

## 科学的進歩に対応した推奨治療法の見直しによる精神科救急医療の 質向上に資する研究

研究分担者：八田耕太郎（順天堂大学大学院医学研究科）

研究協力者：片山成仁（成仁病院），石塚卓也（長谷川病院），須藤康彦（土佐病院），中村満（成増厚生病院），長谷川花（沼津中央病院），藤田潔（桶狭間病院 藤田こころケアセンター），森川文淑（旭川圭泉会病院），正木秀和（東京都立松沢病院），今井淳司（東京都立松沢病院），三澤史斉（山梨県立北病院），渡邊治夫（さわ病院），島田達洋（栃木県立岡本台病院），尾崎茂（東京都保健医療公社豊島病院）

### 要旨

【背景と目的】抗精神病薬に新しい薬剤や剤形が加わる中、スウェーデンの国家的規模の実臨床データベースから抗精神病薬持続性注射剤（LAI）や抗精神病薬の併用の成績がクロザピン以外の抗精神病薬の単剤より優れたことが報告され、実臨床に基づく大規模データの重要性が認識されるようになった。そこで、再入院率を下げる効果の大きい第2世代 LAI の導入のタイミングおよびそれを見越した新規の抗精神病薬の精神科救急医療の現場における使用法を検証することを目的として本研究を実施した。具体的な研究疑問は次の通りである：LAI の有無とタイミングによって再入院率に差があるか？LAI の導入は、外来移行後より入院中の方が円滑か？新規の抗精神病薬も含めてどれによる開始が低い再入院率につながるか？

【方法】7 ヶ月間に登録する約 1000 例の連続症例を 1 年間追跡して、再入院・治療失敗を指標とした治療成績について、主要な精神科救急医療機関である 12 病院で前向き観察研究デザインにて検証する。

【結果】1019 例を登録できた。平均 47.5 歳（SD14.8）、男性 46%・女性 54%、入院時入院形態は、措置 7.6%、緊急措置 2.0%、応急 1.6%、医療保護 68.1%、任意 20.8%であった。診断（DSM5，退院時および入院時暫定とも含む）は 89.9%が統合失調症、依存物質併存は 6.7%、発症からの年数は 82.6%が 3 年以上、今回より前の入院回数は 59.9%が 2 回以上、LAI 治療歴は 14.5%、CLZ 治療歴は 2.1%、入院時服薬状況は未治療 13.4%、怠薬 49.0%、服薬遵守 36.3%、入院時 CGI-S は平均 4.75（SD1.15）、入院時の PANSS-8 は平均 28.8 点（SD10.5）であった。1 剤目として選択された抗精神病薬は、リスペリドン 23.0%、パリペリドン 17.3%、オランザピン 16.2%、アリピプラゾール 11.6%、ブレクスピプラゾール 11.5%、プロナンセリン 6.4%、クエチアピン 3.6%、ハロペリドール 3.0%、アセナピン 1.0%といった順であった。2020 年 3 月末日時点までに LAI を開始した症例は 181 例（17.8%、暫定）であった。

【結論】本年度登録した患者を 1 年間追跡して集積データを解析し、精神科救急医療ガイドラインの薬物療法の部の改訂版の作成を目指す。

## A.研究の背景と目的

精神科救急医療の質向上には、その医療技術の向上と標準化が不可欠である。したがって、精神科救急医療の包括的ガイドラインにおける薬物療法の重要性は高い。最近、抗精神病薬に新しい薬剤や剤形が次々に加わり、精神科救急医療における薬物療法は数年前と比べて確実に変化している。しかも、エビデンスといえはランダム化比較試験一辺倒の時代が長く続いたが、2017年にスウェーデンの国家的規模の実臨床データベースによる再入院や治療失敗を主要評価項目とした研究で、抗精神病薬持効性注射剤や抗精神病薬の併用の成績がクロザピン以外の抗精神病薬の単剤より優れたことが報告され、実臨床に基づく大規模データの重要性が認識されるようになった<sup>1)</sup>。

ところが、評価の高まっている持効性抗精神病薬注射剤を導入する前に一定期間経口薬で忍容性を確かめるよう添付文書に記されているが、この「一定期間」はどれくらいなのか国際的にも検証されていない。したがって、それを明らかにすることは極めて意義深い。また、新たに市場に投入された抗精神病薬の精神科救急医療の現場における使用法について、持効性抗精神病薬注射剤の導入を見越した検討が必要である。

われわれは以前からランダム化比較試験と実臨床との乖離の本質的な問題を指摘し<sup>2)</sup>、両者の良い点を掬い取ってガイドラインに反映できるように、精神科救急医療現場の多施設共同研究グループ JAST study group を組織してランダム化比較試験と前向きコホート研究の両者を2007年から実施してきた。本研究でもこの JAST study group で、再入院率を下げる効果の大きい第2世代抗精神病薬持効性注射剤の導

入のタイミングおよびそれを見越した新規の抗精神病薬の精神科救急医療の現場における使用法を検証することを目的としている。具体的な研究疑問は次の通りである：

- 抗精神病薬持効性注射剤の有無とタイミングによって再入院率に差があるか？
- 抗精神病薬持効性注射剤の導入は、外来移行後より入院中の方が円滑か？
- 新規の抗精神病薬も含めてどれによる開始が低い再入院率につながるか？

## B.研究方法

(1) 研究実施期間：2019年9月1日～2021年3月31日（登録締切日：2020年3月31日）

(2) 研究の種類・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・前向き観察研究

(3) 試験のアウトライン

7ヵ月間に登録する約1000例の連続症例を1年間追跡して、再入院・治療失敗を指標とした治療成績について、主要な精神科救急医療機関である11病院および当院で前向き観察研究デザインにて検証する。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。

(4) 症例登録の方法

登録期間中に選択基準を満たし除外基準に該当しない患者をオプトアウトにて登録する。

(5) 対象者

本研究に参加する施設に 2019 年 9 月 1 日～  
2020 年 3 月 31 日までの間に救急入院する患者  
を対象とする。

### 1) 選択基準

下記の全ての基準を満たす。

① 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

上記 (1) 研究対象者のうち、(2) 選択基準を  
すべて満たし、かつ (3) 除外基準のいずれに  
も該当しない場合を適格とする。

### 3) 中止基準

① 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があった場合

② 本研究全体が中止された場合

(6) 研究対象者の研究参加予定期間

登録した研究対象者を 1 年間追跡する。

(7) 観察および検査項目

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、初発か否か、  
入院回数、入院前のクロザピン治療の有無、入  
院前の LAI 治療の有無

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、退院時  
(退院していない場合 1 年後) の抗精神病薬併  
用の有無、クロザピン治療の有無、ECT 実施の  
有無、持効性抗精神病薬注射剤治療の有無、持  
効性抗精神病薬注射剤開始は入院から何日目  
か、持効性抗精神病薬注射剤開始は入院中か退  
院後か、持効性抗精神病薬注射剤を開始しな  
かった症例についてその理由は患者の拒否か

7) 入院時の臨床全般印象度・疾病重症度  
(CGI-S)、退院時 (退院していない場合 1 年  
後) の臨床全般印象度・疾病改善度 (CGI-I)

8) 陽性症状陰性症状評価尺度 8 項目  
(PANSS-8)：入院時および退院時 (退院して  
いない場合 1 年後)

9) 入院期間、再入院の有無、退院から再入院  
までの期間、再入院前 1 ヶ月間の怠薬の有無、  
追跡期間中の医療中断・死亡

(8) 目標症例数とその設定根拠

1000 例以上を目標とする。その設定根拠は次の通りである。同じ病院群で行った 2017 年から 2018 年のオプトアウトによる観察研究では、患者登録期間 9 ヶ月で 1543 例を登録できた。本研究の登録期間は 7 ヶ月であるため、1000 例が達成可能と見込まれる。

#### (9) 統計解析方法

主要評価項目は再入院、治療失敗（再入院・医療中断・自殺・死亡）で、持効性抗精神病薬注射を用いる患者とそうでない患者などいくつかの治療法を COX 比例ハザードモデルを用いて解析する。

#### (10) 倫理的配慮

研究のための介入はない日常臨床の範囲であるためオプトアウトにて実施しているが、研究について拒否機会を設けた情報公開を行っている。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。得られた情報は各参加施設の個人情報管理者等によって、個人情報とは関係ない研究用 ID を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮している。

### C. 研究結果/進捗

7 ヶ月間の登録期間に 1019 例を登録でき、順調な進捗状況にある。登録症例の入院時のデモグラフィおよび臨床的特徴は次のとおりである。

年齢：平均 47.5 歳 (SD14.8)

性別：男性 46%、女性 54%

入院時入院形態：措置 7.6%、緊急措置 2.0%、応急 1.6%、医療保護 68.1%、任意 20.8%

診断 (DSM5, 退院時および入院時暫定とも含む): 統合失調症 89.9%、統合失調症様障害 0.4%、短期精神病性障害 2.7%、統合失調感情障害双極型 2.6%、同抑うつ型 0.8%、統合失調症型パーソナリティ障害 0.1%、妄想性障害 2.5%

依存物質：アルコール 2.4%、覚醒剤 0.5%、向精神薬 0.3%、麻薬 0.2%、大麻 0.2%、危険ドラッグ 0.2%、有機溶剤 0.1%、市販薬 0.1%、その他 2.7%、無し 92.4%、不明 0.9%

発症からの年数：1 年未満 11.9%、1 年以上 3 年未満 4.6%、3 年以上 82.6%、不明 0.9%

今回より前の入院回数：0 回 24.9%、1 回 14.2%、2 回以上 59.9%、不明 1.0%

入院前の抗精神病薬持効性注射剤治療の有無：有り 14.5%、無し 84.6%、不明 0.9%

入院前の CLZ 治療の有無：有り 2.1%、無し 97.1%、不明 0.9%

入院時服薬状況：未治療 13.4%、怠薬 49.0%、服薬遵守 36.3%、不明 1.3%

入院時 CGI-S：平均 4.75 (SD1.15)

入院時の PANSS-8 計：平均 28.8 (SD10.5)

抗精神病薬 1 剤目：リスペリドン 23.0%、パリエリドン 17.3%、オランザピン 16.2%、アリピプラゾール 11.6%、ブレクスピプラゾール 11.5%、ブロナンセリン 6.4%、クエチアピン 3.6%、ハロペリドール 3.0%、アセナピン 1.0%、レボメプロマジン 1.0%、他 5.5%

2020 年 3 月末日時点までに抗精神病薬持効性注射剤を開始した症例は 181 例 (17.8%、暫定)

であった。このうち 174 例 (17.1%) は入院から 3 ヶ月以内に開始されていた。経過観察中に開始する症例があるため、抗精神病薬持効性注射剤の開始症例はさらに増加する見込みである。

#### D. 考察

登録症例のデモグラフィと臨床的特徴は、2017 年 9 月から 1 年間ほぼ同じ精神科救急医療機関で救急入院する患者を対象に実施した JAST Study Group の観察研究と一致する<sup>3</sup>。ただし、1 剤目に選択した抗精神病薬の種類別頻度はやや変化を見せている。リスペリドンの首位は変わらないがその頻度が減り (30.0%から 23.0%へ)、代わりにパリペリドンが伸びて第 2 位になっている (8.4%から 17.3%へ)。一方、第 2 位だったアリピプラゾールが減り (18.7%から 11.6%へ)、ブレクスピプラゾールが増えている (圏外から 11.5%へ)。オランザピンは前回同様に第 3 位で大きな変化はない (18.1%から 16.2%へ)。また、持効性抗精神病薬注射剤を入院から 3 ヶ月以内に開始症例について、前回 0.02%と極めて少なかったが、今回は 2020 年 3 月時点で既に 17.1%に達している。2 年前の結果からこれほど変化したことは、タイミング的に、抗精神病薬持効性注射剤が再入院や治療失敗を指標にしたアウトカムにおいてクロザピン以外の抗精神病薬単剤内服に優れたという大規模実臨床データベース解析の影響と考えられる<sup>1</sup>。

本研究によって、第 2 世代抗精神病薬持効性注射剤の導入のタイミングおよびそれを見越した新規の抗精神病薬の精神科救急・急性期医療の現場における使用法が明らかになれば、それ

を根拠に治療側も患者側も入院時の抗精神病薬を選択することができ、さらに、入院中から安心して抗精神病薬持効性注射剤に移行することができる。これは、再入院率を下げるという明確なアウトカムにつながる。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、すなわち 2021 年度版として公開する予定である。

また、令和 2 年度診療報酬改定で、精神科救急入院料、精神科急性期治療病棟入院料及び精神科救急・合併症入院料の除外薬剤・注射薬として「持続性抗精神病注射薬剤 (投与開始日から 60 日以内に投与された場合に限る)」が加わったが、本研究において例えば救急入院中に持続性抗精神病注射薬剤に切り替えると 1 年以内の再入院率が低いといった結果が出れば、さらにこの流れを加速することになるであろう。

#### E. 結論

本年度登録した患者を 1 年間追跡して集積データを解析し、精神科救急医療ガイドラインの薬物療法の部の改訂版の作成を目指す。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 八田耕太郎: 日本精神科救急学会における精神症状への薬物療法ガイドライン. 精神科救急 22: 36-37, 2019

## 2. 学会発表

1) Kotaro Hatta, Hana Hasegawa, Atsushi Imai, Yasuhiko Sudo, Fumiyoshi Morikawa, Shigemasa Katayama, Haruo Watanabe, Takuya Ishizuka, Mitsuru Nakamura, Fuminari Misawa, Kiyoshi Fujita, Shigeru Ozaki, Kentaro Umeda, Hiroyuki Nakamura, Yutaka Sawa, Naoya Sugiyama; for the JAST study group. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy and polytherapy in 1543 patients with acute-phase schizophrenia. 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), Fukuoka, Oct. 11-13, 2019

2) 八田耕太郎：シンポジウム 3, 薬物療法・心理社会的療法からのアプローチ：薬物療法. 第 27 回日本精神科救急学会学術総会, 仙台, 2019.10.18-19

antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2017;74(7):686-693.

2. Hatta K. Practical pharmacotherapy for acute schizophrenia patients. Psychiatry Clin Neurosci 2015;69(11):674-685.

3. Hatta K, Hasegawa H, Imai A et al. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy and polytherapy in 1543 patients with acute-phase schizophrenia. Asian J Psychiatry 2019;40:82-87.

4. 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

## 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

## 文献

1. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M et al. Real-world effectiveness of