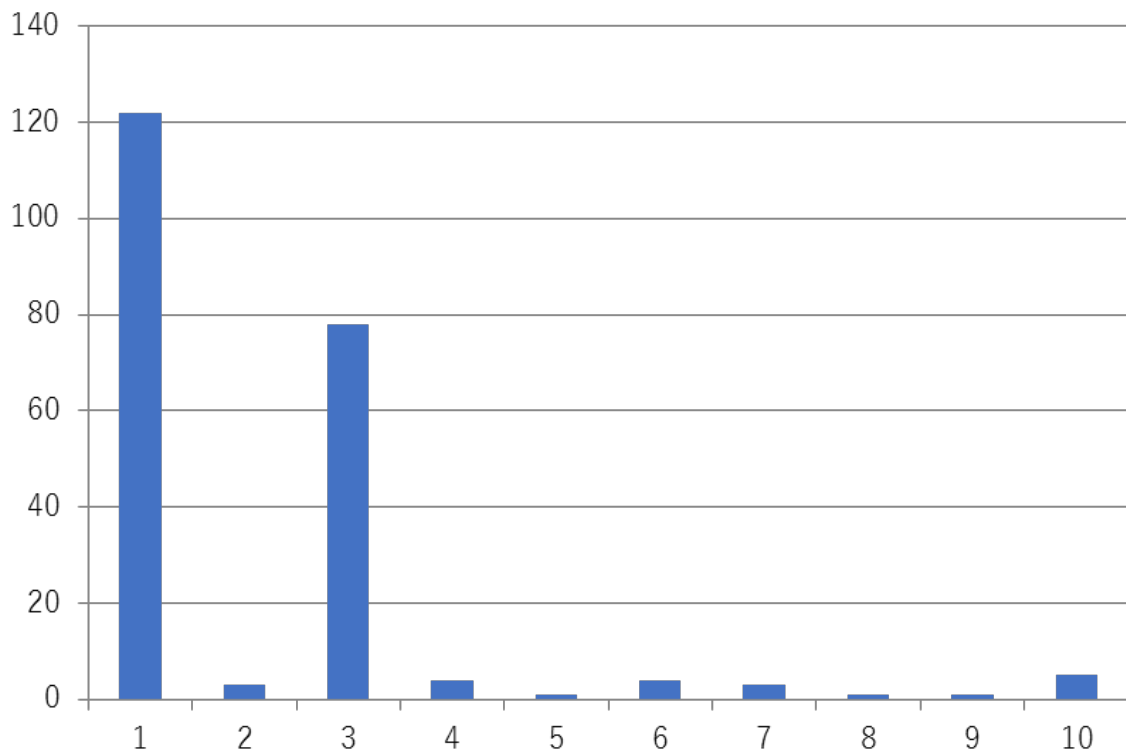
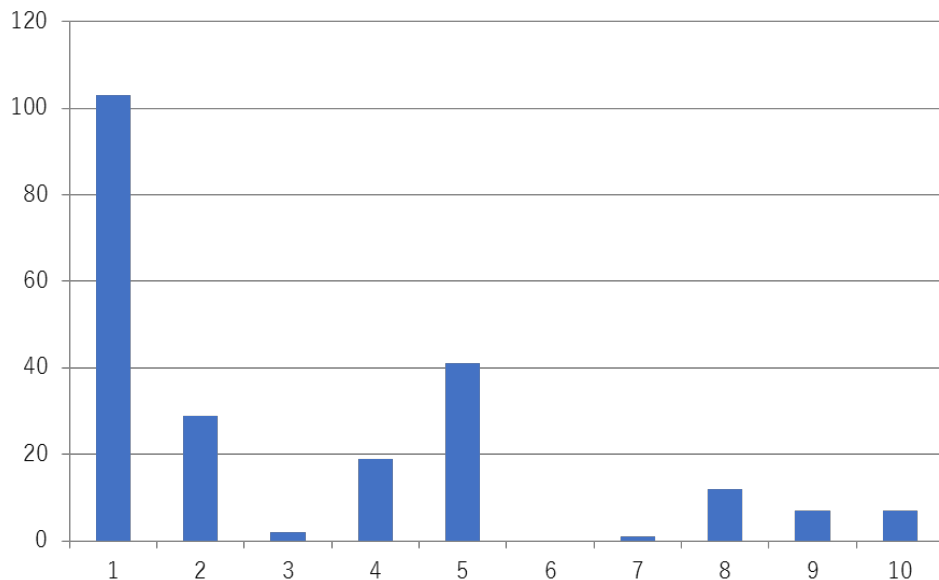


図 2-1. 【内服による静穏化】 Q3：精神病性の焦燥・興奮



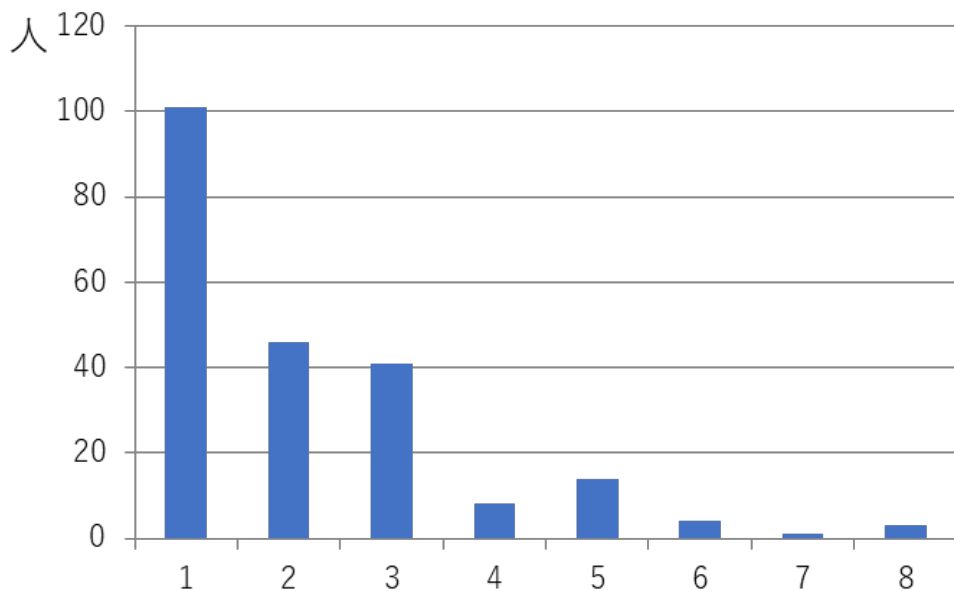
1. リスペリドン 2. パリペリドン 3. オランザピン 4. クエチアピン 5. アセナピン  
 6. ハロペリドール 7. レボメプロマジン 8. クロルプロマジン 9. ロラゼパムなど BZ 系  
 10. その他

図 2-2. 【内服による静穏化】 Q4：非精神病性の焦燥・興奮



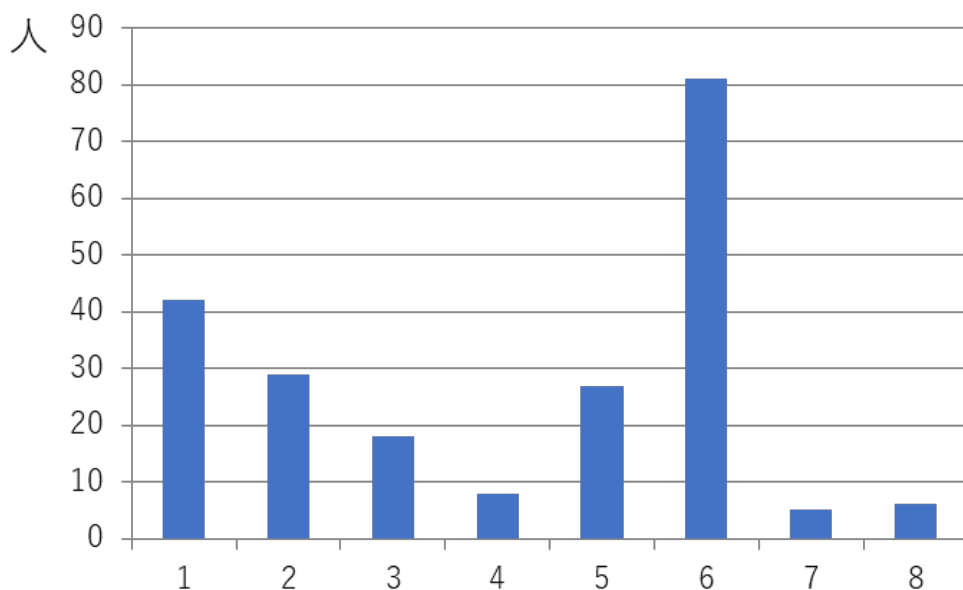
1.ロラゼパムなど BZ 系 2.リスペリドン 3.パリペリドン 4.オランザピン 5.クエチアピン  
6.アセナピン 7.ハロペリドール 8.レボメプロマジン 9.クロルプロマジン 10.その他

図 2-3. 【筋注（内服拒否）による静穏化】 Q5：精神病性の焦燥・興奮



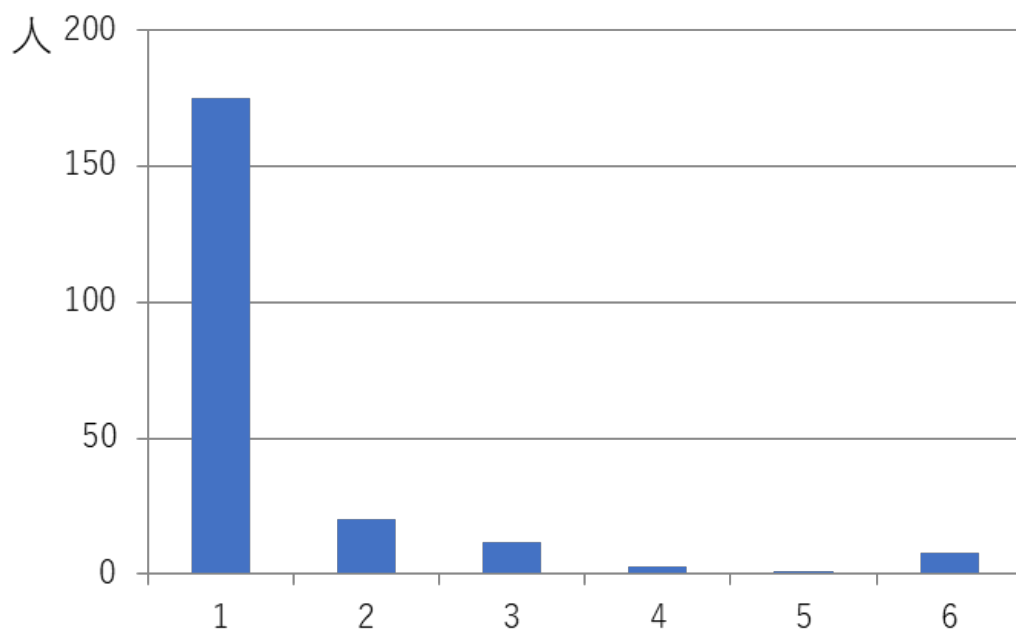
1.オランザピン 2.ハロペリドール 3.ハロペリドール+ビペリデン 4.ハロペリドール+プロメサジン  
5.レボメプロマジン 6.ジアゼパム 7.ミダゾラム 8.その他

図 2-4. 【筋注（内服拒否）による静穏化】 Q6：非精神病性の焦燥・興奮



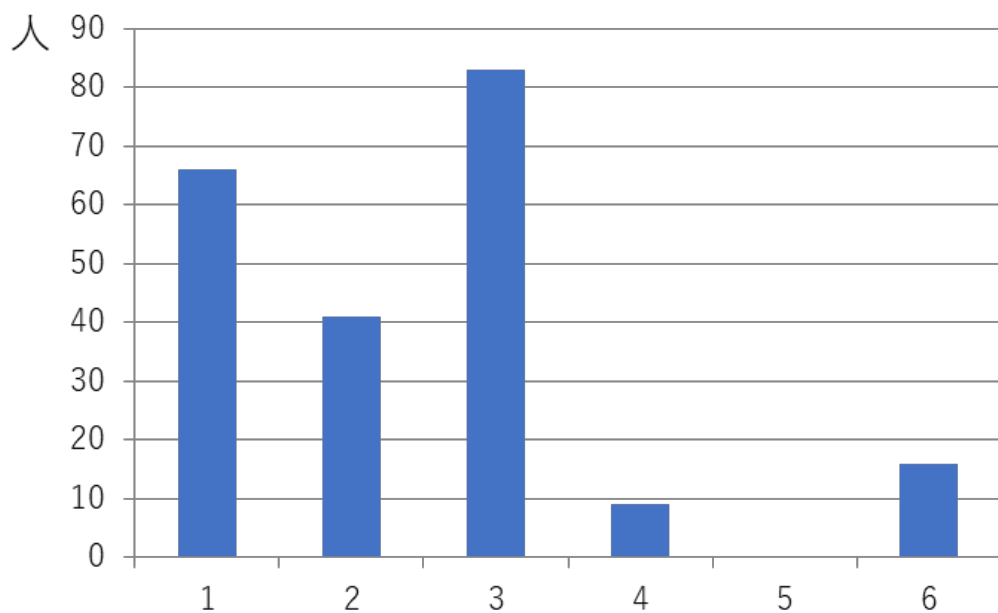
1.オランザピン 2.ハロペリドール 3.ハロペリドール+ビペリデン 4.ハロペリドール+プロメサジン  
5.レボメプロマジン 6.ジアゼパム 7.ミダゾラム 8.その他

図 2-5. 【静注（内服拒否）による鎮静】 Q7 精神病性の焦燥・興奮



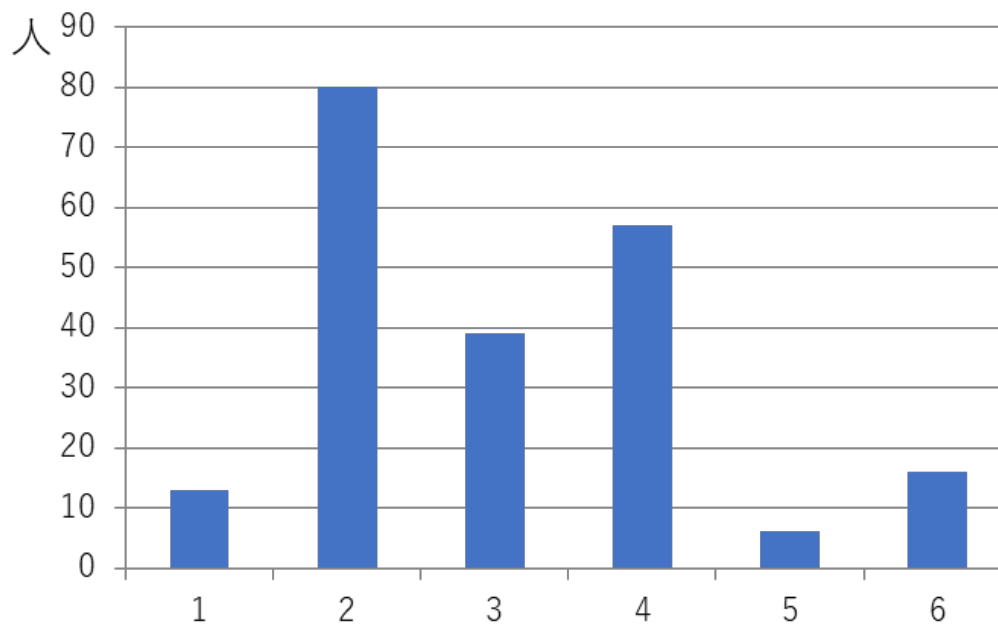
1.ハロペリドール 2.フルニトラゼパム 3.ジアゼパム 4.ミダゾラム 5.チオペンタール 6.その他

図 2-6. 【静注（内服拒否）による鎮静】 Q8 非精神病性の焦燥・興奮



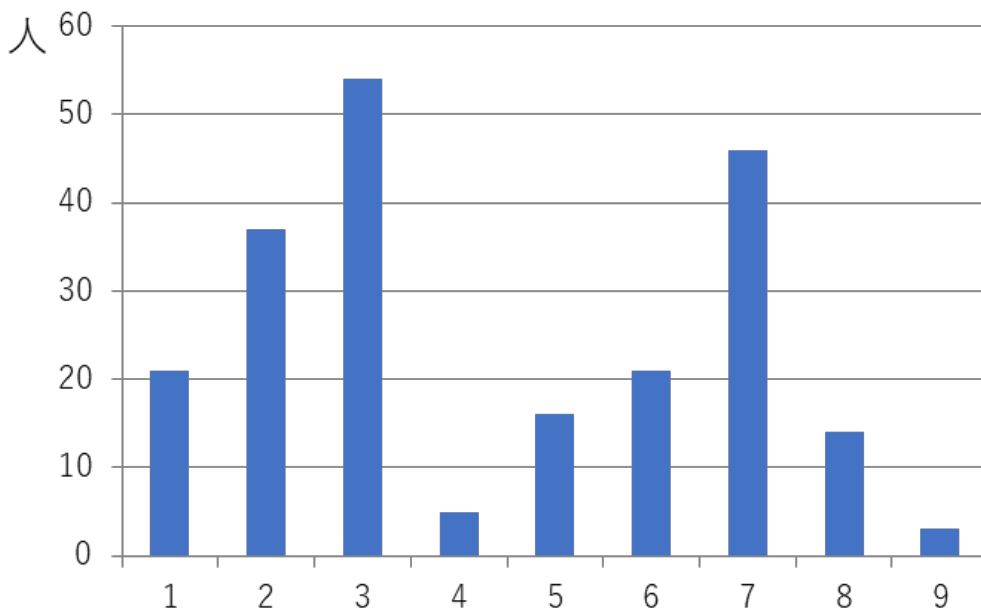
1.ハロペリドール 2.フルニトラゼパム 3.ジアゼパム 4.ミダゾラム 5.チオペンタール 6.その他

図 2-7. Q9 頭部 CT または MRI 撮像のための 20 分間の鎮静



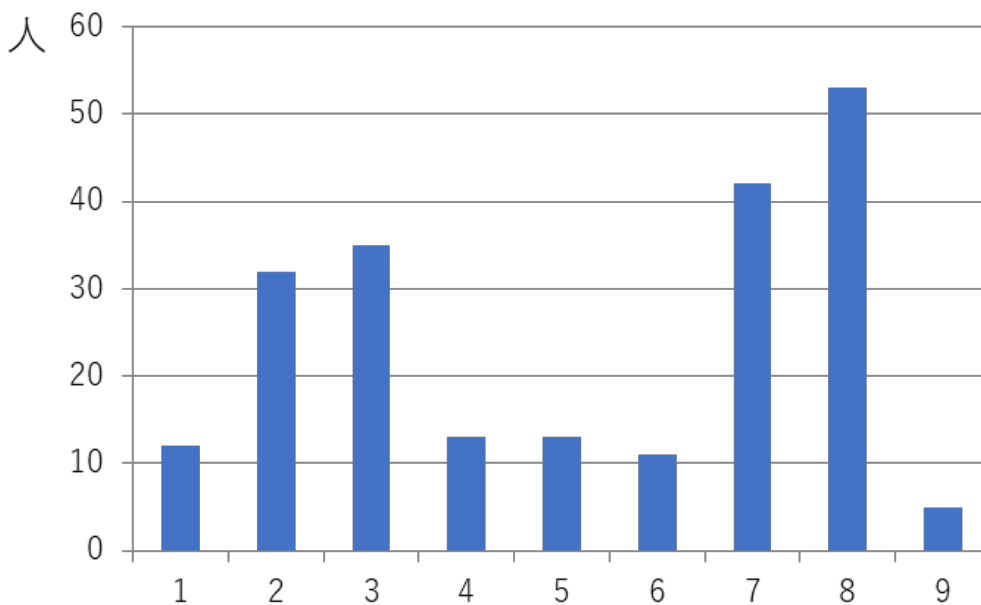
1.ハロペリドール 2.フルニトラゼパム 3.ジアゼパム 4.ミダゾラム 5.チオペンタール 6.その他

図 2-8. Q10 第一選択 (内服に応じない状況で)



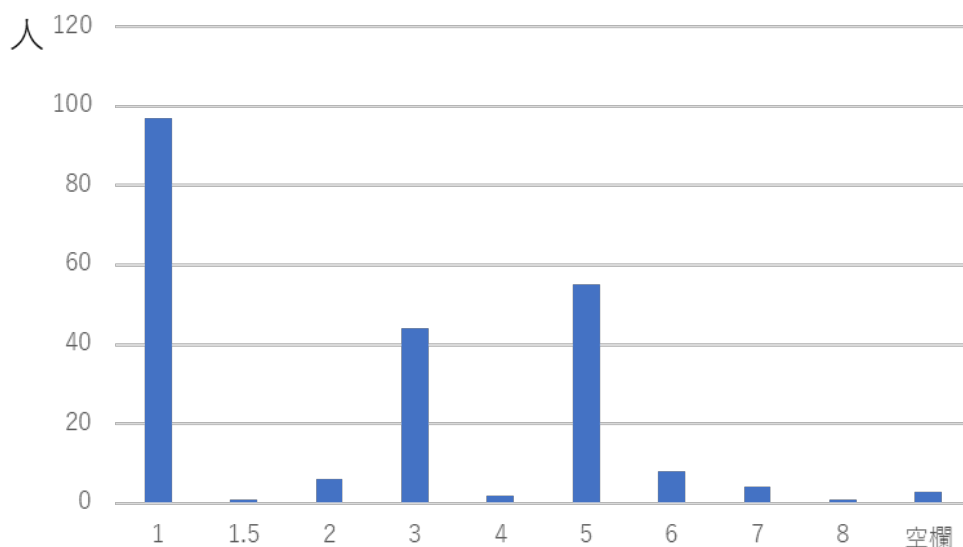
1.ベンゾジアゼピン系の経鼻胃管投与 2.ベンゾジアゼピン系の筋注 3.ベンゾジアゼピン系の静注 (点滴を含む) 4.抗精神病薬の経鼻胃管投与 5.ハロペリドールの筋注 6.オランザピンの筋注 7.ハロペリドールの静注 (点滴を含む) 8.ECT 9.その他

図 2-9. Q11 第二選択 (内服に応じない状況で)



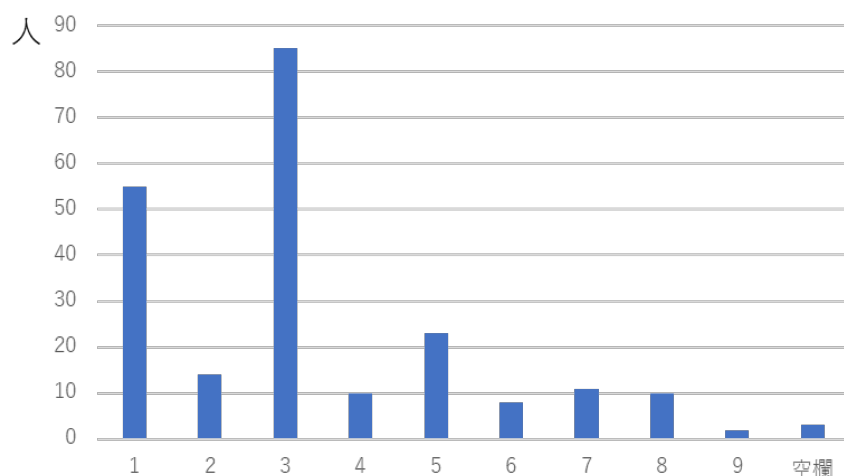
1.ベンゾジアゼピン系の経鼻胃管投与 2.ベンゾジアゼピン系の筋注 3.ベンゾジアゼピン系の静注 (点滴を含む) 4.抗精神病薬の経鼻胃管投与 5.ハロペリドールの筋注 6.オランザピンの筋注 7.ハロペリドールの静注 (点滴を含む) 8.ECT 9.その他

図 2-10. 【精神病性障害急性期に対する薬剤・治療方略】 Q12 第一選択（急性期治療を開始する際の最初の主剤選択）



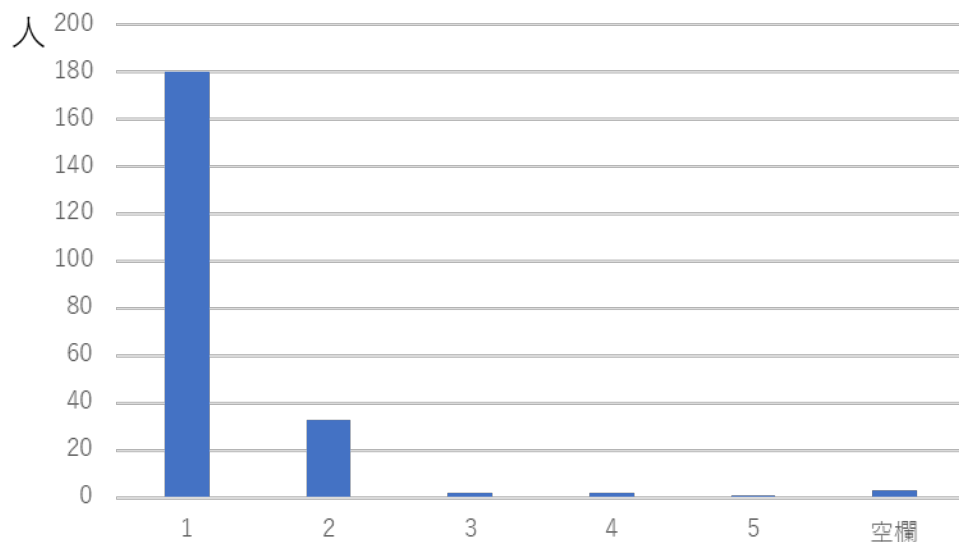
1.リスペリドン 2.パリペリドン 3.オランザピン 4.アセナピン 5.アリピプラゾール 6.ブレクスピ  
プラゾール 7.ブロナンセリン 8.ハロペリドール 9.その他

図 2-11. 【精神病性障害急性期に対する薬剤・治療方略】 Q13 次善の選択（第一選択の薬を使えない、あるいは好ましくない場合など）



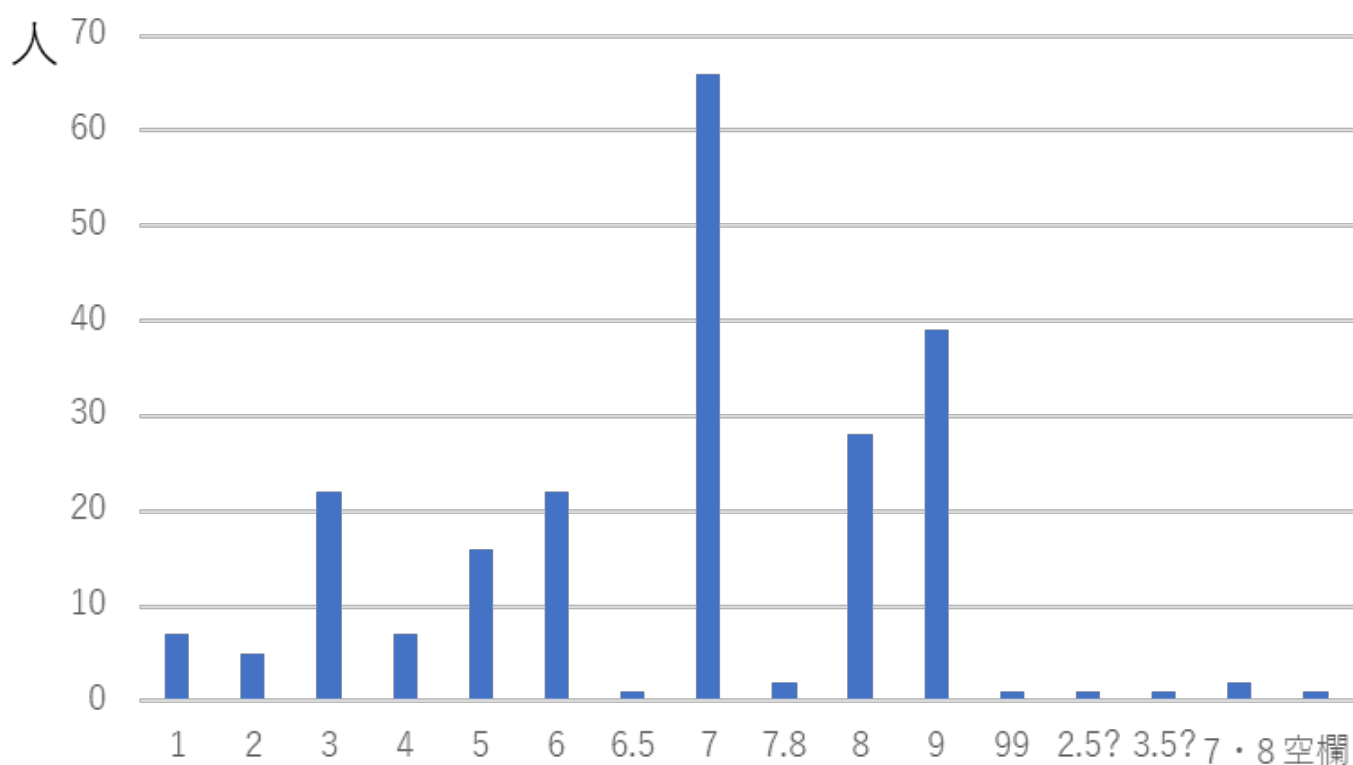
1.リスペリドン 2.パリペリドン 3.オランザピン 4.アセナピン 5.アリピプラゾール 6.ブレクスピ  
プラゾール 7.ブロナンセリン 8.ハロペリドール 9.その他

図 2-12. Q14 最初の抗精神病薬への早期反応不良の場合



1.他の抗精神病薬への切替え 2.他の抗精神病薬の併用（切替のための一過性の併用は含まない） 3.最初の抗精神病薬の上限量超え 4.ECT 5.その他

図 2-13. Q15 1 剤目および切替えた 2 剤目の抗精神病薬に反応不良のため 2 剤併用した場合の反応が入院 3 ヶ月時点で軽度改善以上 89.8%であったという本学会の観察研究結果を踏まえて、最初の 2 剤にいずれも反応不良の際に 2 剤併用を暫時許容することについて、いずれの水準で同意できるでしょうか？



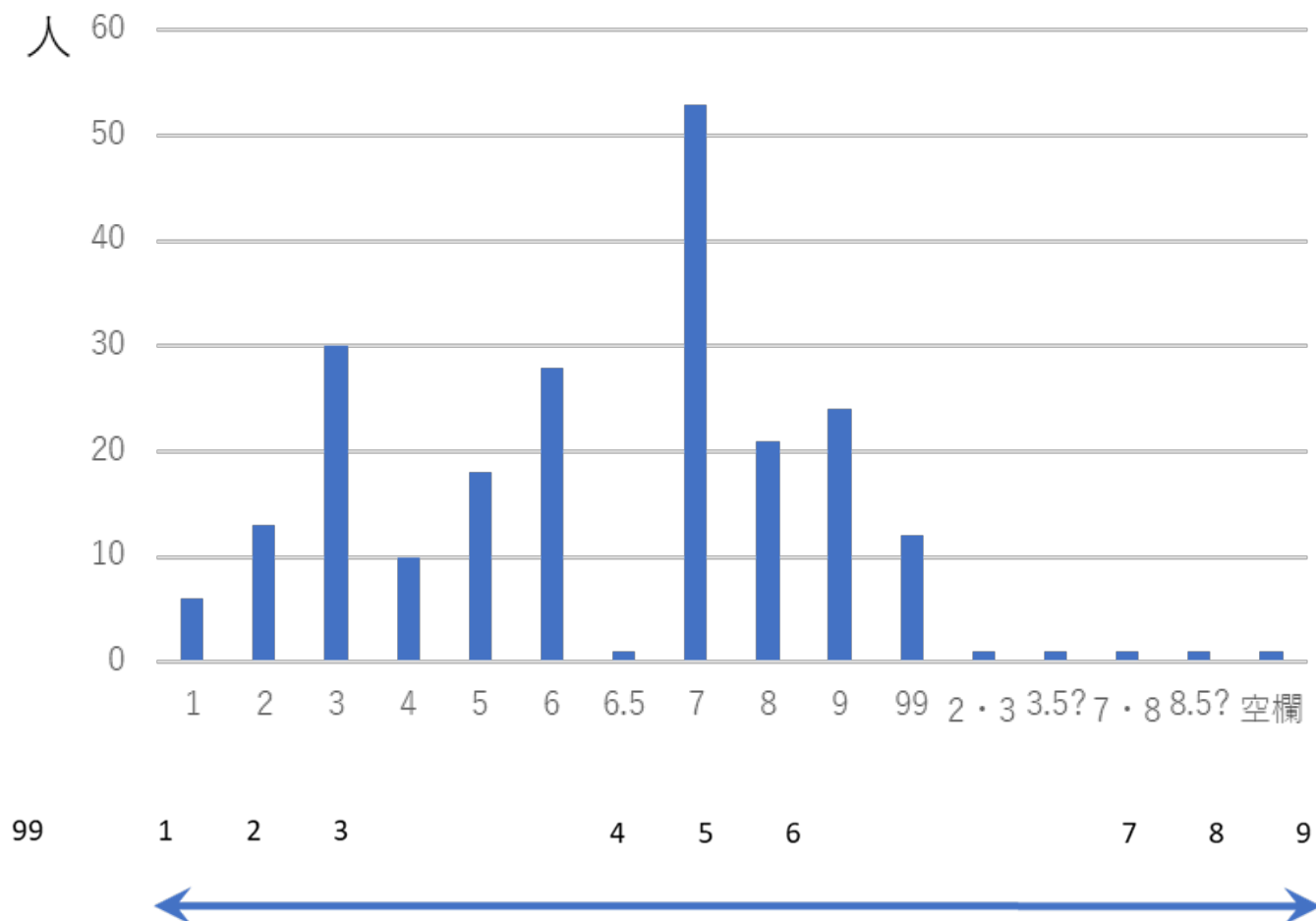
99 1 2 3 4 5 6 7 8 9



99=経験ないので不明  
 9=非常に同意・納得  
 7-8=かなり同意・納得できる  
 4-6=どちらともいえない  
 2-3=あまり同意・納得できない  
 1=全く同意・納得できない



図 2-14. Q16 (Q15 の続き)最初の 2 剤にいずれも反応不良の際に 2 剤併用でなくクロザピンへの切替を目指すことについて、いずれの水準で同意できるでしょうか？



99=経験ないので不明  
 9=非常に同意・納得  
 7-8=かなり同意・納得できる  
 4-6=どちらともいえない  
 2-3=あまり同意・納得できない  
 1=全く同意・納得できない