

## 統合失調症の共変量としての増悪因子に関する解析

江口, 里加

<https://hdl.handle.net/2324/2236169>

---

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (臨床薬学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

博士論文

統合失調症の共変量としての増悪因子に関する解析

2019 年

九州大学大学院 薬学府 臨床薬学専攻

薬物動態学分野

江口 里加

目次	
略語.....	2
序論.....	4
第 1 章 微小粒子状物質と統合失調症の重症度との関連	
1. 背景・目的.....	8
2. 方法.....	10
3. 結果.....	14
4. 考察.....	23
第 2 章 隔離あるいは隔離拘束が急性期統合失調症患者の精神症状に及ぼす影響の評価	
1. 背景・目的.....	29
2. 方法.....	31
3. 結果.....	36
4. 考察.....	46
総括.....	49
引用文献.....	51
Appendices .....	64
謝辞.....	83

## 略語

BBB	blood-brain barrier	血液脳関門
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	簡易精神症状評価尺度
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
CO	monoxide	一酸化炭素
CGI-S	Clinical Global Impression Scale	臨床全般印象度尺度
DPC	Diagnostic Procedure Combination Program	包括医療費支払制度
GAF	Global Assessment Function	機能の全体的評定
ICD	International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems	国際疾病分類
NO <sub>2</sub>	nitrogen dioxide	二酸化窒素
OR	odds ration	オッズ比
O <sub>x</sub>	oxidants	酸化物
O <sub>3</sub>	ozone	オゾン
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
PM	particulate matter	粒子状物質
PM <sub>2.5</sub>	particulate matter less than 2.5 μm in diameter	微小粒子状物質
SE	standard error	標準誤差
SD	standard deviation	標準偏差
SES	socioeconomic status	社会経済的地位
SO <sub>2</sub>	sulfur dioxide	二酸化硫黄

S/R	seclusion and/or restraint	隔離・拘束
VIF	variance inflation factor	分散拡大係数

## 序論

統合失調症は、社会的、情動的、洞察、および認知領域にわたり機能の低下を引き起こす神経発達症候群である<sup>1)</sup>。その主な特徴は、陽性症状（妄想、幻覚）、陰性症状（意欲の欠如、思考の貧困、引きこもり）、認知力の障害である<sup>2)</sup>。世界的には統合失調症の罹患者は 21,000,000 人といわれ、そのうち 50% 以上は適切な治療を受けておらず 90% は中・低所得国に居住している<sup>3)</sup>。わが国では、推定 773,000 名の患者が受療しており、その数は 2008 年までは徐々に上昇したのち一定数を保っている<sup>4)</sup>。

統合失調症の病因は多因子的であり、遺伝的、環境的、および成長過程といった多岐にわたる危険因子が双方向に関連しあっており<sup>1)</sup>、統合失調症の双子の研究のメタアナリシスでは、高い遺伝性に加えて共通の環境因子が統合失調症の発症に影響している可能性が示唆されている<sup>5)</sup>。それらの危険因子は、家庭不和、栄養不足、児童虐待、社会経済的地位、移住、都会での成育歴などである<sup>1,2,6)</sup>。また、思春期の大麻使用、頭部外傷、てんかん、自己免疫疾患、および重症感染症なども統合失調症の発症との関連性が報告されている<sup>2)</sup>。

統合失調症は、慢性的疾患で生活の全ての面に影響を及ぼすことから、いかに寛解状態を維持し Quality of life (QOL) を確保するかが治療の目的となる。再燃・急性増悪を繰り返すことは、患者の社会生活機能レベルと QOL の低下を招くことにつながる<sup>7)</sup>。再燃・急性増悪による入退院が増加したり、社会生活機能レベルの低下により医療や介護サービスの利用が増加したりすることは、医療経済の視点から見て社会的損失となりかねない。また、精神保健医療福祉の改革ビジョン<sup>8)</sup>においても、「入院医療中心から地域生活支援中心へ」と示されており、政策面から見ても寛解状態を維持し社会復帰することは重要であると考えられる。そのため急性期症状から回復した後は、ストレスを軽減し再発の可能性を最小限にとどめるサポート、社会生活への順応強化、症状悪化を避けるための薬物療法が中心となり、再燃・急性増悪を招かないことに重きが置かれる。再燃・急性増悪の主な原因として、服薬アドヒアランスの欠如、薬物乱用、およびストレスの大きなライフイベントが

挙げられるが、自然経過の中で再燃・急性増悪を来すことも珍しくない<sup>7)</sup>。自然経過の中でどのような要因が再燃・急性増悪を来すかについて、ガイドライン等に明記されるような確固たる知見はみられないが、再入院あるいは退院が長期化する予測因子に関する研究は多くみられる。男性<sup>9-11)</sup>、独居老人<sup>12)</sup>、退院時の機能の全体的評定 (Global Assessment Function, GAF) が低いこと<sup>13)</sup>、罹病期間<sup>13)</sup>、入院回数<sup>13-15)</sup>、精神症状の重症度<sup>11)</sup>、妄想型精神病の診断<sup>11)</sup>、不安定な精神症状<sup>16,17)</sup>、陰性症状の存在<sup>16,17)</sup>、自傷のおそれ<sup>18)</sup>、敵意・興奮・猜疑心の存在<sup>19)</sup>、病識の欠如<sup>18, 20-21)</sup>、家族・友人などの社会的な連携が乏しいこと<sup>16,17)</sup>、片親家庭、非雇用率、過密な住環境<sup>12)</sup>、清潔を保つことの問題<sup>16,17)</sup>などが報告されている。

本研究では「統合失調症の共変量としての増悪因子の解析」と題し、日常生活と入院治療中という異なる治療状況下における、統合失調症の症状の増悪に関連する特定の要因について検討を試みた。再入院や入院の長期化の予測因子として、住環境や清潔問題などの環境因子が挙げられることに着想を得て系統的な探索を進め、その中で近年、気候変動や大気汚染と統合失調症との関連性に関する報告が増加してきていることが認められた。特に、一般にも広く認知されるようになってきた微小粒子状物質 (particulate matter less than 2.5  $\mu\text{m}$  in diameter, PM<sub>2.5</sub>) による健康被害が、精神症状にも見られるという知見が散見されたことから、第 1 章では大気中の PM<sub>2.5</sub> の濃度と入院直前の精神症状の重症度との関連性を検討した。また、入院治療が長期化する予測因子として、入院中の自傷のおそれや敵意・興奮・猜疑心の存在が挙げられており、他方で不安定な精神症状や陰性症状の存在という相反する症状の研究報告が見られる。自傷や興奮に伴う行動から患者自身や医療スタッフの安全を守るために行われる隔離・拘束は、入院中の患者の精神症状に何らかの影響を及ぼす可能性があるかと推察されるため、第 2 章では入院中に行われた隔離・拘束と退院時の重症度変化との関連性を多面的に検討した。

本学位請求論文に関わる刊行済論文は、The relationship between fine particulate

matter (PM2.5) and schizophrenia severity. Rika Eguchi · Daisuke Onozuka · Kouji Ikeda · Kenji Kuroda · Ichiro Ieiri · Akihito Hagihara, The International Journal of Psychiatry in Medicine (2108) 91: 613-622. および、Psychological assessment of acute schizophrenia patients who experienced seclusion either alone or in combination with restraint. Rika Eguchi · Daisuke Onozuka · Kouji Ikeda · Kenji Kuroda · Ichiro Ieiri · Akihito Hagihara, International Archives of Occupational and Environmental Health (2017) 0(0): 1-18. である。

## 第 1 章

微小粒子状物質と統合失調症の重症度との関連

## 1. 背景・目的

統合失調症は精神的機能低下を引き起こす疾患で、その病因が多因子的であることから、発症の危険因子に関する研究は様々な視点から行われ、かつ明らかになっている知見は膨大である。遺伝的、環境的、および成長過程といった多岐にわたる危険因子が双方向に関連しあっているとされる<sup>1)</sup>。統合失調症の双子の研究のメタアナリシスでは、高い遺伝性に加えて共通の環境因子が統合失調症の発症に影響している可能性が示唆されている<sup>5)</sup>。それらの危険因子は、家庭不和、栄養不足、児童虐待、社会経済的地位、移住、都会での成育歴などである<sup>1,2,6)</sup>。また、思春期の大麻使用、頭部外傷、てんかん、自己免疫疾患、および重症感染症なども統合失調症の発症との関連性が報告されている<sup>2)</sup>。

近年、統合失調症と気候変動や大気汚染との関連性が注目されてきている。気温と統合失調症の関連性は、様々な地域において検討されている。例えば、気温の日内変動は統合失調症による救急受診の頻度や入院数の増加をもたらすこと<sup>22-25)</sup>や、ラグ効果が存在すること<sup>26-28)</sup>が報告されている。病棟の気温と陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) スコア上昇との相関も報告されている<sup>29)</sup>。ほかには粒子状物質 (particulate matter, PM) はアルツハイマー様病理<sup>30)</sup>、うつ病性障害<sup>31,32)</sup>、自殺企図<sup>33)</sup>、自殺<sup>34)</sup>、認知力低下<sup>35)</sup>、自閉症<sup>36)</sup>、精神疾患<sup>37)</sup>、統合失調症<sup>38)</sup>などのリスク増加と関連があることが示されている。しかしながらこれまで、微小粒子状物質 (particulate matter less than 2.5 μm in diameter, PM<sub>2.5</sub>) と統合失調症の重症度との関連性を検討した研究はみられない。

そこで今回、PM<sub>2.5</sub> の濃度の上昇が統合失調症の増悪因子のひとつになりえるとの仮説を立て、PM<sub>2.5</sub> 濃度に焦点をあて入院直前の統合失調症の重症度との関連性を検討することとした。PM<sub>2.5</sub> 濃度以外の大気汚染物質や気象データ、患者要因はこれまでに行われた研究に従い共変量に含めることとした。また、先行知見を踏まえ、PM<sub>2.5</sub> の濃

度の遅延効果も共変量とした。PM<sub>2.5</sub> の濃度と統合失調症の重症度との関連をラグ効果を考慮して検討するのは、我々が知る限り初めての試みである。

## 2. 方法

### 2.1 対象

2013年2月1日から2016年4月30日の期間に大阪府堺市の総合精神病院に入院し、国際疾病分類第10版（International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, ICD-10）に基づいて、統合失調症（F20.0-F20.9）と診断された20歳以上の患者を対象とした。

本研究は、上記病院の臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。

### 2.2 大気汚染物質および気象データ

PM<sub>2.5</sub>、二酸化窒素（nitrogen dioxide, NO<sub>2</sub>）、二酸化硫黄（sulfur dioxide, SO<sub>2</sub>）酸化物（oxidants, O<sub>x</sub>）、一酸化炭素（monoxide, CO）、外気温、相対湿度データは大阪府堺市の15の測定局で測定された値を使用した。それぞれの測定局で1~24時にわたり1時間ごとに測定された24点の平均値を算出し、PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、O<sub>x</sub>、CO、外気温、相対湿度データの日平均値とした。堺市の大気汚染物質および気象データの日平均値は、すべての測定局についてそれぞれの日平均値を中心化<sup>39)</sup>し、15測定局の日平均値を平均して求めた。中心化の方法は以下の通りである。まず欠損のない大気汚染物質および気象の日平均データを各々の測定局ごとに中心化した [i.e.,  $i$  測定局の  $j$  日目の濃度 ( $X_{ij}$ ) からその測定局の年平均 ( $X_i$ ) を引く]。各々の測定局から得られた中心化した値を、すべての測定局の年平均値 ( $X$ ) に加え  $X'_{ij} = (X_{ij} - X_i + X)$  を計算した。すべての測定局の  $X'_{ij}$  の平均をとり、個々の物質の日平均濃度として解析に使用した<sup>39)</sup>。

### 2.3 アウトカム

簡易精神症状評価尺度（Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS）は、特に統合失調

症患者における陽性症状、陰性症状および情動症状を評価するのに用いられる<sup>40)</sup>。  
BPRS は 18 項目から成り、各項目の重症度は 1~7 の 7 段階で評価される。1 は「症状なし」、7 は「最重度」である。合計スコアは 18~126 で、126 が最も悪い状態である。近年、BPRS スコアが持つ意味を実臨床で使用可能なものとするため、臨床全般印象度尺度 (Clinical Global Impression Scale, CGI-S) とリンクさせる試みが行われている。CGI-S は 7 段階で評価される。Leucht は、これら 2 つの尺度の関係を次のように報告している。CGI-S 3 である「軽度の精神疾患 (mildly-ill)」は BPRS 25 (退院時)、CGI-S 4 である「中等度の精神疾患 (moderately-ill)」は BPRS 33 (ベースライン) および BPRS 35 (退院時)、CGI-S 5 である「顕著な精神疾患 (markedly-ill)」は BPRS 50 (ベースラインおよび退院時)、CGI-S 6 である「重度の精神疾患 (severely-ill)」は BPRS 70 (ベースラインおよび退院時) に相当する<sup>41)</sup>。この中で、ベースラインおよび退院時どちらとも共通であったのは BPRS 50 と CGI-S 5 であった。またこの研究の対象は主に「顕著な精神疾患 (markedly-ill)」患者であった<sup>41)</sup>。BPRS スコアによる重症度定義は未だ普遍的定義ではないこと、および、Leucht の研究結果の 2 点を踏まえ、本研究対象を 2 群に分ける閾値として BPRS 50 を使用した。BPRS  $\geq$  50 を「顕著な精神疾患 (markedly-ill)」、BPRS < 50 を「顕著な精神疾患ではない (not markedly-ill)」とした。BPRS を用いた重症度評価は主治医が入院時に行った。

## 2.4 解析

PM<sub>2.5</sub> 濃度と統合失調症患者の BPRS スコアとの関連を推察するために多変量ロジスティック回帰分析を用いた。従属変数の 1 を「顕著な精神疾患 (markedly-ill)」(BPRS スコア  $\geq$  50)、0 を「顕著な精神疾患ではない (not markedly-ill)」(BPRS スコア < 50) とした。PM<sub>2.5</sub> はすべての範囲において 1 単位変化が統合失調症の重

症度に同程度の影響を及ぼす<sup>42)</sup>と仮定し、ロジスティック回帰分析の中に PM<sub>2.5</sub> の濃度を連続変数として投入した。気温、相対湿度、SO<sub>2</sub>、O<sub>x</sub>、CO 濃度を環境の共変量とした。多くの研究は共変量として複数の大気汚染物質を投入することを推奨しているが、NO<sub>2</sub> が PM<sub>2.5</sub> と強い相関を示していたことから、NO<sub>2</sub> を除外することとした。これまでの知見から、CO は NO<sub>2</sub> と異なり統合失調症に大きな影響を及ぼすことが明らかとなっている<sup>43)</sup>。また、SO<sub>2</sub> は精神症状の発症増加<sup>23)</sup>や、精神疾患による入院数の増加<sup>44)</sup>と関連があることが報告されている。したがって、最終的に SO<sub>2</sub>、O<sub>x</sub>、CO、外気温、相対湿度を共変量とした。多重共線性は、分散拡大係数 (variance inflation factor, VIF) を用いて評価した。本解析の VIF 最大値は、PM<sub>2.5</sub> と SO<sub>2</sub> 間の相関係数 0.73 を用いて算出すると 2.14 [VIF = 1 / (1-0.73<sup>2</sup>)]<sup>45)</sup> で、明らかな多重共線性はないことが示された<sup>45)</sup>。年齢、性別、入院季節 (春、夏、秋、冬)、入院時間 (平日、休日または夜間)、公的扶助需給の有無は、患者側の共変量としてモデルに投入した。入院季節は Zhao らに従い、3-5 月、6-8 月、9-11 月、12-2 月をそれぞれ春、夏、秋、冬とした。世帯収入は、社会経済的地位 (socioeconomic status, SES) の主要な指標のひとつとされる<sup>46,47)</sup>。我が国の公的扶助システムは最低限度の生活を保障するために、経済的弱者に対し日常生活に必要な費用、医療・介護サービスの費用、出産費用、葬祭費用、アパート等の家賃、義務教育を受けるために必要な学用品費、就労に必要な技能の習得等にかかる費用が支払われる<sup>48)</sup>。したがって、今回は公的扶助需給の有無を SES の指標として用いた。入院形態の情報 (i.e., 緊急か予定入院) は入手できなかったため、入院曜日と時間 (平日かつ日中、休日または夜間) を代替変数として用いた。統合失調症に対する PM<sub>2.5</sub> の遅延効果<sup>49-54)</sup>を捉えるため、0~7 日のラグ期間を考慮した。PM<sub>2.5</sub> のそれぞれのラグ日数の項を線形回帰モデルに投入することにより、ラグ効果を検討した。また、性別と年齢の影響を評価するため、性別と年齢 (20-64 歳、≥ 65 歳) で層別化し解析を行った。

全ての解析には JMP® Pro (ver. 11.0.0; SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用し、統計的有意差は  $p < 0.05$  を用いた。作図には R software package (ver.3.3.2; R Foundation for Statistical computing, Vienna, Austria) を使用した。

### 3. 結果

#### 3.1 基本統計量

対象は、2013年2月1日から2016年4月30日の間に入院した4678名のうち、1193名の統合失調症の患者であった。Table 1-1と1-2は患者と大気汚染物質の共変量の記述統計を示している。「顕著な精神疾患」は683名、「顕著な精神疾患ではない」は510名であった。両群間に有意な差がみられたのは、BPRSスコアの平均[66.4 ± 13.8と38.7 ± 7.1]と公的扶助需給の有無(25.2%と33.3%)であった。患者は女性のほうがわずかに多く(n = 662, 55.5%)、20-64歳の患者(n = 1037, 86.9%)が大勢を占めていた。冬の入院数が他の季節より少なかった。これは、研究の対象期間が1年を通して行われなかった年があったことによる。PM<sub>2.5</sub>の日平均濃度は、環境基準で定められている上限値<sup>55)</sup>の70 μm/m<sup>3</sup>以下であった。大気汚染物質および気象データの変数間の相関係数はTable 1-3に示している。PM<sub>2.5</sub>と他の大気汚染物質との間には正の相関がみられ、また気象データとの間には有意な相関が見られた。

**Table 1-1.** 対象患者の基本統計量.

	全体群		顕著な精神疾患群		顕著な精神疾患 ではない群	
	n = 1193		n = 683		n = 510	
	mean/n	SD/%	mean/n	SD/%	mean/n	SD/%
PM <sub>2.5</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	16.9	9.2	16.9	9.1	17.0	9.3
年齢 (才)	45.1	14.7	45.1	14.4	45.0	15.2
男性	531	44.5	302	44.2	229	44.9
女性	662	55.5	381	55.8	281	55.1
20-64 歳	1037	86.9	591	86.5	446	87.5
65 歳以上	156	13.1	92	13.5	64	12.5
季節ごとの入院数						
春 (3-5 月)	334	28.0	189	27.7	145	28.4
夏 (6-8 月)	314	26.3	191	28.0	123	24.1
秋 (9-11 月)	281	23.6	154	22.6	127	24.9
冬 (12-2 月)	264	22.1	149	21.8	115	22.6
年ごとの入院数						
2013	489	41.0	268	39.2	221	43.3
2014	372	31.2	212	31.0	160	31.4
2015	288	24.1	173	25.3	115	22.6
2016	44	3.7	30	4.4	14	2.8
公的扶助需給の有無						
あり	342	28.7	172	25.2	170	33.3
なし	851	71.3	511	74.8	340	66.7
休日または夜間の入院						
はい	464	38.9	280	41.0	184	36.1
いいえ	729	61.1	403	59.0	326	63.9
入院時の BPRS スコア	54.5	17.8	66.4	13.8	38.7	7.1

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

SD: Standard Deviation

**Table 1-2.** 堺市における 0-7 日間累積の大気汚染物質濃度および気象データの日平均値 (2013-2016).

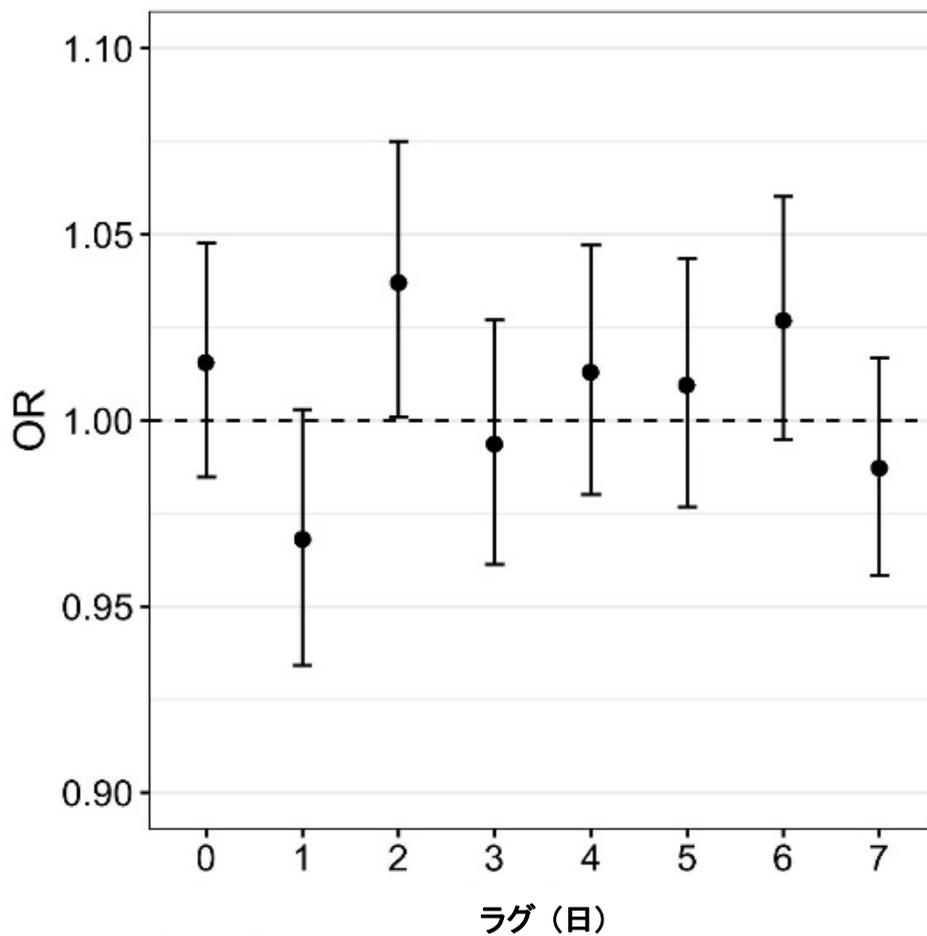
	mean	SD	min	25th	50th	75th	max
PM <sub>2.5</sub> (μg/m <sup>3</sup> )	16.1	5.6	5.1	12.2	15.1	19.2	38.8
SO <sub>2</sub> (ppb)	5.8	1.7	2.7	4.6	5.5	6.9	12.3
O <sub>x</sub> (ppb)	30.4	8.5	10.8	23.6	30.5	36.6	55.0
CO (0.1ppm)	3.9	0.8	1.6	3.5	3.9	4.4	6.6
気温 (°C)	16.1	7.9	2.8	8.7	16.0	23.1	31.0
相対湿度 (%)	68.9	6.9	46.5	64.4	68.8	73.3	89.4

**Table 1-3.** 大気汚染物質および気象データ間のスピアマン順位相関係数 (2013-2016).

	PM <sub>2.5</sub>	SO <sub>2</sub>	O <sub>x</sub>	CO	気温	相対湿度
PM <sub>2.5</sub>	1					
SO <sub>2</sub>	0.73	1				
O <sub>x</sub>	0.21	0.48	1			
CO	0.57	0.20	-0.24	1		
気温	0.12	0.42	0.22	-0.31	1	
相対湿度	-0.13	-0.28	-0.47	0.04	0.20	1

### 3.2 PM<sub>2.5</sub> 濃度と入院時の精神症状

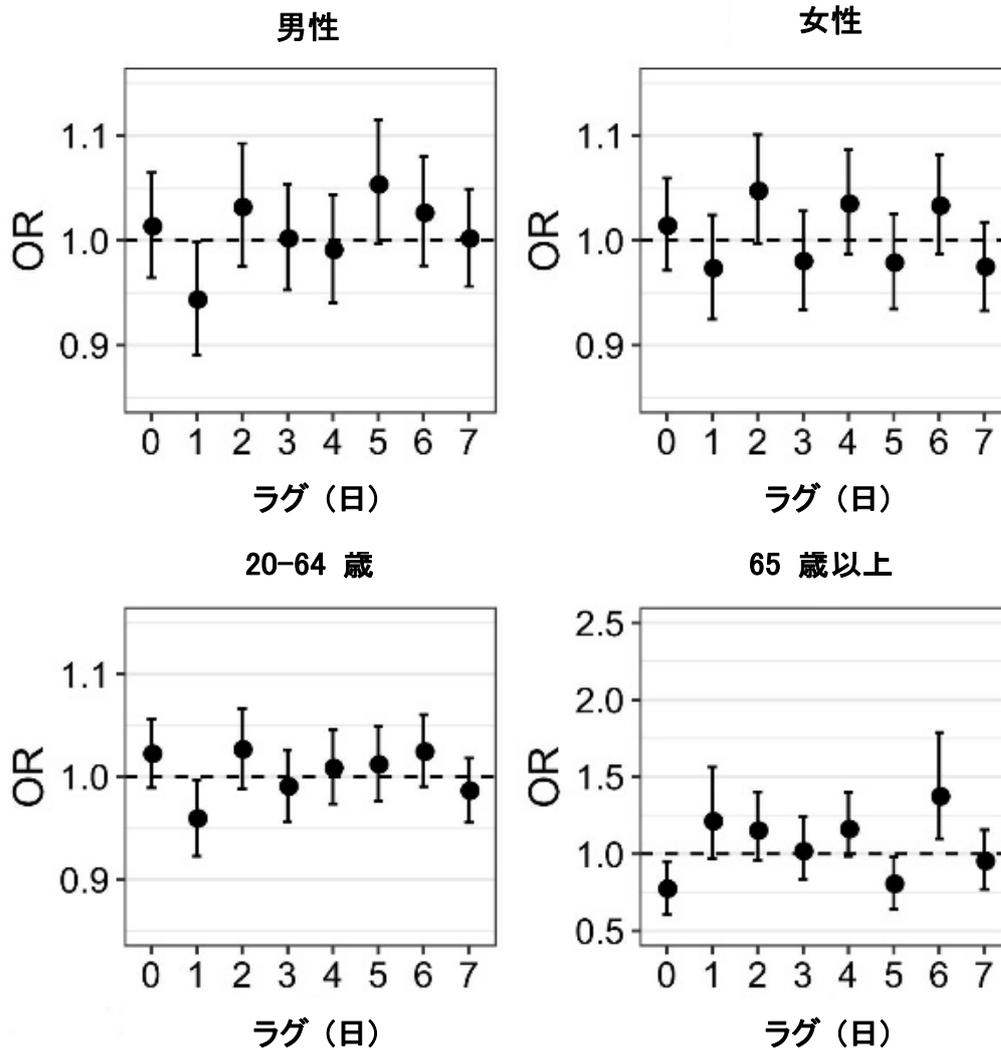
Figure 1-1 は PM<sub>2.5</sub> 濃度と入院時の精神症状との関係を表した図である。PM<sub>2.5</sub> 濃度の効果はラグ 2 日目に有意差がみられた。Figure 1-2 は性別と年齢とで層別化し同様の解析結果を示した図である。性差はみられなかったが、65 歳以上の群では、有意差が見られた。PM<sub>2.5</sub> 濃度の影響は 65 歳以上の群のラグ 6 日目において有意差がみられた。



**Figure 1-1.** 多変量ロジスティック回帰分析による統合失調症の重症度と PM<sub>2.5</sub> 濃度が 1 µg/m<sup>3</sup> 上昇した時のオッズ比。

入院当該日の PM<sub>2.5</sub> の濃度から 1 日ずつ 7 日前までさかのぼった PM<sub>2.5</sub> の濃度データを入力し、それぞれのラグ日数の項 (0-7 日まで) と統合失調症の重症度との関連を検討。モデルはその他の大気汚染物質および気象データ、患者データを用いた完全調整モデルに基づく。

OR: Odds ratio



**Figure 1-2.** 年齢と性別に基づいた層別化後の、それぞれの群における多変量ロジスティック回帰分析による統合失調症の重症度と PM<sub>2.5</sub> 濃度が 1 μg/m<sup>3</sup> 上昇した時のオッズ比。

入院当該日の PM<sub>2.5</sub> の濃度から 1 日ずつ 7 日前までさかのぼった PM<sub>2.5</sub> の濃度データを入手し、それぞれのラグ日数の項 (0-7 日まで) と統合失調症の重症度との関連を検討。モデルはその他の大気汚染物質および気象データ、患者データを用いた完全調整モデルに基づく。年齢による層別化の際は、年齢を、性別による層別化の際は、性別の変数はモデルから除外。

### 3.3 PM<sub>2.5</sub> 濃度の累積ラグと精神症状

Table 1-4 は PM<sub>2.5</sub> 濃度と精神症状の重症度との関係を示した表である。入院時に BPRS  $\geq 50$  となる オッズ [odds ratio, OR (fully adjusted model)] は、全体群では 1.05 [95% confidence interval (CI) 1.00-1.10] であった。65 歳以上の群では、PM<sub>2.5</sub> 濃度の累積ラグ (0-7 日間) に明らかな有意差がみられた (OR 1.19; 95%CI 1.04-1.38)。

BPRS スコアによる重症度定義は未だ普遍的ではないため、感度分析として、BPRS の二値分類のカットオフ値を 40 から 49 まで 1 スコアずつ変化させ同様の分析を行った。その結果、BPRS  $\geq 46$  において同様の結果が得られ、二値分類のカットオフ値の変化は、重症の統合失調症 (BPRS  $\geq 46$ ) にほとんど影響を与えなかった (Table 1-5)。さらに追加の解析として、BPRS スコアを 3 階級 (< 46, 46-49, > 49) に分け順序ロジスティック回帰分析を用い、PM<sub>2.5</sub> 濃度と精神症状の重症度との関係を検討した。異なるモデルの選択でも、得られた結果への影響はみられなかった (Table 1-6)。このことから、我々の今回の結果の堅牢性が示唆された。

**Table 1-4.** 多変量ロジスティック回帰分析を用いた統合失調症の重症度 (BPRS  $\geq$  50) と 0-7 日の累積 PM<sub>2.5</sub> 濃度の粗オッズ比および調整済オッズ比の結果 (2013-2016).

	OR (粗)	95%CI	<i>p</i>	OR (調整済*)	95%CI	<i>p</i>	OR (完全調整済**)	95%CI	<i>p</i>
全体	1.01	0.99-1.03	0.604	1.01	0.98-1.03	0.603	<b>1.05</b>	<b>1.00-1.10</b>	<b>0.048</b>
性別									
男性	1.02	0.99-1.05	0.122	1.03	0.99-1.06	0.116	1.06	0.99-1.13	0.102
女性	0.99	0.96-1.02	0.415	0.99	0.96-1.02	0.436	1.03	0.97-1.10	0.296
年齢 (才)									
20-64 歳	1.00	0.98-1.02	0.907	1.00	0.98-1.03	0.897	1.03	0.98-1.08	0.226
65 歳以上	1.04	0.98-1.10	0.247	1.04	0.97-1.11	0.321	<b>1.19</b>	<b>1.04-1.38</b>	<b>0.013</b>

\* PM<sub>2.5</sub> の累積ラグ (0 ~ 7 日)、年齢、性別、入院季節、入院年、入院時間帯、公的扶助需給の有無で調整。性別あるいは年齢による層別化では、性別、年齢は除外。

\*\* PM<sub>2.5</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>x</sub>, CO, 気温、相対湿度の累積ラグ (0-7 日)、年齢、性別、入院季節、入院年、入院時間帯、公的扶助需給の有無で調整。性別あるいは年齢による層別化では、性別、年齢は除外。

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

**Table 1-5.** BPRS による二値分類のカットオフ値を 40 から 50 まで 1 ずつ変化させ、多変量ロジスティック回帰分析を用いた PM<sub>2.5</sub> 濃度の 0-7 日累積ラグと統合失調症の重症度との完全調整オッズ比の結果.

BPRS スコア	全体			男性			女性			20~64 歳			65 歳以上		
	OR	95%CI	<i>p</i>	OR	95%CI	<i>p</i>	OR	95%CI	<i>p</i>	OR	95%CI	<i>p</i>	OR	95%CI	<i>p</i>
≥ 40	1.02	0.96-1.08	0.504	1.09	1.01-1.18	0.030	0.95	0.87-1.03	0.214	1.02	0.96-1.08	0.532	1.05	0.87-1.26	0.627
≥ 41	1.02	0.97-1.08	0.434	1.08	1.00-1.17	0.038	0.96	0.89-1.04	0.337	1.02	0.96-1.08	0.549	1.09	0.91-1.30	0.349
≥ 42	1.02	0.97-1.08	0.431	1.07	1.00-1.16	0.065	0.97	0.90-1.05	0.471	1.01	0.96-1.07	0.603	1.11	0.93-1.34	0.251
≥ 43	1.03	0.98-1.08	0.238	1.09	1.01-1.17	0.018	0.97	0.90-1.05	0.461	1.02	0.97-1.08	0.414	1.13	0.95-1.34	0.170
≥ 44	1.04	0.99-1.09	0.140	1.08	1.01-1.16	0.032	1.00	0.93-1.07	0.957	1.03	0.98-1.08	0.286	1.11	0.95-1.31	0.177
≥ 45	1.04	0.99-1.09	0.131	1.07	1.00-1.15	0.046	1.00	0.94-1.07	0.936	1.02	0.97-1.08	0.353	1.15	0.99-1.35	0.068
≥ 46	<b>1.05</b>	<b>1.00-1.10</b>	<b>0.049</b>	1.06	0.99-1.14	0.079	1.02	0.96-1.10	0.479	1.03	0.98-1.08	0.230	<b>1.17</b>	<b>1.00-1.37</b>	<b>0.047</b>
≥ 47	<b>1.06</b>	<b>1.01-1.11</b>	<b>0.023</b>	1.06	0.99-1.14	0.074	1.05	0.98-1.12	0.183	1.04	0.99-1.09	0.132	<b>1.21</b>	<b>1.05-1.41</b>	<b>0.011</b>
≥ 48	<b>1.05</b>	<b>1.01-1.10</b>	<b>0.024</b>	1.07	1.00-1.14	0.064	1.04	0.97-1.11	0.237	1.04	0.99-1.09	0.146	<b>1.22</b>	<b>1.06-1.42</b>	<b>0.007</b>
≥ 49	<b>1.06</b>	<b>1.01-1.11</b>	<b>0.011</b>	1.07	1.00-1.14	0.055	1.05	0.99-1.12	0.130	1.04	0.99-1.09	0.104	<b>1.25</b>	<b>1.08-1.46</b>	<b>0.003</b>
≥ 50	<b>1.05</b>	<b>1.00-1.10</b>	<b>0.048</b>	1.06	0.99-1.13	0.102	1.03	0.97-1.10	0.296	1.03	0.98-1.08	0.226	<b>1.19</b>	<b>1.04-1.38</b>	<b>0.013</b>

PM<sub>2.5</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>x</sub>, CO, 気温、相対湿度の累積ラグ (0-7 日)、年齢、性別、入院季節、入院年、入院時間帯、公的扶助需給の有無で調整。性別あるいは年齢による層別化では、性別、年齢は除外。

**Table 1-6.** 順序ロジスティック回帰分析を用いた PM<sub>2.5</sub>濃度の 0-7 日累積ラグと統合失調症の重症度との完全調整済オッズ比.

	OR	95%CI	<i>p</i>
全体	<b>1.05</b>	<b>1.00-1.09</b>	<b>0.048</b>
年齢			
男性	1.06	0.99-1.13	0.076
女性	1.03	0.97-1.10	0.359
年齢 (才)			
20~64 歳	1.03	0.98-1.08	0.206
65 歳以上	<b>1.17</b>	<b>1.02-1.34</b>	<b>0.020</b>

PM<sub>2.5</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>x</sub>, CO, 気温、相対湿度の累積ラグ (0-7 日)、年齢、性別、入院季節、入院年、入院時間帯、公的扶助需給の有無で調整。性別あるいは年齢による層別化では、性別、年齢は除外。

#### 4. 考察

我々は PM<sub>2.5</sub> 濃度と統合失調症の精神症状との関連性を検討し、PM<sub>2.5</sub> 濃度は入院時の顕著な精神疾患（BPRS スコア  $\geq 50$ ）の発症リスクの上昇と関連することを明らかにした。ラグ 2 日目でその影響は有意であった。特に 65 歳以上において OR が有意に上昇した。これらのことから、PM<sub>2.5</sub> 濃度と統合失調症の増悪との間には有意な関係が存在することが示された。

今回 PM<sub>2.5</sub> 濃度と統合失調症患者の入院時の精神症状の重症度との関係を明らかにしたが、この結果はこれまでの知見を支持する結果であった。中国における研究で、PM<sub>10</sub> は統合失調症、双極性障害、躁うつ病といった精神障害（ICD-10, F00-F99）の発症リスクを増加させることが示されている<sup>37)</sup>。統合失調症による緊急入院率と PM<sub>2.5</sub> 濃度との関係を示した米国における研究<sup>38)</sup>とも一致している。ヒトおよび動物を対象とした研究で、脳は大気汚染物質の影響を受けやすいことがわかっている<sup>56)</sup>。PM が脳へ到達するには鼻腔あるいは気道を経由するルートがある。鼻腔から体内に入った PM は、嗅球に入り第五脳神経を経由し、脳に達する。一方、気道から血液循環に入った PM は血液脳関門（blood-brain barrier, BBB）を通過し脳に入る<sup>57)</sup>。これらの侵入経路に加え、PM<sub>2.5</sub> は BBB の完全性を破壊し、中枢神経系（central nervous system, CNS）へのアクセスを得ることが *in vitro* で示されている<sup>58)</sup>。脳に達した PM は、サイトカイン発現、酸化ストレス、ミクログリアの活性化を加速する仮説が提唱されている<sup>59)</sup>。統合失調症は免疫系の機能障害と関係があるとされており<sup>60)</sup>、詳しいメカニズムはまだ明らかとなっていないが、PM が統合失調症を増悪させた可能性が考えられる。

今回の研究で、ラグ 2 日目に有意差がみられた。これも、これまでの知見と一致している。中国での時系列分析において PM<sub>10</sub> の 2 日間の平均濃度の増加と精神疾患の罹患率の増加との関連が明らかになっている<sup>37)</sup>。そのほか、気温が高い時期のうつによる救急受診の相対リスク増加も PM<sub>2.5</sub> および PM<sub>10</sub> の増加と関連があり、そこには

それぞれ 1 日と 2 日のラグが存在することが報告された<sup>31)</sup>。これまでの疫学研究で考慮されているラグ期間は短いもの<sup>31, 34)</sup>から長いもの<sup>32)</sup>まで様々であるが、多くの研究は 7 日のラグ効果を検討している<sup>49-54)</sup>。したがってこれまでの研究にしたがって我々も 7 日間の PM<sub>2.5</sub> のラグ効果を考慮した。動物実験では、同じ暴露期間でも物質によって CNS に影響を与えるものとそうでないものがあり、相反する結果が報告されている。大気汚染物質による神経毒性の可能性は暴露物質特異的であり、また時間および用量依存的であることが推測されることから、更なる研究が必要とされている<sup>59)</sup>。それ故に、PM<sub>2.5</sub> の暴露期間と統合失調症の重症度との関係も今後さらなる検討が必要であると考えられる。

今回の研究で、年齢による層別化を実施し、65 歳以上の患者の OR が 6 日目に有意に増加していた。Tong ら<sup>37)</sup>によると、PM<sub>10</sub> と精神疾患の発症との有意な関連はみられなかったものの、65 歳以上では PM<sub>10</sub> レベルに応じてそのリスクが増加していた。我々の結果もこの研究の知見と一致していた。ほかにも疾患は異なるものの、韓国における高齢者を対象とした研究で、うつ症状の増悪と PM<sub>10</sub> との関連がみられたことが報告されている<sup>32)</sup>。年齢とともに PM の影響をより受けやすい可能性がある。年齢を重ねることは「炎症性老化」として知られる慢性的な炎症状態になることであり、「免疫老化」と呼ばれる免疫機能の劣化と強く結びついている<sup>61)</sup>。サイトカイン発現、酸化ストレス、ミクログリア活性の加速が脳の機能に影響を与えるという Block の仮説<sup>59)</sup>に基づくと、加齢による免疫機能の衰えの結果として統合失調症の症状が増悪したと考えることができるかもしれない。ところで、全体群ではラグ 2 日目に PM<sub>2.5</sub> 濃度と増悪との有意な関連がみられたが、65 歳以上では 6 日目のラグに有意な関連がみられた。これは、層別化に伴うサンプルサイズの減少が影響している可能性があると思われる。また、有意差は見られなかったものの全体群ではラグ 6 日目に、65 歳以上を除くすべての下位群ではラグ 2 日目と 6 日目に OR の増加傾向がみられた。

65 歳以上の OR は 7 日間にわたり変動がみられた (Figure 1-2)。考えられる可能な理由としては、若年者と高齢者とで  $PM_{2.5}$  への暴露のパターンが異なることである。一般的に、年齢が高くなると屋外で過ごす時間がより少なくなる。外気の大気汚染物質の濃度変化というより、屋外で過ごす時間変化が大気汚染物質への暴露の変動を引き起こした主な要因と思われる<sup>62)</sup>。他に考えられる要因は、個人の反応性の違いである。例えば、高齢者の血圧は  $PM_{2.5}$  に対する反応が鈍い傾向がみられ、ラグ 4 日目にやや低くなる結果が得られている<sup>49)</sup>。しかしながら、今回の得られた結果の詳細なメカニズムは不明なため、さらなる研究の必要性が示唆された。

$PM_{2.5}$  と統合失調症の重症度との関係について感度分析を行い、同様の結果が得られた (Table 1-5)。BPRS スコアを用いて統合失調症が重症か否かを定義するカットオフ値は普遍的ではなく、研究によって 35 以上を重症とするものから 45 をそれとするものまで様々である<sup>64)</sup>。Conley と Kelly は重症度指標の修正版を開発し、BPRS 合計スコア > 45 を重症とするのが実臨床を適切に反映していると提唱している<sup>65)</sup>。これらを考慮し感度分析を行った結果、BPRS > 45 から > 50 の範囲で一貫した結果が得られた。

本研究の実務的意義は、医療関係者や公衆衛生当局にとって  $PM_{2.5}$  と統合失調症増悪との関連性をよりよく理解することの重要性を示していることである。また、本研究は患者自身も特定の環境下にあるときは、統合失調症の症状が重症化するリスクにさらされていると認識すべきことを示している。 $PM_{2.5}$  の濃度によっては、屋外での激しい運動や外出を控えることが必要である。しかしながら、統合失調症の患者は大気汚染物質の情報へのアクセスが十分でなかったり、疾患特有の問題から理解力に欠けたりする可能性がある。このため継続的に受療している患者に対しては、医療関係者がこうした情報を適切に提供すべきであると考えられる。

加えて、 $PM_{2.5}$  濃度を減ずる手段も必要不可欠である。東アジアでは、PM は疾

病負荷要因の第 4 位に位置し、これは他のどの地域よりも高い位置づけである<sup>66)</sup>。  
各々の国で都市汚染を規定する対策が必要であるとともに、大気汚染について国境を越えた協力体制が必要である。

今回の研究にはいくつかの限界点がある。第 1 は、空間異質性が存在した可能性があることである。可能な限りその問題を排除するために、我々は中心化法を用いた。Sarnat らは PM<sub>2.5</sub> やオゾン (ozone, O<sub>3</sub>) のような二次汚染物質は比較的均質であるとしている<sup>67)</sup>。そのためこういった汚染物質の濃度は一時的な変化も含め、都市圏では比較的一定であると思われる<sup>67)</sup>。CO や NO<sub>2</sub> などの廃棄ガスといった汚染物質の濃度は空間異質性が生じているかもしれないが、20 マイル (約 32.19km) 以内に位置する都市圏のデータを使用する限りは、CO や NO<sub>2</sub> を含め測定局から対象までの距離は大きな意味を持たないことが報告されている<sup>67)</sup>。堺市はおよそ 150km<sup>2</sup> の面積で、前述の調査が行われた米国アトランタ市は 7,064 平方マイル (約 20,627km<sup>2</sup>) である。また本研究において最も離れた測定局間の距離は 17km 程度であった (Table 1-7)。そのため、仮にあったとしても、空間異質性は大きくはないと推察される。しかしながら、空間異質性の影響を考えた、より詳細な分析を行うことが適当であったかもしれない。第 2 は、必要な共変量をすべては考慮することができなかったことである。大気汚染物質や気象データ、患者要因の共変量は、先行知見に従い可能な限り解析に使用した。また、救急入院と SES の代替変数として、それぞれ入院時間と公的扶助の需給の有無を用いた。しかしながら、罹病期間、治療状況、喫煙、受動喫煙、学歴、職業、出生地といった共変量はデータの性質上考慮することができなかった。統合失調症は複雑で、異質な行動および認知症状を示し、遺伝的あるいは環境要因、あるいはそのどちらとも要因によって引き起される脳発達の崩壊に起因する<sup>2)</sup>とされている。統合失調症は、治療を継続していても自然経過の中で、再燃・急性増悪を来すことがあり、その因子は具体的には示されていない。それゆえ、今後の研究では、

上述の共変量や詳細なデータを用いて検討することが望ましい。第 3 に、個々の居住環境や状態を考慮することができなかつたことである。個人の PM<sub>2.5</sub> への実際の暴露量は、住居のタイプ、居住地（例えば、幹線道路沿いあるいは工場の近く）、屋外での活動時間、あるいは風向きなどによって異なるかもしれない。最後に、大気汚染と健康への影響との関連性を検討するにあたって、複数の都市のデータを集積した研究が多くみられるが、本結果は日本の一都市から得られた結果であることである<sup>31, 68-71</sup>。外的妥当性を高めるために複数の国と都市での更なる研究が望まれる。

**Table 1-7.** 2013~2016 の堺市の所在地別の測定局の PM<sub>2.5</sub> 濃度 (μg/m<sup>3</sup>).

測定局の所在地	1 日の平均濃度						
	mean	SD	min	25th	50th	75th	max
全測定局の平均	16.1	8.8	2.0	9.5	14.5	20.4	62.7
西区	16.4	9.0	2.5	9.5	14.9	20.8	55.0
堺区	19.2	10.0	2.7	11.3	17.2	25.0	55.4
南区	15.2	8.6	1.2	8.5	14.0	19.6	49.1
中央区	17.1	10.0	1.3	9.6	15.4	22.5	56.5
北区	13.4	7.2	1.7	7.9	10.9	18.5	39.0
美原区	15.8	7.0	3.5	10.7	13.8	20.6	41.8
東区	13.4	7.0	2.2	8.7	11.1	17.9	40.2

## 第 2 章

隔離あるいは隔離拘束が  
急性期統合失調症患者の精神症状に及ぼす影響の評価

## 1. 背景・目的

精神科救急医療において、医療スタッフは興奮・攻撃性を示す者への対応が日常的に求められる。非自発的な隔離、機械的拘束、および薬物投与を含む強制治療の目的は、衝撃的な経験や傷害から患者本人や医療スタッフの安全を守ることである<sup>72, 73)</sup>。しかしながら、そういった隔離・拘束 (seclusion and/or restraint, S/R) は患者とスタッフ双方の尊厳を守るものでなければならない<sup>73, 74)</sup>。世界各国で患者の尊厳、自尊心、患者医療者間の関係および自治権確保のために、隔離・拘束といった強制治療の最小化あるいは撲滅への取り組みがなされている<sup>73, 75, 76)</sup>。精神科救急医療における S/R の影響を評価した研究は多岐にわたる。負の側面として挙げられるのは、身体的な悪影響を与えかねないこと<sup>77)</sup>、患者医療者間の関係を乏しいものとしかねないこと<sup>78-80)</sup>、屈辱や孤独感あるいは恐怖といった否定的な感情を与え<sup>77)</sup>、その結果医療者に対する不信感や誤った罪悪感を抱かせかねないことなどである<sup>80)</sup>。こういったことから、S/R は臨床的な症状の改善をもたらさないとする先行研究がある<sup>77, 78, 81)</sup> 一方で、それらとは逆の結果をもたらすとの報告もある。本人や他者への安全確保という観点から、S/R が興奮、非協力的行為、および洞察力の欠如を軽減させる<sup>77)</sup>。Soininen らは、患者の生活の質を向上させることを明らかにしている<sup>82)</sup>。また、患者は強制入院を長期的には自発的に捉える傾向にあることも報告されている<sup>83)</sup>。これらのことを踏まえると、強制的な介入は患者の精神状態にとって諸刃の剣である。関連する研究は多岐にわたり、強制治療は正と負との両面性を持つようである。

世界各国における強制治療の施行量実態調査によると、国によって施行件数・時間には大きな開きがあるものの、実際に S/R が行われている<sup>84, 85)</sup>。強制治療が避けられないと判断するにあたっては、強制治療がもたらす両面性を考慮しなければならないが、患者の精神症状を客観的指標を用いて評価した研究は一報のみである<sup>77)</sup>。精神疾患の中でも特に、統合失調症は S/R が実施されやすい傾向にあるが<sup>84, 85)</sup>、統合失調症の患

者のみを対象として S/R の影響を客観的指標を用いて評価した研究はこれまでには見られない。そこで今回我々は、統合失調症の患者に限定し、S/R による精神症状の変化を客観的評価指標を用いて検討することとした。また、先行研究を踏まえ、S/R 以外の共変量が精神症状変化に影響を与えている可能性について、解析の中に共変量として投入し、探索的に検討することとした。

## 2. 方法

### 2.1 データ

本研究は、日本の中西部に位置し人口 1,764,000 を管轄する地域にある総合精神病院で収集されたデータを用いた。当該病院は 690 の病床数を持つ私立病院であり、168 の救急病床、111 の急性期治療病床、60 の療養病床、35 のメンタルケア病床、60 の認知症病床、25 の児童精神科病床、および 231 の一般病床で構成されている。

### 2.2 調査期間

データ収集期間は、2013 年 2 月 1 日から 2014 年 8 月 31 日であった。

### 2.3 対象

データは包括医療費支払制度 (Diagnostic Procedure Combination Program, DPC) の様式 1<sup>86)</sup> (Appendix 1) と国立精神・神経医療研究センターの行動制限等最適化データベース<sup>87)</sup> (Appendix 2) および診療録から入手し、上記の調査期間に、救急病棟および急性期治療病棟に入棟かつ退棟した 18 歳から 65 歳までの 1997 名の日本人患者のデータを抽出した。過去の通算入院回数を除いては、データの欠損はなかった。患者は、国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) に基づいて、統合失調症 (F20.0-F20.9) と診断されている。対象とした年齢および診断群分類は、the European Evaluation of Coercion in Psychiatry and Harmonization of Best Clinical Practice project<sup>88)</sup> に従った。修正型電気けいれん療法を受けた患者 (n = 6)、クロザピンによる治療を受けた患者 (n = 9) は、それぞれの治療法の有効性の程度<sup>89-91)</sup>を考慮し解析対象から除外した。また、サンプルサイズが小さいこと、および急性期の精神医療現場を対象としていることから、拘束のみの患者 (n = 3)、無断離院の患者 (n = 30)、および在院日数が大幅に長い患者 (n = 9) も除外することとした (Figure 2-1)。

本研究は、データ収集を行った病院の臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。

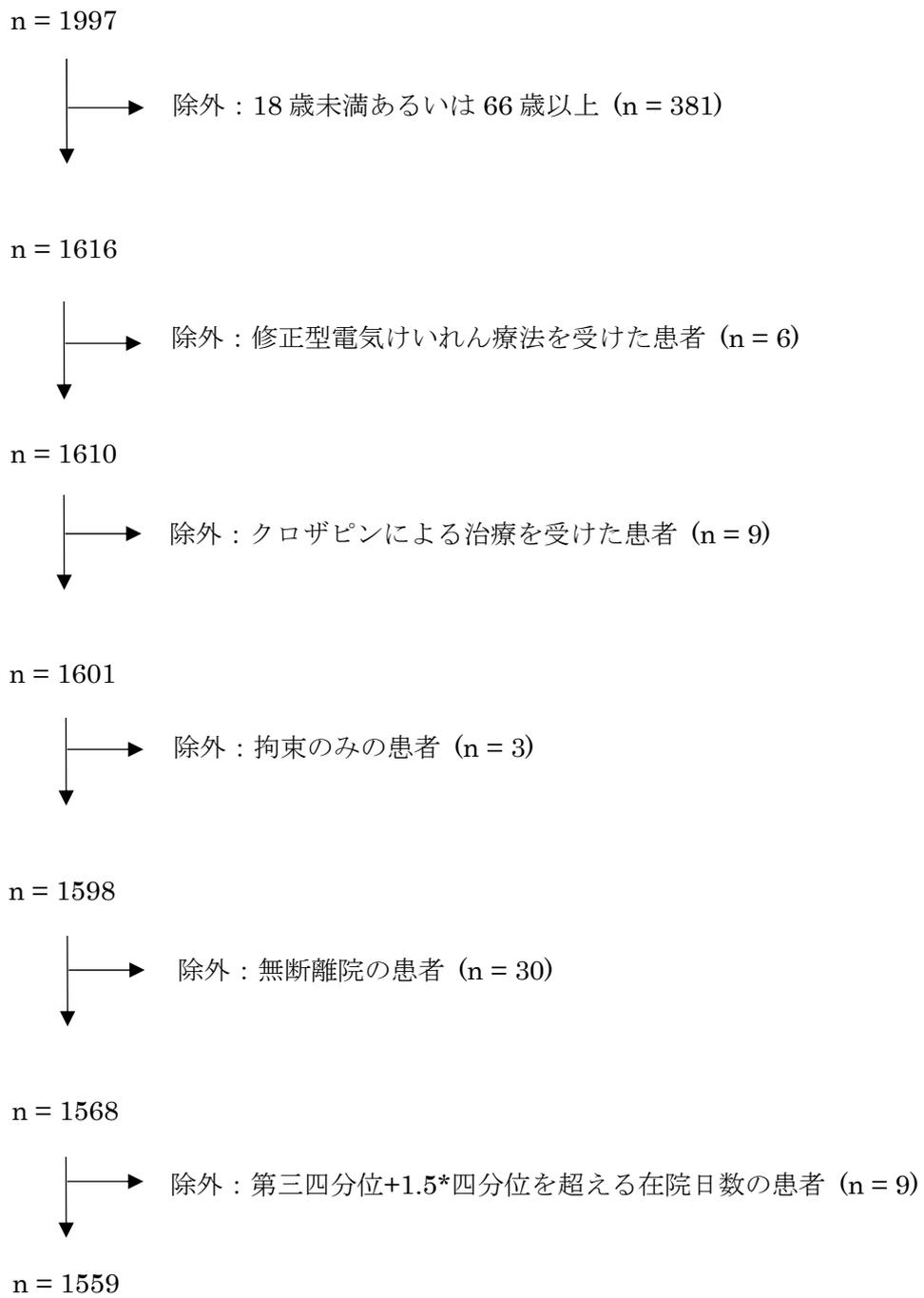


Figure 2-1. 対象患者のフローチャート.

## 2.4 隔離・拘束

隔離とは「自由に出入りができないよう、終日あるいは夜間に患者を部屋にひとりにし監禁すること<sup>73)</sup>」、拘束とは「患者の行動や反応を限定するために制限的手法を用いて個人の自由な行動を制限すること<sup>73)</sup>」とされている。これらは、精神医療において暴力的行動や興奮を管理するための緊急的な手段とされており<sup>73, 74)</sup>、その主要な目的は、衝撃的な経験や傷害から患者本人や医療スタッフの安全を守るためである<sup>72)</sup>。本研究における拘束はベルトを用いた機械的拘束を指す。インフォームドコンセントを得ない薬物の投与や入院も強制治療とみなされるが、インフォームドコンセントの有無はデータ上確認できなかったため、今回は隔離と機械的拘束のみを対象にすることとした。介入の分類は、「強制なし」、「隔離のみ」、および「隔離と拘束の両方」である。

## 2.5 評価指標

本研究では以下の二つの臨床スケールを用いた。簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) と機能の全体的評定 (Global Assessment Function, GAF) である。BPRS は、特に統合失調症患者における陽性症状、陰性症状および情動症状を評価するのに用いられる<sup>92)</sup>。臨床現場において汎用されている BPRS は 18 項目の Oxford 版であり、各項目の重症度は 1~7 の 7 段階で評価され、1 は「症状なし」、7 は「最重度」である。合計スコアは 18~126 であらわされ、126 が最も悪い状態であることを示す。BPRS による重症度の評価は、ガイドラインを遵守し、評価トレーニングを受けた主治医が入棟時と退棟時の 2 回行った。

BPRS は、多くの研究者によって下位尺度への分類が試みられているが、一定の見解は得られていない<sup>93)</sup>。そこで、本研究では BPRS の合計スコアを用いて精神症状の総合的評価を行った後、入棟時の BPRS の 18 項目を用いて因子分析を行い下位尺度を

作成し、その下位尺度別のスコアを用いて、類似性を持つ因子別の精神症状の評価も行った。入棟時の BPRS 合計スコアと退棟時の BPRS 合計スコアを比較して合計スコアが低くなった場合を「改善あり」、合計スコアが低くならなかった場合を「改善なし」とした。下位尺度のスコアについても同様に、入棟時と退棟時を比較しスコアが低くなった場合を「改善あり」、低くならなかった場合を「改善なし」とした。精神状態の改善は、BPRS を用いた場合の定義は明瞭には行われおらず、臨床試験ではいくつかの評価基準が用いられている<sup>94-97)</sup>。今回の研究は、臨床試験とは性質の異なるものであり、入棟時と退棟時のスコアを比較することにより臨床的な効果の判断をした。

精神症状の重症度が、再入院・入院の長期化の予測因子と報告している先行知見<sup>11)</sup>があることから、今回の研究にはもう一つの評価指標である GAF を用いた。これは 1962 年に Luborsky により開発された、成人の社会的・職業的・心理的機能の評価をするために用いられる 1~100 の数値スケールであり、数値が大きいほど健康であることを示す。今回は、退棟時の GAF 値は評価されていないため、入棟時 GAF 値を機能のベースラインとして使用した。

## 2.6 データ解析

本研究は、入棟中に「隔離のみ」、あるいは「隔離と拘束の両方」とを受けた統合失調症の精神状態の変化を評価した。カテゴリ変数はカイ二乗検定を、連続変数には一元配置の分散分析を用いた。解析は 3 段階で行った。第 1 段階では、BPRS の下位尺度を作成するために、入棟時に測定された 18 項目の BPRS スコアを用いて因子分析を行った。第 2 段階では、精神状態の変化に関連する共変量を検討するために多変量解析（直接法）を行った。予測因子は、基本統計量、臨床的変数（罹病期間、精神科での治療歴、過去の入院歴、服薬遵守、および抗精神病薬の用量）、強制介入の種類とした。アウトカム変数は、それぞれ、BPRS の合計スコア、および 3 種の BPRS

下位尺度のスコアの改善とした。第 3 段階では、患者を「機能の高い群」と「機能の低い群」との 2 群に層別化した。その際、入棟時の GAF 値の中央値を用いた。その後、第 2 段階と同様の多変量解析をそれぞれの群について行った。統合失調症のアウトカムは季節性があることが示されており<sup>98-100</sup>、統合失調症の季節性変動を調整する目的で、1年間の調整のために 12 番目までのフーリエ項をモデルの中に組み込んだ。フーリエ項は、サインコサインの波長の組み合わせを構築することで繰り返される期間のパターンをとらえることができる<sup>101</sup>。全ての解析には JMP® Pro (ver. 11.0.0; SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。統計的有意差は  $p < 0.05$  を用いた。

### 3 結果

#### 3.1 基本統計量

今回の解析対象患者は 1559 名であった (Figure 2-1)。平均年齢は  $41.0 \pm 12.3$  歳、女性 は 878 名 (56.3%) であった。827 名 (53.0%) は「強制なし」、「隔離のみ」が行われた患者は 618 名 (39.6%)、「隔離と拘束の両方」が行われた患者は 114 名 (7.3%) であった (Table 2-1)。

**Table 2-1.** 対象患者の記述統計量 (n = 1559).

	n (%) / mean ± SD
年齢	41.0 ± 12.3
性別 (女性)	878 (56.3)
主病像	
幻覚・妄想	490 (31.4)
精神運動興奮	286 (18.3)
昏迷・亜昏迷	17 (1.1)
抑うつ	419 (26.9)
躁	71 (4.6)
不安・焦燥	213 (13.7)
せん妄	8 (0.5)
意識障害	12 (0.8)
解離	13 (0.8)
その他	30 (1.9)
強制治療の種類	
強制なし	827 (53.0)
隔離のみ	618 (39.6)
隔離と拘束の両方	114 (7.3)
在院日数 (日)	39.3 ± 29.4
入院時の GAF スケールスコア	36.5 ± 12.0
入院時の BPRS 合計スコア	49.8 ± 17.2
退院時の BPRS 合計スコア	32.8 ± 12.6
アルコール・薬物依存 (あり)	223 (14.3)
公的扶助需給の有無 (あり)	494 (31.7)
同居者の有無 (なし)	430 (27.6)
自殺念慮 (あり)	470 (30.1)
他害の危険の有無 (あり)	462 (29.6)
推定罹病期間 (10 年以上・不明)	957 (61.4)
精神科での治療歴の有無 (あり)	1441 (92.4)
過去の通算入院回数	2.2 ± 3.2, NA = 290
入院前の服薬アドヒアランス (不良)	689 (44.2)
抗精神病薬の用量 (クロルプロマジン換算)	331.0 ± 415.1
入院時の注射薬の使用の有無 (あり)	124 (8.0)
BPRS 合計スコア改善の有無 (改善あり)	1431 (91.8)

NA, not applicable

### 3.2 BPRS の下位尺度

BPRS18 項目の因子分析結果を Table 2-2 に示す。因子分析の結果、「抑うつ・陰性症状」、「敵意・猜疑症状」および「陽性症状」の 3 因子に分類された。「抑うつ・陰性症状」の下位尺度は、「運動減退」、「罪責感」、「抑うつ気分」、「不安」、「情動的ひきこもり」、「心気症」、「情動の平板化」、および「緊張」の 8 項目からなる。「敵意・猜疑症状」には、「敵意」、「猜疑心」、「興奮」、「非協調性」、および「誇大性」の 5 項目が含まれる。「陽性症状」は、「概念の統合失調」、「幻覚による行動」、「不自然な思考内容」、「奇妙な態度」、および「失見当識」の 5 項目であった。

**Table 2-2.** BPRS の 18 項目の因子分析結果 (バリマックス回転).

	共通性	因子		
		I. 抑うつ・ 陰性症状	II. 敵意・ 猜疑症状	III. 陽性症状
運動減退	0.54	<b>0.72</b>	0.042	0.12
罪責感	0.52	<b>0.72</b>	0.074	0.027
抑うつ気分	0.65	<b>0.71</b>	-0.13	-0.35
不安	0.47	<b>0.68</b>	0.078	-0.040
情動的ひきこもり	0.50	<b>0.66</b>	0.094	0.22
心気症	0.45	<b>0.66</b>	0.13	-0.074
情動の平板化	0.46	<b>0.60</b>	0.061	0.31
緊張	0.46	<b>0.54</b>	0.32	0.23
敵意	0.89	0.095	<b>0.92</b>	0.19
猜疑心	0.76	0.20	<b>0.79</b>	0.31
興奮	0.58	-0.092	<b>0.70</b>	0.29
非協調性	0.61	0.20	<b>0.66</b>	0.37
誇大性	0.38	0.11	<b>0.55</b>	0.24
概念の統合失調	0.77	0.063	0.29	<b>0.82</b>
幻覚による行動	0.69	-0.057	0.32	<b>0.77</b>
不自然な思考内容	0.74	0.065	0.40	<b>0.76</b>
奇妙な態度	0.71	0.14	0.38	<b>0.74</b>
失見当識	0.29	0.31	0.29	<b>0.33</b>
寄与率		21.00%	19.10%	18.11%

### 3.3 強制の種類ごとの基本統計量

Table 2-3 は、強制介入の種類別（「強制なし」、「隔離のみ」、あるいは「隔離と拘束の両方」）の基本統計量を示している。有意差が見られた変数は、性別、「幻覚・妄想」、「精神運動興奮」、「抑うつ」、「躁」、および「不安・焦燥」の病像を持つ患者、在院日数、同居者の有無、自殺念慮、他害の危険の有無、精神科での治療歴の有無、過去の通算入院回数、服薬アドヒアランス、抗精神病薬の用量、および入院時の注射薬投与の有無であった。

**Table 2-3.** 強制の種類別の記述統計量.

	強制なし	隔離のみ	隔離と拘束の 両方	<i>p</i>
	n = 827	n = 618	n = 114	
	n (%) /	n (%) /	n (%) /	
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
年齢	40.8 ± 12.4	41.4 ± 12.4	40.7 ± 12.3	0.55
性別 (女性)	497 (60.1)	324 (52.4)	57 (50.0)	<.01
主病像				
幻覚・妄想	208 (25.2)	241 (39.0)	41 (36.0)	<.001
精神運動興奮	62 (7.5)	172 (27.8)	52 (45.6)	<.001
昏迷・亜昏迷	5 (0.6)	11 (1.8)	1 (0.9)	0.10
抑うつ	331 (40.0)	87 (14.1)	1 (0.9)	<.001
躁	15 (1.8)	45 (7.3)	11 (2.6)	<.001
不安・焦燥	168 (20.3)	42 (6.8)	3 (2.6)	<.001
せん妄	1 (0.1)	6 (1.0)	1 (0.9)	0.07
意識障害	7 (0.8)	3 (0.5)	2 (1.8)	0.34
解離	10 (1.2)	3 (0.5)	0 (0.0)	0.19
その他	20 (2.4)	8 (1.3)	2 (1.8)	0.30
在院日数 (日)	36.7 ± 28.4	42.2 ± 30.4	42.6 ± 30.2	<.01
入院時の GAF スケールスコア	41.8 ± 11.5	31.3 ± 9.3	26.8 ± 10.2	<.001
入院時の BPRS 合計スコア	45.6 ± 15.5	53.5 ± 17.7	59.6 ± 17.7	<.001
退院時の BPRS 合計スコア	33.0 ± 12.1	32.4 ± 12.9	33.0 ± 14.1	0.68
アルコール・薬物依存 (あり)	103 (12.5)	101 (16.3)	19 (16.7)	0.09
公的扶助需給の有無 (あり)	297 (35.9)	168 (27.2)	29 (25.4)	<.001
同居者の有無 (なし)	251 (30.4)	149 (24.1)	30 (26.3)	0.03
自殺念慮 (あり)	281 (34.0)	164 (26.5)	25 (69.3)	<.01
他害の危険の有無 (あり)	131 (15.8)	252 (40.8)	79 (69.3)	<.001
推定罹病期間 (10 年以上・不明)	486 (58.8)	400 (64.7)	71 (62.3)	0.07
精神科での治療歴の有無 (あり)	788 (95.3)	552 (89.3)	101 (88.6)	<.001

(続く)

過去の通算入院回数	2.4 ± 3.4 NA = 114	2.0 ± 2.8 NA = 150	2.0 ± 3.1 NA = 26	0.04
入院前の服薬アドヒアランス (不良)	275 (33.3)	338 (54.7)	76 (66.7)	<.001
抗精神病薬の用量 (クロルプロマジン換算)	292.8 ± 410.4	371.8 ± 433.6	387.4 ± 308.9	<.001
入院時の注射薬の使用の有無 (あり)	11 (1.3)	49 (7.9)	64 (56.1)	<.001
BPRS 合計スコア改善の有無 (改善あり)	727 (87.9)	593 (96.0)	111 (97.4)	<.001
BPRS 下位尺度スコア改善の有無 (改善あり)				
抑うつ・陰性症状	697 (84.3)	497 (80.4)	77 (67.5)	<.001
敵意・猜疑症状	504 (60.9)	539 (87.2)	109 (95.6)	<.001
陽性症状	495 (59.9)	525 (85.0)	108 (94.7)	<.001

### 3.4 全体群でのロジスティック回帰分析結果

Table 2-4 は、ロジスティック回帰分析結果を示している。隔離 (OR = 1.90, 1.05-3.57)、在院日数 (OR = 0.99, 0.98-1.00)、入院時の GAF 値 (OR = 1.04, 1.02-1.06) は、BPRS 合計スコアの有意な変数であった。「抑うつ・陰性症状」の下位尺度スコアでは、入院時の GAF 値 (OR = 1.03, 1.01-1.04)、自殺念慮 (OR = 1.53, 1.06-2.24)、他害の危険の有無 (OR = 0.52, 0.37-0.74) が有意な変数であった。「敵意・猜疑症状」の下位尺度スコアでは、「隔離のみ」 (OR = 2.21, 1.56-3.18)、在院日数 (OR = 0.99, 0.99-1.00)、GAF 値 (OR = 1.04, 1.02-1.05)、他害の危険の有無 (OR = 3.37, 2.22-5.23)、アドヒアランス (OR = 1.38, 1.02-1.89)、入院時の注射薬の使用の有無 (OR = 2.89, 1.12-9.06) が有意な変数であった。「陽性症状」の下位尺度スコアでは、「隔離のみ」 (OR = 2.24, 1.58-3.18)、「隔離と拘束の両方」 (OR = 4.08, 1.53-13.13)、在院日数 (OR = 0.99, 0.99-1.00)、GAF 値 (OR = 1.04, 1.03-1.05)、自殺念慮 (OR = 0.74, 0.54-1.00)、精神科での治療歴 (OR = 0.54, 0.44-0.86)、アドヒアランス (OR = 1.70, 1.25-2.31)、抗精神病薬の用量 (OR = 1.00, 1.00-1.00) が有意な変数であった。「隔離のみ」は合計スコア、「敵意・猜疑症状」、および「陽性症状」と関連があった。また、

「隔離と拘束の両方」は「陽性症状」のみ関連があった。

### 3.5 ベースラインの機能が低い群でのロジスティック回帰分析結果

BPRS 合計スコア、およびすべての下位尺度スコアにおいて、入棟時の GAF 値と正の相関を示した (Table 2-4) ため、入棟時 GAF 値中央値 (40.00) で、解析対象を GAF 値 40 以下 (機能が低い群、n = 1235) と 40 より大 (機能が低い群、n = 324) との 2 群に層別化した。Table 2-5 は機能が低い群のロジスティック回帰分析の結果を示している。「抑うつ・陰性症状」の有意な変数は、自殺念慮 (OR = 1.58, 1.01-2.53)、他害の危険の有無 (OR = 0.60, 0.40-0.89)、および推定罹病期間 (OR = 0.64, 0.42-0.96) であった。「敵意・猜疑症状」の有意な変数は、「隔離のみ」 (OR = 2.33, 1.60-3.43)、「隔離と拘束の両方」 (OR = 3.58, 1.21-13.34)、在院日数 (OR = 0.99, 0.99-1.00)、他害の危険の有無 (OR = 3.79, 2.24-6.75)、および抗精神病薬の用量 (OR = 1.00, 1.00-1.00) であった。「陽性症状」の有意な変数は、「隔離のみ」 (OR = 2.23, 1.54-3.28)、「隔離と拘束の両方」 (OR = 3.95, 1.45-12.95)、在院日数 (OR = 0.99, 0.99-1.00)、自殺念慮 (OR = 0.64, 0.45-0.91)、精神科での治療歴の有無 (OR = 0.39, 0.21-0.68)、アドヒアランス (OR = 1.61, 1.12-2.33)、および抗精神病薬の用量 (OR = 1.00, 1.00-1.00) であった。つまり、「隔離のみ」、「隔離と拘束の両方」は、下位尺度スコアの「敵意・猜疑症状」および「陽性症状」改善の有意な変数であった。一方で、「抑うつ・陰性症状」の改善には、どちらも関連していなかった。

### 3.6 ベースラインの機能が低い群でのロジスティック回帰分析結果

Table 2-6 は、機能が低い群のロジスティック回帰分析の結果を示している。他害の危険 (OR = 0.37, 0.15-0.88) のみが「抑うつ・陰性症状」の増悪に関連していた。

**Table 2-4.** 全体群を対象としたロジスティック回帰分析の結果 (n = 1559).

	BPRS		BPRS 下位尺度					
	合計		抑うつ・陰性症状		敵意・猜疑症状		陽性症状	
	OR (95%CI)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>
年齢	1.00 (0.98-1.02)	0.97	1.00 (0.99-1.02)	0.44	1.00 (0.98- 1.01)	0.52	1.00 (0.99- 1.01)	0.60
性別 (レファレント：男性)	1.32 (0.84-2.07)	0.23	1.19 (0.86-1.62)	0.29	1.34 (0.99- 1.80)	0.06	0.96 (0.71- 1.28)	0.76
強制治療の種類 (レファレント：強制なし)								
隔離のみ	1.90 (1.05-3.57)	0.03	0.74 (0.51-1.09)	0.13	2.21 (1.56- 3.18)	<.001	2.24 (1.58- 3.18)	<.001
隔離と拘束の両方	1.57 (0.41-8.01)	0.53	0.56 (0.28-1.12)	0.10	2.14 (0.80- 6.90)	0.14	4.08 (1.53-13.13)	<.01
在院日数 (日)	0.99 (0.98-1.00)	0.03	1.00 (1.00-1.00)	0.87	0.99 (0.99- 1.00)	0.04	0.99 (0.99- 1.00)	<.01
入院時 GAF スケールスコア	1.04 (1.02-1.06)	<.001	1.03 (1.01-1.04)	<.001	1.04 (1.02- 1.05)	<.001	1.04 (1.03- 1.05)	<.001
アルコール・薬物依存 (レファレント：なし)	1.27 (0.64-2.71)	0.51	0.78 (0.50-1.22)	0.27	1.30 (0.84- 2.06)	0.24	0.98 (0.64- 1.50)	0.91
公的扶助需給の有無 (レファレント：なし)	0.88 (0.52-1.45)	0.61	0.92 (0.63-1.32)	0.65	0.91 (0.65- 1.27)	0.58	0.90 (0.65- 1.26)	0.55
同居者の有無 (レファレント：あり)	1.01 (0.60-1.74)	0.97	0.95 (0.66-1.40)	0.80	0.97 (0.69- 1.37)	0.87	0.85 (0.61- 1.20)	0.36
自殺念慮 (レファレント：なし)	0.93 (0.58-1.52)	0.77	1.53 (1.06-2.24)	0.02	0.83 (0.61- 1.13)	0.25	0.74 (0.54- 1.00)	0.05
他害の危険の有無 (レファレント：なし)	0.97 (0.55-1.75)	0.91	0.52 (0.37-0.74)	<.001	3.37 (2.22- 5.23)	<.001	1.18 (0.81- 1.70)	0.38
推定罹病期間 (レファレント：10 年未満)	0.85 (0.53-1.36)	0.50	0.80 (0.57-1.12)	0.20	0.90 (0.66- 1.22)	0.50	1.09 (0.81- 1.47)	0.57
精神科での治療歴の有無 (レファレント：なし)	0.50 (0.19-1.14)	0.11	1.13 (0.73-1.73)	0.57	0.85 (0.53- 1.33)	0.47	0.54 (0.44- 0.86)	<.01
過去の通算入院回数	0.98 (0.91-1.05)	0.65	1.04 (0.99-1.09)	0.14	1.00 (0.96- 1.05)	0.86	0.97 (0.93- 1.02)	0.26
入院前の服薬アドヒアランス (レファレント：良好)	1.51 (0.93-2.50)	0.10	1.08 (0.78-1.50)	0.66	1.38 (1.02- 1.89)	0.04	1.70 (1.25- 2.31)	<.001
抗精神病薬の用量 (クロルプロマジン換算)	1.00 (1.00-1.00)	0.20	1.00 (1.00-1.00)	0.17	1.00 (1.00- 1.00)	0.05	1.00 (1.00- 1.00)	0.02
入院時の注射薬の使用の有無 (レファレント：なし))	0.93 (0.24-2.93)	0.91	0.59 (0.33-1.10)	0.10	2.89 (1.12-9.06)	0.03	1.58 (0.70- 3.99)	0.28
ホスマー・レメショウ検定	1.00		0.99		0.53		0.31	

**Table 2-5.** ベースラインの機能が低い群を対象としたロジスティック回帰分析の結果 (GAF スケールスコアが 40.00 未満: n = 1235).

	BPRS		BPRS 下位尺度					
	合計		抑うつ・陰性症状		敵意・猜疑症状		陽性症状	
	OR (95%CI)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>
年齢	0.99 (0.96- 1.02)	0.45	1.00 (0.98-1.02)	0.97	1.00 (0.98- 1.01)	0.88	1.00 (0.98- 1.01)	0.88
性別 (レファレント: 男性)	1.33 (0.68- 2.59)	0.40	1.28 (0.88-1.87)	0.19	1.30 (0.89- 1.88)	0.17	0.86 (0.59- 1.24)	0.42
強制治療の種類 (レファレント: 強制なし)								
隔離のみ	1.80 (0.90- 3.72)	0.10	0.68 (0.45-1.02)	0.06	2.33 (1.60- 3.43)	<.001	2.23 (1.54- 3.28)	<.001
隔離と拘束の両方	3.41 (0.69-26.43)	0.14	0.58 (0.29-1.20)	0.13	3.58 (1.21-13.34)	0.02	3.95 (1.45-12.95)	<.01
在院日数 (日)	0.99 (0.98- 1.00)	0.07	1.00 (0.99-1.01)	0.94	0.99 (0.99- 1.00)	0.02	0.99 (0.99- 1.00)	0.02
アルコール・薬物依存 (レファレント: なし)	0.79 (0.31- 2.30)	0.64	0.73 (0.44-1.23)	0.23	1.02 (0.60- 1.76)	0.95	0.88 (0.53- 1.50)	0.64
公的扶助需給の有無 (レファレント: なし)	0.75 (0.33- 1.60)	0.46	1.05 (0.67-1.63)	0.84	0.77 (0.50- 1.18)	0.24	0.76 (0.50- 1.15)	0.20
同居者の有無 (レファレント: あり)	1.52 (0.65- 3.94)	0.35	1.11 (0.70-1.79)	0.65	0.88 (0.57- 1.37)	0.58	0.76 (0.49- 1.18)	0.22
自殺念慮 (レファレント: なし)	0.99 (0.50- 2.01)	0.98	1.58 (1.01-2.53)	0.05	0.79 (0.54- 1.15)	0.21	0.64 (0.45- 0.91)	0.01
他害の危険の有無 (レファレント: なし)	0.96 (0.45- 2.12)	0.91	0.60 (0.40-0.89)	0.01	3.79 (2.24- 6.75)	<.001	1.29 (0.83- 2.03)	0.26
推定罹病期間 (レファレント: 10 年未満)	0.69 (0.34- 1.40)	0.31	0.64 (0.42-0.96)	0.03	0.93 (0.64- 1.35)	0.71	1.11 (0.77- 1.60)	0.59
精神科での治療歴の有無 (レファレント: なし)	0.35 (0.08-1.05)	0.06	1.18 (0.74-1.87)	0.49	0.79 (0.46- 1.31)	0.36	0.39 (0.21- 0.68)	<.001
過去の通算入院回数	1.00 (0.90- 1.10)	0.96	1.05 (0.99-1.11)	0.10	1.00 (0.94- 1.07)	0.94	1.00 (0.93- 1.05)	0.78
入院前の服薬アドヒアランス (レファレント: 良好)	1.89 (0.97- 3.89)	0.06	1.01 (0.69-1.48)	0.97	1.39 (0.96- 2.02)	0.08	1.61 (1.12- 2.33)	0.01
抗精神病薬の用量 (クロルプロマジン換算)	1.00 (1.00- 1.00)	0.33	1.00 (1.00-1.00)	0.29	1.00 (1.00- 1.00)	0.01	1.00 (1.00- 1.00)	0.03
入院時の注射薬の使用の有無 (レファレント: なし)	0.67 (0.20- 2.75)	0.55	0.57 (0.31-1.05)	0.07	2.28 (0.88- 7.21)	0.09	1.64 (0.70- 4.39)	0.27
ホスマー・レメショウ検定	1.00		1.00		1.00		0.98	

**Table 2-6.** ベースラインの機能が低い群を対象としたロジスティック回帰分析の結果 (GAF スケールスコアが 40.00 以上: n = 324).

	BPRS		BPRS 下位尺度					
	合計		抑うつ・陰性症状		敵意・猜疑症状		陽性症状	
	OR (95%CI)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>
年齢	1.02 (0.98- 1.05)	0.29	1.03 (1.00-1.06)	0.07	0.99 (0.97-1.02)	0.68	0.99 (0.97-1.02)	0.46
性別 (レファレント: 男性)	1.42 (0.68- 2.99)	0.35	0.92 (0.47-1.79)	0.81	1.14 (0.64-2.04)	0.66	1.24 (0.70-2.20)	0.46
強制治療の種類 (レフェレント: 強制なし)								
隔離のみ	3.77 (0.70-34.11)	0.13	1.65 (0.45-6.83)	0.46	2.33 (0.76-7.66)	0.14	1.74 (0.56-5.85)	0.34
隔離と拘束の両方	-	-	-	-	-	-	-	-
在院日数 (日)	0.99 (0.98- 1.01)	0.27	1.00 (0.99-1.01)	0.73	0.99 (0.99-1.00)	0.12	1.00 (0.99-1.01)	0.83
アルコール・薬物依存 (レファレント: なし)	1.86 (0.58- 7.00)	0.31	0.76 (0.28-2.18)	0.60	1.85 (0.77-4.49)	0.17	2.91 (1.21-7.40)	0.02
公的扶助需給の有無 (レファレント: なし)	1.09 (0.49- 2.37)	0.84	0.70 (0.36-1.33)	0.13	1.12 (0.60-2.07)	0.73	1.36 (0.74-2.55)	0.32
同居者の有無 (レファレント: あり)	0.76 (0.34- 1.73)	0.51	0.89 (0.47-1.70)	0.32	0.97 (0.51-1.83)	0.92	1.20 (0.64-2.28)	0.57
自殺念慮 (レファレント: なし)	0.99 (0.46- 2.20)	0.99	1.58 (0.77-3.37)	0.21	1.24 (0.67-2.29)	0.50	1.26 (0.69-2.32)	0.45
他害の危険の有無 (レファレント: なし)	1.29 (0.48- 3.81)	0.62	0.37 (0.15-0.88)	0.02	1.35 (0.64-2.88)	0.43	4.32 (1.98-9.93)	<.001
推定罹病期間 (レファレント: 10 年未満)	1.60 (0.72- 3.66)	0.25	1.61 (0.80-3.31)	0.18	1.59 (0.87-2.93)	0.13	1.01 (0.55-1.85)	0.97
精神科での治療歴の有無 (レファレント: なし)	1.31 (0.23- 6.25)	0.74	1.38 (0.31-5.40)	0.65	1.72 (0.51-6.59)	0.39	1.43 (0.43-4.94)	0.56
過去の通算入院回数	0.99 (0.88- 1.01)	0.78	1.02 (0.92-1.11)	0.72	0.95 (0.87-1.03)	0.18	1.02 (0.94-1.11)	0.62
入院前の服薬アドヒアランス (レファレント: 良好)	1.11 (0.49- 2.59)	0.81	1.13 (0.58-2.28)	0.44	1.88 (0.98-3.65)	0.06	1.31 (0.68-2.54)	0.42
抗精神病薬の用量 (クロルプロマジン換算)	1.00 (1.00- 1.00)	0.59	1.00 (1.00-1.00)	0.60	1.00 (1.00-1.00)	0.59	1.00 (1.00-1.00)	0.94
入院時の注射薬の使用の有無 (レファレント: なし)	-	-	-	-	-	-	-	-
ホスマー・レメシヨウ検定	0.74		0.13		<.001		<.001	

#### 4 考察

本研究は、2点の新規性がある。1点目は、これまでの研究が精神疾患全般を対象としたものであった中、対象者をより S/R を受けやすい傾向にある急性期の統合失調症患者に限定し解析を行ったことである。2点目は、隔離・拘束が患者に与える影響について患者自身によるアンケートや医療者によるインタビュー形式ではなく、評価トレーニングを受けた主治医が評価した精神評価指標を用いて検討したことである。そのような中、ある一定の状況下において隔離、あるいは隔離と拘束との組み合わせを選択することが、患者状態を管理する上で有効である可能性が今回の結果にて示唆された。特に、「隔離のみ」は「敵意・猜疑症状」の改善に関連していた。また、「隔離と拘束の両方」により、「陽性症状」が改善していた。今回の結果は、S/R によって臨床症状は改善しないという過去の知見<sup>77, 78, 81)</sup>と異なるものであった。これにはいくつかの理由が考えられる。第1に、これまでの研究では、気分障害、パーソナリティ障害、薬物使用といった他の疾患が対象に含まれていたのに対し、我々の研究では統合失調症のみを対象としている点である。対象患者の単一性により、一定の傾向を捉えることができたと思われる。第2に、精神症状の評価が、患者自身によるものではなく、臨床の精神科医によって行われていた点である。それゆえ、客観性が担保できた可能性がある。第3に、因子分析を行うことによって精神症状を多面的な視点から評価することができたことである。その結果、特定の因子が改善を示したことが明らかとなった。さらには、入院時の精神状態により対象群を層別化することで、患者の重症度という共変量をコントロールできた点も理由の一つである。今回得られた結果は、精神科救急医療において S/R を行うべきかの判断に関連するものではあるが、強制治療実施の決定には様々な視点を十分に考慮した上での判断が必要とされる。

本研究では、S/R の影響を検討するにあたり十分なサンプル数が確保できた。実臨床において今回の結果が示唆する点が3つ考えられる。最初に、精神症状が S/R の介

入によって改善したのは、入院時の全体的機能が低い場合であった。次に、「陽性症状」の下位尺度において、OR は「隔離と拘束の両方」が「隔離のみ」より大きかった。患者が陽性症状を呈している場合は、隔離と拘束との組み合わせが考慮され得るかもしれない。対照的に、全体的機能が低い群では、「隔離のみ」、「隔離と拘束の両方」のどちらも精神症状の改善とは関連していなかった。故に、S/R の正の効果は機能低下を呈している患者のみに限られるであろう。

今回の研究で他にもいくつかの特筆すべき知見が明らかとなった。第 1 に、機能が低い群では隔離後に下位尺度の「抑うつ・陰性症状」の OR が低くなる傾向が見られた。これは強制治療に対する患者の捉えかたを反映している可能性がある。医療者は S/R を治療の 1 つと認識している<sup>102, 103)</sup>のに対し、患者は自責の念や恐怖心を抱いたり、屈辱感や孤独感を感じたりするなど否定的な感情を持つ傾向にある<sup>77, 103)</sup>。これらの否定的な感情は、「抑うつ・陰性症状」の項目に該当する感情であり、「抑うつ・陰性症状」OR の低下は強制的介入によるものかもしれない。陰性症状の存在は入院の長期化の予測因子と報告する研究もあり<sup>16,17)</sup>、S/R が陰性症状を悪化させる場合もあることを念頭に入れ、S/R による介入を行った際には、別のアプローチも考慮に入れる必要があるかもしれない。第 2 に、入院前の不規則な服薬アドヒアランスは、全体群の「敵意・猜疑症状」および「陽性症状」、機能が低い群の「陽性症状」の改善に関連があった。入院中はほとんどの患者(99.3%)にスタッフが服薬介助を行っていたため、アドヒアランスの改善が症状改善をもたらしたことが考えられる。統合失調症における服薬遵守は多くの国のガイドラインでも重要視されている<sup>7, 72, 104)</sup>が、統合失調症患者は他の疾患患者に比べるとアドヒアランスは著しく悪い<sup>105-109)</sup>ことがわかっている。第 3 に、他害の危険がある患者は、全体群および機能が低い群で、他害の危険のない患者に比べ「敵意・猜疑症状」が改善し、「抑うつ・陰性症状」が悪化した。強制治療の目的は、衝撃的な経験や傷害から患者本人や医療スタッフの安全を守るためである

72)。他害の危険がある患者は、強制介入を受ける傾向が高いことを考えると、「他害の危険」と「隔離」との二つの変数が同様の傾向を示すことは当然のことである。

本研究の限界点がいくつかある。1点目は、今回の結果は1施設から得られた結果であることである。日本は強制治療の施行量あるいは期間が他国と異なる<sup>84)</sup>ことから、外的妥当性が限られ日本の臨床現場にしか適用できない可能性がある。米国では、隔離・身体拘束使用防止のための介入技術‘six core strategy’<sup>75)</sup>というS/Rの使用防止戦略が論じられており、強制治療に対する考え方は国々によって様々のものである。従って、本研究と同程度の規模や強制的な施行量の施設においては、今回得られた結果も参考にできるかもしれない。しかしながら、外的妥当性をより高めるために、今後は様々な国を含む多施設での研究を行うことが望まれる。2点目は、精神症状の改善の評価に用いた指標がBPRSのみであった点である。本研究は観察研究であり、他に使用可能な変数が存在しなかった。今回得られた知見の正確性や広汎性を高めるために、可能であればPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS)、Clinical Global Impressions (CGI) や GAF といった他の評価尺度を用いて多角的に評価を行うことが望まれる。しかしながら、BPRSは臨床現場や治験で使用され評価尺度としては確立されたものであり、精神症状の中程度から重度の患者における治療の有効性を評価する数値である<sup>110)</sup>ことから、今回の結果もひとつの知見として臨床現場で応用することに問題はないと考える。3点目は、隔離・拘束の頻度や時間といった詳細データが入手できなかったことである。今後、わが国の強制介入の施行量の調査は海外の調査手法<sup>89)</sup>と同様になっていくかもしれない。頻度や具体的な時間といった詳細なデータを使用することが可能になれば、本研究で得られた結果が、今後より堅牢になると思われる。

## 総括

本研究では、「統合失調症の共変量としての増悪因子に関する解析」と題し、入院前および入院中に統合失調症患者の精神症状に影響を与える共変量について議論を展開した。寛解状態に達した統合失調症患者にとって、服薬アドヒアランスの欠如、薬物乱用、ストレスの大きなライフイベントが再燃・急性増悪の主な原因であることはガイドラインにも明記されている。それでも、自然経過の中での再燃・急性増悪を来すこともあり、それらの原因を丹念に検討していくことが、統合失調症の研究のひとつとして求められるのではないかと考える。

第 1 章では、入院前の  $PM_{2.5}$  への暴露が統合失調症の増悪に与える影響について後ろ向きに検討した。再入院の危険因子として、住環境や清潔問題が挙げられることに着想を得て、特に近年、公衆衛生学上の問題としてメディアでも取り上げられることの多い  $PM_{2.5}$  濃度に増悪因子の共変量として焦点をあてた。他の大気汚染物質および気象データを含む環境要因、および患者要因の共変量を調整し、 $PM_{2.5}$  濃度と統合失調症患者の入院時の精神症状の重症度との関係を明らかにした。医療関係者や公衆衛生当局にとって  $PM_{2.5}$  と統合失調症増悪との関連性をより理解するための 1 つの情報を提供できたものと考えられる。

第 2 章では、急性期の統合失調症患者に限定し、ベースラインの精神症状、精神科での治療歴、入院前の服薬状況、抗精神病薬の用量、薬物中毒といった患者要因を調整した上で、隔離・拘束により精神症状がどのように変化するかについて検討した。再入院や長期入院の要因として、入院中の自傷のおそれや敵意・興奮・猜疑心の存在が挙げられる一方で、陰性症状の存在や不安定な精神症状という相反する予測因子が報告されている。患者や医療スタッフの安全を担保するための方法が、急性期症状の安定とは逆の効果を生む可能性があると考え、入院中の隔離・拘束を増悪因子の共変量として選択した。精神疾患の

中でも特に強制治療が実施されやすい傾向にある統合失調症の患者のみを対象として、客観的指標を用いて評価した点に意義があると考えている。また、因子分析を行うことで、精神症状を多面的に検討することができた。

統合失調症は慢性的な疾患であり、如何にして安定した状態を保つかが治療の目的となる。本研究は、日常生活と入院治療中という異なる状況下で、それぞれ特定の共変量について増悪との関連性を検討した。PM<sub>2.5</sub>は、日常生活で誰もが暴露される因子である。一方、隔離・拘束は、特異な因子であるが、時としてやむを得ない手段である。患者は社会生活を送る上で、あるいは治療を継続する中で、様々な増悪因子に暴露されることが類推され、どのような因子がどの程度の症状悪化を招くのかを仔細に検証することは、臨床現場にとって有益な情報を提供することにつながると考える。本研究の成果がその一端を担うことを期待する。

引用文献

1. Green IW, Glausier JR (2016) Different paths to core pathology: the equifinal model of the schizophrenia syndrome. *Schizophr Bull* 42(3):542–549
2. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB (2016) Schizophrenia. *Lancet* (London, England) 388(10039):86–97 Pedersen CB, Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Mortensen PB (2004)
3. WHO (2017) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/>. Accessed 17 May 2017
4. Ministry of Health, Labor and Welfare (2011) [http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail\\_into.html](http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_into.html). Accessed 17 May 2017
5. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003) Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60(12):1187–1192
6. Laurens KR, Luo L, Matheson SL, Carr VJ, Raudino A, Harris F, Green MJ (2015) Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC Psychiatry* 15:205-015-0562-2
7. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. *Am J Psychiatry* 2004 February; 161(2 Suppl).
8. 厚生労働省精神保健福祉対策本部:精神保健医療福祉の改革ビジョン (2004) <https://www.mhlw.go.jp/topics/2004/09/dl/tp0902-1a.pdf> Accessed 1 Dec 2018
9. Casper ES, Pastva G (1990) Admission histories, patterns, and subgroups of the heavy users of a state psychiatric hospital. *Psychiatr Q* 61:121–134
10. Havassy BE, Hopkin JT (1989) Factors predicting utilization of acute psychiatric inpatient services by frequently hospitalised patients. *Hosp Comm Psychiatry* 40(8):820–823

11. Dayson, D., Gooch, C., Thornicroft, G (1992) The TAPS project 16: Difficult to place, long term psychiatric patients: risk factors for failure to resettle long stay patients in community facilities. *BMJ*, 305;993-998
12. Thornicroft, G., Margolius, O., Jones, D (1992) The TAPS project. 6: New long-stay psychiatric patients and social deprivation. *Br J Psychiatry* 161; 621-624
13. 内山 直樹、池野 敬、栗原 竜也ら (2012) 統合失調症退院患者の再入院に関わる因子の検討、 *精神医学* 54 卷 12 号 1201-1207
14. Rosenblatt A, Mayer JE (1973) Revolving-door patients at Bronx State Hospital: a preliminary report. *Journal of Bronx State Hospital* 1:5-11
15. Postrado LT, Lehman AF (1995) Quality of life and clinical predictors of rehospitalization of persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 46(11):1161-1165
16. O' Driscoll, C., Wills, W., Leff, J., et al (1993) The TAPS project. 10: The long-stay populations of Friern and Claybury Hospitals. The baseline survey. *Br J Psychiatry*, 162 (suppl.19) ;30-35
17. Postrado LT, Lehman AF (1995) Quality of life and clinical predictors of rehospitalization of persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 46(11):1161-1165
18. Bigelow, D.A., Cutler, D.L., Moore, L.J., et al (1988) Characteristics of state hospital patients who are hard to place. *Hosp Comm Psychiatry*, 39 ;181-185
19. 池淵 恵美、佐藤 さやか、安西 信雄ら (2008) 統合失調症の退院支援を阻む要因について *精神神経学雑誌*: 第 110 卷第 11 号 1007-1022 頁
20. Casper ES, Pastva G (1990) Admission histories, patterns, and subgroups of the heavy users of a state psychiatric hospital. *Psychiatr Q* 61:121-134
21. Kent S, Fogarty M, Yellowlees P (1995b) Heavy utilization of inpatient and

- outpatient services in a public mental health service. *Psychiatr Serv* 46:1254–1257
22. Gupta S, Murray RM (1992) The relationship of environmental temperature to the incidence and outcome of schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 160:788–792
  23. Clarke M, Moran P, Keogh F, Morris M, Kinsella A, Larkin C et al (1999) Seasonal influences on admissions for affective disorder and schizophrenia in Ireland: a comparison of first and readmissions. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 14(5):251–255
  24. Sung TI, Chen MJ, Lin CY, Lung SC, Su HJ (2011) Relationship between mean daily ambient temperature range and hospital admissions for schizophrenia: results from a national cohort of psychiatric inpatients. *Sci Total Environ* 410–411:41–46
  25. Trang PM, Rocklov J, Giang KB, Kullgren G, Nilsson M (2016) Heatwaves and hospital admissions for mental disorders in northern Vietnam. *PloS One* 11(5):e0155609
  26. Wang X, Lavigne E, Ouellette-kuntz H, Chen BE (2014) Acute impacts of extreme temperature exposure on emergency room admissions related to mental and behavior disorders in Toronto, Canada. *J Affect Disord* 155:154–161
  27. Zhao D, Zhang X, Xie M, Cheng J, Zhang H, Wang S et al (2016) Is greater temperature change within a day associated with increased emergency admissions for schizophrenia? *Sci Total Environ* 566–567:1545–1551
  28. Ye X, Wolff R, Yu W, Vaneckova P, Pan X, Tong S (2012) Ambient temperature and morbidity: a review of epidemiological evidence. *Environ Health Perspect* 120(1):19–28
  29. Shiloh R, Munitz H, Stryjer R, Weizman A (2007) A significant correlation between ward temperature and the severity of symptoms in schizophrenia inpatients—a longitudinal study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 17(6–7):478–482

30. Calderon-Garciduenas L, Reed W, Maronpot RR, Henriquez-Roldan C, Delgado-Chavez R, Calderon-Garciduenas A et al (2004) Brain inflammation and alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicol Pathol* 32(6):650–658
31. Szyszkowicz M, Rowe BH, Colman I (2009) Air pollution and daily emergency department visits for depression. *Int J Occup Med Environ Health* 22(4):355–362
32. Lim YH, Kim H, Kim JH, Bae S, Park HY, Hong YC (2012a) Air pollution and symptoms of depression in elderly adults. *Environ Health Perspect* 120(7):1023–1028
33. Szyszkowicz M, Willey JB, Grafstein E, Rowe BH, Colman I (2010) Air pollution and emergency department visits for suicide attempts in Vancouver, Canada. *Environ Health Insights* 4:79–86
34. Kim C, Jung SH, Kang DR, Kim HC, Moon KT, Hur NW et al (2010) Ambient particulate matter as a risk factor for suicide. *Am J Psychiatry* 167(9):1100–1107
35. Ranft U, Schikowski T, Sugiri D, Krutmann J, Kramer U (2009) Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly. *Environ Res* 109(8):1004–1011
36. Volk HE, Hertz-Picciotto I, Delwiche L, Lurmann F, McConnell R (2011) Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 119(6):873–877
37. Tong L, Li K, Zhou Q (2016) Season, sex and age as modifiers in the association of psychosis morbidity with air pollutants: a rising problem in a Chinese metropolis. *Sci Total Environ* 541:928–933
38. Lary DJ, Lary T, Sattler B (2015) Using machine learning to estimate global PM2.5 for environmental health studies. *Environ Health Insights* 9(Suppl 1):41–52
39. Wong C, Ma S, Hedley AJ, Lam T (2001) Effect of air pollution on daily mortality in Hong Kong. *Environ Health Perspect* 109(4):335–340

40. Overall JE, Gorham DR (1962) The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 10:799–812
41. Leucht S, Engel RR, Davis JM, Kissling W, Zur Capellen M, Schmauss KM et al (2012) Equipercntile linking of the Brief Psychiatric Rating Scale and the Clinical Global Impression Scale in a catchment area. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 22(7):501–505
42. Samoli E, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J, Anderson HR, Sunyer J et al (2005) Estimating the exposure–response relationships between particulate matter and mortality within the APHEA multicity project. *Environ Health Perspect* 113(1):88–95
43. Pedersen CB, Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Mortensen PB (2004). Air pollution from traffic and schizophrenia risk. *Schizophr Res* 66(1):83–85
44. Chen C, Liu C, Chen R, Wang W, Li W, Kan H et al (2018). Ambient air pollution and daily hospital admissions for mental disorders in Shanghai, China. *Sci Total Environ* 613–614:324–330
45. Glantz SA, Slinker BK (2001) *Primer of applied regression and analysis of variance*, 2nd edn. McGraw-Hill, New York, pp 193–240
46. Daly MC, Duncan GJ, McDonough P, Williams DR (2002) Optimal indicators of socioeconomic status for health research. *Am J Public Health* 92(7):1151–1157
47. Adler NE, Boyce WT, Chesney MA, Folkman S, Syme SL (1993) Socioeconomic inequalities in health: no easy solution. *JAMA* 269(24):3140–3145
48. Ministry of Health, Labor and Welfare (2010) [http://www.mhlw.go.jp/english/topics/social\\_welfare/dl/outline\\_of\\_the\\_public\\_assistance\\_system\\_20101004.pdf](http://www.mhlw.go.jp/english/topics/social_welfare/dl/outline_of_the_public_assistance_system_20101004.pdf). Accessed 1 Sept 2017
49. Franck U, Leitte AM, Suppan P (2014) Multiple exposures to airborne pollutants and hospital admissions due to diseases of the circulatory system in Santiago de

Chile. *The Science of the Total Environment* 468–469:746–756

50. Franck U, Leitte AM, Suppan P (2015) Multifactorial airborne exposures and respiratory hospital admissions—the example of Santiago de Chile. *Sci Total Environ* 502:114–121
51. Leitte AM, Petrescu C, Franck U, Richter M, Suciu O, Ionovici R et al (2009) Respiratory health, effects of ambient air pollution and its modification by air humidity in drobeta-turnu severin, Romania. *Sci Total Environ* 407(13):4004–4011
52. Chen G, Zhang W, Li S, Zhang Y, Williams G, Huxley R et al (2017a) The impact of ambient fine particles on influenza transmission and the modification effects of temperature in China: a multi-city study. *Environ Int* 98:82–88
53. Noh J, Sohn J, Cho J, Cho SK, Choi YJ, Kim C et al (2016) Shortterm effects of ambient air pollution on emergency department visits for asthma: an assessment of effect modification by prior allergic disease history. *J Prev Med Public Health Yebang Uihakhoe Chi* 49(5):329–341
54. Su C, Breitner S, Schneider A, Liu L, Franck U, Peters A et al (2016) Short-term effects of fine particulate air pollution on cardiovascular hospital emergency room visits: a time-series study in Beijing, China. *Int Arch Occup Environ Health* 89(4):641–657
55. Ministry of the Environment (2017) <http://www.env.go.jp/air/osen/pm/info.html#GUIDELINE>. Accessed 30 May 2017
56. Allen JL, Oberdorster G, Morris-Schaffer K, Wong C, Klocke C, Sobolewski M et al (2017) Developmental neurotoxicity of inhaled ambient ultrafine particle air pollution: parallels with neuropathological and behavioral features of autism and other neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology* 59:140–154
57. Genc S, Zadeoglulari Z, Fuss SH, Genc K (2012). The adverse effects of air pollution on the nervous system. *J Toxicol* 2012:782462
58. Liu F, Huang Y, Zhang F, Chen Q, Wu B, Rui W et al (2015) Macrophages treated

with particulate matter PM<sub>2.5</sub> induce selective neurotoxicity through glutaminase-mediated glutamate generation. *J Neurochem* 134(2):315–326

59. Block ML, Elder A, Auten RL, Bilbo SD, Chen H, Chen JC et al (2012) The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology* 33(5):972–984
60. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B (2011) Metaanalysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiat* 70(7):663–671
61. Bulati M, Caruso C, Colonna-Romano G (2017) From lymphopoiesis to plasma cells differentiation, the age-related modifications of B cell compartment are influenced by “inflamm-ageing”. *Ageing Res Rev* 36:125–136
62. Sarnat JA, Schwartz J, Catalano PJ, Suh HH (2001) Gaseous pollutants in particulate matter epidemiology: confounders or surrogates? *Environ Health Perspect* 109(10):1053–1061
63. Dvonch JT, Kannan S, Schulz AJ, Keeler GJ, Mentz G, House J et al (2009) Acute effects of ambient particulate matter on blood pressure: differential effects across urban communities. *Hypertension (Dallas Tex.: 1979)* 53(5):853–859
64. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2011) A systematic review of combination and high-dose atypical antipsychotic therapy in patients with schizophrenia. *CADTH*, vol 1(1B), p P11. Accessed 16 Sept 2017
65. Conley RR, Kelly DL (2001) Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiat* 50(11):898–911
66. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al (2012b) A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet (London)* 380(9859):2224–2260
67. Sarnat SE, Klein M, Sarnat JA, Flanders WD, Waller LA, Mulholland JA et al (2010) An examination of exposure measurement error from air pollutant spatial

variability in time-series studies. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 20(2):135–146

68. Ichiki T, Onozuka D, Kamouchi M, Hagihara A (2016) An association between fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) levels and emergency ambulance dispatches for cardiovascular diseases in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 89(8):1329–1335
69. Chen R, Li Y, Ma Y, Pan G, Zeng G, Xu X et al (2011) Coarse particles and mortality in three chinese cities: the China air pollution and health effects study (CAPES). *Sci Total Environ* 409(23):4934–4938
70. Chen G, Zhang Y, Zhang W, Li S, Williams G, Marks GB et al (2017b) Attributable risks of emergency hospital visits due to air pollutants in China: a multi-city study. *Environ Pollut (Barking, Essex: 1987)* 228:43–49
71. Faustini A, Stafoggia M, Berti G, Bisanti L, Chiusolo M, Cernigliaro A et al (2011) The relationship between ambient particulate matter and respiratory mortality: a multi-city study in Italy. *Eur Respir J* 38(3):538–547
72. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry (2005) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders, *Aust N Z J Psychiatry* 39: 1–30.
73. National Institute for Clinical Excellence (2005) Clinical practice guidelines for violence: the short-term management of disturbed/violent behaviour in psychiatric in-patient and emergency departments guideline. NCC-NSC 22/02/05. National Institute for Clinical Excellence, Feb: 1–292.
74. The Japanese Association for Emergency Psychiatry (2009) Guidelines for psychiatric emergency treatment (1) (General principles, Management of Agitation and Aggression) (Version 2009). The Japanese Association for Emergency Psychiatry.
75. Huckshorn KA (2004) Reducing seclusion restraint in mental health use settings: core strategies for prevention. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 42: 22–33.

76. Gaskin CJ, Elsom SJ and Happell B (2007) Interventions for reducing the use of seclusion in psychiatric facilities: review of the literature. *Br J Psychiatry* 191: 298–303.
77. Georgieva I, Mulder CL and Whittington R (2012) Evaluation of behavioral changes and subjective distress after exposure to coercive inpatient interventions. *BMC Psychiatry* 12: 54.
78. Seo MK, Kim SH and Rhee M (2013) The impact of coercion on treatment outcome: oneyear follow-up survey. *Int J Psychiatry Med* 45: 279–298.
79. Sheehan KA and Burns T (2011) Perceived coercion and the therapeutic relationship: a neglected association? *Psychiatr Serv* 62: 471–476.
80. Gilbert H, Rose D and Slade M (2008) The importance of relationships in mental health care: a qualitative study of service users' experiences of psychiatric hospital admission in the UK. *BMC Health Serv Res* 8: 92.
81. Huf G, Coutinho ES and Adams CE; TREC-SAVE Collaborative Group (2012) Physical restraints versus seclusion room for management of people with acute aggression or agitation due to psychotic illness (TREC-SAVE): a randomized trial. *Psychol Med* 42: 2265–2273.
82. Soininen P, Putkonen H, Joffe G, et al (2013) Does experienced seclusion or restraint affect psychiatric patients' subjective quality of life at discharge? *Int J Ment Health Syst* 7: 28.
83. Priebe S, Katsakou C, Amos T, et al (2009) Patients' views and readmissions 1 year after involuntary hospitalisation. *Br J Psychiatry* 194: 49–54.
84. Noda T, Sugiyama N, Sato M, et al (2013) Influence of patient characteristics on duration of seclusion/restraint in acute psychiatric settings in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 67: 405–411.
85. Raboch J, Kalisova L, Nawka A, et al (2010) Use of coercive measures during

involuntary hospitalization: findings from ten European countries. *Psychiatr Serv* 61: 1012–1017.

86. Ministry of Health, Labor and Welfare (2013) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000027946.pdf>. Accessed 6 Feb 2016.
87. Ministry of Health, Labor and Welfare, electric Coercive measures Database for Optimization. (2011) <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002j170-att/2r9852000002k045.pdf>. Accessed 12 Jan 2019.
88. Kallert TW, Glockner M, Onchev G, et al (2005) The EUNOMIA project on coercion in psychiatry: study design and preliminary data. *World Psychiatry* 4: 168–172.
89. Azorin JM, Spiegel R, Remington G, et al (2001) A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J psychiatry* 158: 1305–1313.
90. Carney S, Cowen P, Geddes J, et al (2003) Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361: 799–808.
91. Greenhalgh J, Knight C, Hind D, et al (2005) Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technol Assess* 9: 1–156. iii-iv.
92. Overall JE and Gorham DR (1962) The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 10: 799–812.
93. Velligan D, Prihoda T, Dennehy E, et al (2005) Brief psychiatric rating scale expanded version: how do new items affect factor structure? *Psychiatry Res* 135: 217–228.
94. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al (1988) Clozapine for the treatment-resistant

- schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45: 789–796.
95. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, et al (1988) Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 24: 62–67.
  96. Conley RR, Tamminga CA, Kelly DL, et al (1999) Treatment-resistant schizophrenic patients respond to clozapine after olanzapine non-response. *Biol Psychiatry* 46: 73–77.
  97. Ishigooka J, Murasaki M and Miura S (2000) Olanzapine optimal dose: results of an openlabel multicenter study in schizophrenic patients. Olanzapine Late-Phase II Study Group. *Psychiatry Clin Neurosci* 54: 467–478.
  98. Gupta S and Murray RM (1992) The relationship of environmental temperature to the incidence and outcome of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 160: 788–792.
  99. Page LA, Hajat S, Kovats RS, et al (2012) Temperature-related deaths in people with psychosis, dementia and substance misuse. *Br J Psychiatry* 200: 485–490.
  100. Clarke M, Moran P, Keogh F, et al (1999) Seasonal influences on admissions for affective disorder and schizophrenia in Ireland: a comparison of first and readmissions. *Eur Psychiatry* 14: 251–255.
  101. Stolwijk AM, Straatman H and Zielhuis GA (1999) Studying seasonality by using sine and cosine functions in regression analysis. *J Epidemiol Community Health* 53: 235–238.
  102. Moran A, Cocoman A, Scott PA, et al (2009) Restraint and seclusion: a distressing treatment option? *J Psychiatr Ment Health Nurs* 16: 599–605.
  103. Meehan T, Bergen H and Fjeldsoe K (2004) Staff and patient perceptions of seclusion: has anything changed?. *J Adv Nurs* 47: 33–38.
  104. Japanese Society of neuropsychopharmacology (2015) Guideline for pharmacological therapy of schizophrenia. Ver7.1. Japanese Society of

Neuropsychopharmacology.

105. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, et al (2004) Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 55: 886–891.
106. Morrison D (1996) Management of treatment refractory schizophrenia. *Br J Psychiatry* 169: 15–20.
107. Nelson LA, Graham MR, Lindsey CC, et al (2011) Medication adherence and glycemic control in patients with psychotic disorders in the Veterans Affairs healthcare system. *Pharm Pract* 9: 57–65.
108. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, et al (2004) Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161: 692–699.
109. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, et al (2002) Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 63: 892–909.
110. Overall JE and Gorham DR (1988) The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull* 24: 97–99.

Appendices

Appendix 1. DPC データ様式 1.

大項目	必須条件等有	小項目	内容（入力様式等）
1. 病院属性等	○	(1) 施設コード	都道府県番号（2桁）＋医療機関コード(7桁) 例 011234567 ※前ゼロ必須
	○	(2) 診療科コード	「医療資源を最も投入した傷病名」を診療した科のコードを記入 ※前ゼロ必須
	○	(3) 統括診療情報番号	1入院サマリは0。転棟の度に1、2、3とする、同一疾患での3日以内の再入院はAとする。
2. データ属性等	○	(1) データ識別番号	0～9からなる10桁の数字 例 0123456789 ※前ゼロ必須
	○	(2) 性別	1.男 2.女
	○	(3) 生年月日	0～9からなる8桁の数字 YYYYMMDD 例 1970年5月1日 →19700501
	○	(4) 患者住所地域の郵便番号	0～9からなる7桁の数字 例 〒100-8916→1008916 ※前ゼロ必須
3. 入退院情報	○	(1) 入院中の主な診療目的	1.診断・検査のみ 2.教育入院 3.計画された短期入院の繰り返し（化学療法、放射線療法、抜釘） 4.その他の加療
	○	(2) 治験実施の有無	0.無 1.有
	○	(3) 入院年月日	0～9からなる8桁の数字 YYYYMMDD 例 2013年4月1日 →20130401
	○	(4) 退院年月日	0～9からなる8桁の数字 YYYYMMDD 例 2013年4月1日 →20130401
	○	(5) 転科の有無	0.無 1.有
	○	(6) 入院経路	1.院内出生 2.一般入院 3.その他病棟からの転棟

※1	(7) 他院よりの紹介の有無	0.無 1.有
※1	(8) 自院の外来からの入院	0.無 1.有
※1	(9) 予定・救急医療入院	入力要領を参照
※1	(10) 救急車による搬送の有無	0.無 1.有

○：必須 ▲：ある場合必須

※1：3(6)入院経路が2.一般入院の場合のみ入力する

大項目	必須条件等有	小項目	内容（入力様式等）
-----	--------	-----	-----------

3. 入退院情報	○	(11) 退院先	1.外来（自院） 2.外来（他院） 4.転院 5.終了 6.その他病棟への転棟 7.介護施設 9.その他 0.不明
	○	(12) 退院時転帰	入力要領を参照
	○	(13) 24時間以内の死亡の有無	0.入院後24時間以内の死亡無し 1.入院後24時間以内の死亡有り 2.救急患者として搬送され、入院前に処置室、手術室等で死亡有り
	○	(14) 前回退院年月日	0～9からなる8桁の数字 YYYYMMDD 例 2013年6月1日 →20130601
	○	(15) 前回同一疾病で自院入院の有無	0～9からなる8桁の数字 YYYYMMDD 例 2013年6月1日 →20130601
	○	(16) 調査対象となる一般病棟への入院の有無	入力要領を参照
	○	(17) 調査対象となる精	入力要領を参照

		神病棟への入院の有無	
	○	(18) その他の病棟への入院の有無	入力要領を参照
	○	(19) 様式 1 開始日	0～9 からなる 8 桁の数字 YYYYMMDD 例 2013 年 6 月 1 日 →20130601
	○	(20) 様式 1 終了日	0～9 からなる 8 桁の数字 YYYYMMDD 例 2013 年 6 月 1 日 →20130601
4. 診断情報	○	(1) 主傷病名	退院時サマリの主傷病欄に記入された傷病名
	○	(2) ICD10 コード	4(1)主傷病に対する ICD10
	○	(3) 入院の契機となった傷病名	入院の契機となった傷病名
	○	(4) ICD10 コード	4(3)入院の契機となった傷病名に対する ICD10
	○	(5) 医療資源を最も投入した傷病名	医療資源を最も投入した傷病名でレセプトと請求した手術等の診療行為と一致する傷病名
	○	(6) ICD10 コード	4(5)医療資源を最も投入した傷病名に対する ICD10
	▲	(7) 医療資源を 2 番目に投入した傷病名	医療資源を 2 番目に投入した傷病名
	▲	(8) ICD10 コード	4(7)医療資源を 2 番目に投入した傷病名に対する ICD10
	▲	(9) 入院時併存症名 1	入院時点で既に存在していた傷病名
	▲	(10) ICD10 コード	4(9)入院時併存症名 1 に対する ICD10
	▲	(11) 入院時併存症名 2	入院時点で既に存在していた傷病名
	▲	(12) ICD10 コード	4(11)入院時併存症名 2 に対する ICD10
	▲	(13) 入院時併存症名 3	入院時点で既に存在していた傷病名
	▲	(14) ICD10 コード	4(13)入院時併存症名 3 に対する ICD10

○：必須 ▲：ある場合必須

大項目	必須条件等有	小項目	内容（入力様式等）
4.診断情報	▲	(15) 入院時併存症名 4	入院時点で既に存在していた傷病名
	▲	(16) ICD10 コード	4(15)入院時併存症名 4 に対する ICD10
	▲	(17) 入院後発症疾患名 1	入院中に発生した傷病名
	▲	(18) ICD10 コード	4(17)入院後発症疾患名 1 に対する ICD10
	▲	(19) 入院後発症疾患 2	入院中に発生した傷病名
	▲	(20) ICD10 コード	4(19)入院後発症疾患名 2 に対する ICD10
	▲	(21) 入院後発症疾患名 3	入院中に発生した傷病名
	▲	(22) ICD10 コード	4(21)入院後発症疾患名 3 に対する ICD10
	▲	(23) 入院後発症疾患名 4	入院中に発生した傷病名
	▲	(24) ICD10 コード	4(23)入院後発症疾患名 4 に対する ICD10
5.手術情報	▲	(1) 手術名 1	名称
	▲	(2) 空欄	空欄
	▲	(3) 点数表コード	医科診療報酬点数表における手術料に関わるコード
	▲	(4) 手術回数	1.初回 2.再手術
	▲	(5) 手術側数	1.右側 2.左側 3.左右
	▲	(6) 手術日	0～9 からなる 8 桁の数字 YYYYMMDD 例 2013 年 7 月 1 日 →20130701
	▲	(7) 麻酔	1.全身麻酔 2.硬膜外麻酔 3.脊椎麻酔 4.静脈麻酔 5.局所麻酔 6.全麻+硬膜外 7.その他 9.無
	▲	(8) 手術名 2	名称
	▲	(9) 空欄	空欄
	▲	(10) 点数表コード	医科診療報酬点数表における手術料に関わるコード
	▲	(11) 手術回数	1.初回 2.再手術

▲	(12) 手術側数	1.右側 2.左側 3.左右
▲	(13) 手術日	0～9 からなる 8 桁の数字 YYYYMMDD 例 2013 年 7 月 1 日 →20130701
▲	(14) 麻酔	1.全身麻酔 2.硬膜外麻酔 3.脊椎麻酔 4.静脈麻酔 5.局所麻酔 6.全麻+硬膜外 7.その他 9.無
▲	(15) 手術名 3	名称
▲	(16) 空欄	空欄
▲	(17) 点数表コード	医科診療報酬点数表における手術料に関わるコード
▲	(18) 手術回数	1.初回 2.再手術
▲	(19) 手術側数	1.右側 2.左側 3.左右
▲	(20) 手術日	0～9 からなる 8 桁の数字 YYYYMMDD 例 2013 年 7 月 1 日 →20130701
▲	(21) 麻酔	1.全身麻酔 2.硬膜外麻酔 3.脊椎麻酔 4.静脈麻酔 5.局所麻酔 6.全麻+硬膜外 7.その他 9.無
▲	(22) 手術名 4	名称
▲	(23) 空欄	空欄

○：必須 ▲：ある場合必須

大項目	必須条件等	小項目	内容（入力様式等）
5.手術情報	▲	(24) 点数表コード	医科診療報酬点数表における手術料に関わるコード
	▲	(25) 手術回数	1.初回 2.再手術
	▲	(26) 手術側数	1.右側 2.左側 3.左右
	▲	(27) 手術日	0～9 からなる 8 桁の数字 YYYYMMDD 例 2013 年 7 月 1 日→20130701
	▲	(28) 麻酔	1.全身麻酔 2.硬膜外麻酔 3.脊椎麻酔 4.静脈麻酔 5.局所麻酔 6.全麻+硬膜外 7.その他 9.無

	▲	(29) 手術名 5	名称
	▲	(30) 空欄	空欄
	▲	(31) 点数表コード	医科診療報酬点数表における手術料に関わるコード
	▲	(32) 手術回数	1.初回 2.再手術
	▲	(33) 手術側数	1.右側 2.左側 3.左右
	▲	(34) 手術日	0～9 からなる 8 桁の数字 YYYYMMDD 例 2013 年 7 月 1 日 →20130701
	▲	(35) 麻酔	1.全身麻酔 2.硬膜外麻酔 3.脊椎麻酔 4.静脈麻酔 5.局所麻酔 6.全麻+硬膜外 7.その他 9.無
6. 診療情報	○	(1) 現在の妊娠の有無	0.無 1.有 2.不明
	※2	(2) 出生時体重	グラム単位入力 例 3000
	※2	(3) 出生時妊娠週数	0～9 からなる 2 桁の数字
	○	(4) 身長	センチメートル単位入力 例 156
	○	(5) 体重	キログラム単位入力（小数点第一位まで）例 52.5, 53.0
	○	(6) 喫煙指数	喫煙指数=1 日の喫煙本数×喫煙年数
	○	(7) 入院時意識障害がある場合の JCS	0.無 1.有（1～300） R.不穏 I.糞尿失禁 A.自発性喪失 例 意識レベル 3 で自発性喪失の場合は「3A」と記録
	※3	(8) 退院時意識障害がある場合の JCS	0.無 1.有（1～300） R.不穏 I.糞尿失禁 A.自発性喪失 例 意識レベル 3 で自発性喪失の場合は「3A」と記録
	○	(9) 入院時の ADL スコア	10 項目の評価視点について数字 10 桁で記入例 1211111100
	※3	(10) 退院時の ADL スコア	10 項目の評価視点について数字 10 桁で記入例 1211111100
	※4	(11) がんの初発、再発	0.初発 1.再発
	※5	(12) UICC 病期分類(T)	入力要領を参照
	※5	(13) UICC 病期分類(N)	入力要領を参照

	※5	(14) UICC 病期分類(M)	入力要領を参照
--	----	-------------------	---------

○：必須 ▲：ある場合は必須

※2：新生児疾患の場合は入力する

※3：死亡退院以外の場合は入力する

※4：医療資源を最も投入した傷病名が悪性腫瘍に該当する場合は入力する

※5：(11)が初発で有る場合は入力する。但し造血器腫瘍、副腎及び脳腫瘍を除く

大項目	必須条件等有	小項目	内容（入力様式等）
6. 診療情報	※6	(15) 癌取り扱い規約に基づくがんの Stage 分類	入力要領を参照
	※7	(16) 発症前 Rankin Scale	入力要領を参照
	※7	(17) 退院時 modified Rankin Scale	入力要領を参照
	※8	(18) 脳卒中の発症時期	入力要領を参照
	※9	(19) Hugh-Jones 分類	入力要領を参照
	※10	(20) 心不全の NYHA 心機能分類	1.レベル I 2.レベル II 3.レベル III 4.レベル IV
	※11	(21) 狭心症、慢性虚血性心疾患（050050）における入院時の重症度：CCS 分類入院時における重症度	入力要領を参照
	※12	(22) 急性心筋梗塞（050030、050040）における入院時の重症度：Killip 分類入院時における重症度	入力要領を参照
※13	(23) 肺炎の重症度分類	入力要領を参照	

※14	(24) 肝硬変の Child-Pugh 分類	Bil=1、Alb=2、腹水=1、脳症=3、PT=2 の場合は”12132”と記入
※15	(25) 急性膵炎の重症度分類	入力要領を参照

○：必須 ▲：ある場合は必須

※6：(11)が初発で有る場合は入力する。但し消化器系癌\*、骨腫瘍、悪性リンパ腫、副腎に限る。\*食道癌、大腸癌、肝癌、胆道癌、膵臓癌を指す

※7：入院契機病名が 010020,010040～010070 に定義される傷病名の場合は入力する

※8：医療資源を最も投入した傷病名が 010020,010040～010070 に定義される傷病名の場合は入力する

※9：医療資源を最も投入した傷病名が MDC04 に定義される傷病名の場合（6歳未満の小児で分類不能な場合は除く）は入力する

※10：主傷病名あるいは医療資源を最も投入した傷病名、医療資源を2番目に投入した傷病名のいずれかが心不全に関係する

ICD10 を入力した場合に入力する

※11：医療資源を最も投入した傷病名が 050050 に定義される傷病名の場合は入力する

※12：医療資源を最も投入した傷病名が 050030、050040 に定義される傷病名の場合は入力する

※13：15歳以上で、医療資源を最も投入した傷病名が 040070、040080 に定義される傷病名の場合は入力する

※14：4.診断情報で入力した傷病名のいずれかが 060300 に定義される傷病名の場合は入力する

※15：医療資源を最も投入した傷病名が 060350 に定義される傷病名の場合は入力する

大項目	必須条件等	小項目	内容（入力様式等）
6. 診療情報	※16	(26) Burn index	0～100 の数字
	▲	(27) その他の重症度分類・名称	空欄
	▲	(28) その他の重症度分類・分類番号または記号	空欄

	※17	(29) 入院時の妊娠週数	2桁の数字
	※18	(30) 精神保健福祉法における入院形態	1. 任意入院 2. 医療保護入院 3. 措置入院 4. 応急入院
	※18	(31) 精神保健福祉法に基づく隔離日数	日数を記入(単位 日)
	※18	(32) 精神保健福祉法に基づく身体拘束日数	日数を記入(単位 日)
	※18	(33) 入院時 GAF 尺度	入力要領を参照
	※19	(34) 病名付加コード	入力要領を参照
	○	(35) 化学療法の有無	0. 無 1. 有(経口) 2. 有(経静脈又は経動脈) 3. 有(その他)
	※20	(36) テモゾロミド(初回治療)の有無	0. 無 1. 有
	※21	(37) 入院周辺の分娩の有無	1. 入院前1週間以内に分娩あり 2. 入院中に分娩あり 3. その他
	※22	(38) 分娩時出血量	分娩時出血量をミリリットル単位で記入
	※5	(39) UICC 病期分類(版)	6.第6版 7.第7版
7.再入院調査	※23	(1)再入院種別	1. 計画的再入院 2. 予期された再入院 3. 予期せぬ再入院
	※23	(2)理由の種別	入力要領を参照
	※24	(3)自由記載欄	
8.再転棟調査	※25	(1)再転棟種別	1. 計画的再転棟 2. 予期された再転棟 3. 予期せぬ再転棟
	※25	(2)理由の種別	入力要領を参照
	※26	(3)自由記載欄	

○：必須 ▲：ある場合は必須

※16：4.診断情報で入力した傷病名のいずれかが161000に定義される場合入力。ない場合は空欄(Null)とする

※17：6.(1)現在の妊娠の有無が有の場合必須

※18:医療資源を最も投入した傷病名が MDC17 及び 01021x に定義される傷病名の場合又は精神病床への入院がある場合は入力する

※19:医療資源を最も投入した傷病名が、C340、C341、C342、C343、C348、C349、C445、C493、C73、C783、C788、C792、C795、

C798、C859、D139、D180、D181、D213、D360、D361、D367、D376、D377、D481、

D485、I50、S364、S368、S378 に定義される傷病名の場合は入力する

※20:医療資源を最も投入した傷病名が 010010 に定義される傷病名の場合は入力する

※21:医療資源を最も投入した傷病名が 120130、120140、120160、120170、120180、120200、

120210、120260、120270 に定義される傷病名の場合は入力する

※22:(37)入院周辺の分娩の有無が"1","2"の場合入力する

※23:前回退院年月日より 6 週間以内の再入院の場合に入力する

※24:7.(2)理由の種別が"その他"の場合に入力する (全角 100 文字以内)

※25:1 入院内で DPC 算定病棟から DPC 算定病棟以外へ転棟しており、その後 DPC 算定病棟へ再転棟した場合に入力する

※26:8.(2)理由の種別が"その他"の場合に入力する (全角 100 文字以内)

Appendix 2. 行動制限等最適化データベースの調査項目表.

分類	項目	選択肢	
患者情報	性別	1 男, 2 女	
入院、入棟時情報	身体合併症	有無	0 なし, 1 あり, 2 疑い
		重症度	1 一次レベル, 2 二次レベル, 3 三次レベル
		診断	0 特定不能, 1 A_B 感染症/寄生虫症, 2 C_D 新生物, 3 D 血液/造血器疾患/免疫機構障害, 4 E 内分泌/栄養/代謝疾患, 5 G 神経系疾患, 6 H 眼/付属器疾患, 7 H 耳/乳様突起疾患, 8 I 循環器系疾患, 9 J 呼吸器系疾患, 10 K 消化器系疾患, 11 L 皮膚/皮下組織疾患, 12 M 筋骨格系/結合組織疾患, 13 N 尿路性器系疾患, 14 O 妊娠/分娩/産じょく<褥>, 15 P 周産期に発生した病態, 16 Q 先天奇形/変形/染色体異常, 17 R 症状/徴候/異常所見など分類不可, 18 S_T 損傷/中毒/その他の外因の影響
	一般科による定期的フォロー	0 なし, 1 あり	
	主病像	1 幻覚・妄想, 2 精神運動興奮, 3 昏迷・亜昏迷, 4 抑うつ, 5 躁, 6 不安・焦燥, 7 せん妄, 8 意識障害, 9 解離, 10 その他	
	自殺念慮	0 なし, 1 漠然, 2 明確, 3 評価困難	
	自傷	0 自傷なし, 1 あり (致死性の低い手段), 2 あり (致死性の高い手段)	

	他害の危険		0 なし, 1 対物, 2 攻撃的言辞, 3 対人
	アルコール・薬物の依存・乱用		0 なし, 1 あり
	服薬状況		0 規則的, 1 不規則
薬剤情報 (入棟後)	入棟後 精神神経用剤 内服初日の処方	その他の精神神経用剤	0 なし, 1 あり
		身体疾患治療薬	0 なし, 1 あり
		下剤	0 なし, 1 あり
		排尿障害治療剤	0 なし, 1 あり
入院、入棟時情報	入棟日の処置	隔離	0 なし, 1 あり
		拘束	0 なし, 1 あり
		静脈確保	0 なし, 1 あり
		筋肉注射(デポ剤を除く)	0 なし, 1 あり
			1 Haloperidol, 2 Levomepromazine, 3 Chlorpromazine, 4 Biperiden, 5 Promethazine, 6 Diazepam, 7 Midazolam, 8 その他
		静脈注射	0 なし, 1 あり
			1 Haloperidol, 2 Diazepam, 3 Flunitrazepam, 4 Midazolam, 5 バルビツール酸系, 6 その他
	膀胱カテーテル	0 なし, 1 あり	
	入棟時 BPRS	1. 心気症	1 2 3 4 5 6 7
		2. 不安	1 2 3 4 5 6 7
		3. 情動的ひきこもり	1 2 3 4 5 6 7
4. 概念の統合失調		1 2 3 4 5 6 7	
5. 罪責感		1 2 3 4 5 6 7	

		6. 緊張	1 2 3 4 5 6 7
		7. 奇妙な態度	1 2 3 4 5 6 7
		8. 誇大性	1 2 3 4 5 6 7
		9. 抑うつ気分	1 2 3 4 5 6 7
		10. 敵意	1 2 3 4 5 6 7
		11. 猜疑心	1 2 3 4 5 6 7
		12. 幻覚による行動	1 2 3 4 5 6 7
		13. 運動減退	1 2 3 4 5 6 7
		14. 非協調性	1 2 3 4 5 6 7
		15. 不自然な思考内容	1 2 3 4 5 6 7
		16. 情動の平板化	1 2 3 4 5 6 7
		17. 興奮	1 2 3 4 5 6 7
		18. 失見当識	1 2 3 4 5 6 7
		合計得点	点（上記18下位項目の合計を自動計算）
薬剤情報	内服初日の処方	持参薬管理	0 持参なし, 1 あり（薬剤師関与あり）, 2 あり（薬剤師関与なし）
(入棟後)	精神神経用剤 内服開始日		年 月 日
	服薬管理形態		1 自己管理, 2 援助（与薬）, 3 強制（経管・強制経口）
入院、入棟時情報		時間帯	1 平日日中, 2 土日祝日日中, 3 準夜, 4 深夜
		救急医療事業における患者カテゴリ	1 救急事業ケース, 2 一般ケース
		診療報酬における新規入院の該当	1 新規入院, 2 新規入院に該当しない
		公的扶助	1 生活保護 受給あり, 2 生活保護 受給なし

精神保健福祉情報  
(入棟時)

他院を含む通算入院回数（今回を含む） （医療保護入院届等に記載する回数を記入）		回目，0 なし，1 あり，2 不明
他院を含む精神科通算入院期間		1 1年未満，2 1年～10年未満，3 10年以上，4 不明
主診断の推定罹病期間		1 1年未満，2 1年～10年未満，3 10年以上，4 不明
入棟時居住先		1 自宅（同居者有），2 自宅（独居），3 精神障害者施設，4 身体・知的施設，5 高齢者施設，6 その他社会福祉施設，7 病院（病院に住所を置いている場合），8 住所不定，9 その他，10 不明
入棟経路		1 在宅から入院（施設を含む），2 当院他病棟からの転棟，3 他精神科病院より転院，4 一般病院から転院，5 司法施設から，6 その他
入棟前 精神科治療状況	有無	0 精神科治療歴なし，1 通院中，2 治療終了（既往），3 自己中断，4 精神科入院治療中，5 不明
	1を選択の場合	1 当院（サテライトクリニックを含む）通院中，2 他院 有床精神科通院中，3 他院 無床精神科通院中
		1 最終受診は当院，2 最終受診は他院
入棟前 在宅支援サービス	有無	0 なし，1 あり
	サービス内容	1 訪問看護，2 ホームヘルプ，3 精神科デイケア，4 就労継続・移行支援，5 地域活動支援センター，6 相談支援（ケアマネ），7 ピアサポート，8 自助グループ，9 介護保険，10 その他

	入棟時 制度利用	有無	0 なし, 1 あり
		利用制度	1 障害年金, 2 生活保護, 3 自立支援医療, 4 精神障害者保健福祉手帳, 5 その他
薬剤情報 (入棟後)	入棟後 精神神経用剤 内服初日の処方	精神神経用剤 種別	1 第一世代抗精神病薬, 2 第二世代抗精神病薬, 3 第一世代デポ剤, 4 第二世代デポ剤, 5 抗パーキンソン薬, 6 気分安定薬, 7 抗不安薬, 8 睡眠剤, 9 抗うつ剤, 10 抗てんかん剤, 11 神経刺激薬, 12 認知症治療薬, 13 抗酒薬
退棟、退院時情報	身体合併症	有無	0 なし, 1 あり, 2 疑い
		重症度	1 一次レベル, 2 二次レベル, 3 三次レベル
		診断	0 特定不能, 1 A_B 感染症/寄生虫症, 2 C_D 新生物, 3 D 血液/造血器疾患/免疫機構障害, 4 E 内分泌/栄養/代謝疾患, 5 G 神経系疾患, 6 H 眼/付属器疾患, 7 H 耳/乳様突起疾患, 8 I 循環器系疾患, 9 J 呼吸器系疾患, 10 K 消化器系疾患, 11 L 皮膚/皮下組織疾患, 12 M 筋骨格系/結合組織疾患, 13 N 尿路性器系疾患, 14 O 妊娠/分娩/産じょく<褥>, 15 P 周産期に発生した病態, 16 Q 先天奇形/変形/染色体異常, 17 R 症状/徴候/異常所見など分類不可, 18 S_T 損傷/中毒/その他の外因の影響
	院内自殺 (完遂)	有無	0 なし, 1 あり
	臨床全般改善度 CGI		1 著明改善, 2 中等度改善, 3 軽度改善, 4 不変, 5 軽度悪化, 6 中等度悪化, 7 著明悪化

	薬剤による有害事象	有無	0 なし, 1 あり
		内容	
薬剤情報 (退棟時)	退棟時 処方	その他の精神神経用剤	0 なし, 1 あり
		身体疾患治療薬	0 なし, 1 あり
		下剤	0 なし, 1 あり
		排尿障害治療剤	0 なし, 1 あり
退棟、退院時情報	退棟時 BPRS	1. 心気症	1 2 3 4 5 6 7
		2. 不安	1 2 3 4 5 6 7
		3. 情動的ひきこもり	1 2 3 4 5 6 7
		4. 概念の統合失調	1 2 3 4 5 6 7
		5. 罪責感	1 2 3 4 5 6 7
		6. 緊張	1 2 3 4 5 6 7
		7. 奇妙な態度	1 2 3 4 5 6 7
		8. 誇大性	1 2 3 4 5 6 7
		9. 抑うつ気分	1 2 3 4 5 6 7
		10. 敵意	1 2 3 4 5 6 7
		11. 猜疑心	1 2 3 4 5 6 7
		12. 幻覚による行動	1 2 3 4 5 6 7
		13. 運動減退	1 2 3 4 5 6 7
		14. 非協調性	1 2 3 4 5 6 7
		15. 不自然な思考内容	1 2 3 4 5 6 7
		16. 情動の平板化	1 2 3 4 5 6 7

		17. 興奮	1 2 3 4 5 6 7
		18. 失見当識	1 2 3 4 5 6 7
		合計得点	点 (上記18下位項目の合計を自動計算)
電気けいれん療法	有無	0 なし, 1 あり	
	m-ECT回数	回	
自傷インシデント	有無	0 なし, 1 あり	
	回数	回	
暴力インシデント	有無	0 なし, 1 あり	
	回数	回	
無断離院	有無	0 なし, 1 あり	
治療関連合併症	嚥下性肺炎	0 なし, 1 あり	
	肺血栓塞栓症	0 なし, 1 あり	
	転倒・転落	0 なし, 1 あり	
	褥瘡	0 なし, 1 あり	
その他の重大インシデント		0 なし, 1 あり	
	内容		
薬剤情報(退棟時)	服薬管理形態	1 自己管理, 2 援助(与薬), 3 強制(経管・強制経口)	
精神保健福祉情報(退棟時)	退棟後 精神科	大分類	1 通院、2 入院、3 治療不要、4 その他
	治療形態	1 を選択の場合	1 当院(サテライトクリニックを含む)通院, 2 他院 有床精神科通院, 3 他院 無床精神科通院, 4 一般科への通院, 5 通院先の特定なし

	2 を選択の場合	1 当院精神科入院継続、2 他精神科病院へ転院、3 一般科へ転院（当院内転科転棟を含む）
退棟後 居住先		1 自宅（同居者有）、2 自宅（独居）、3 精神障害者施設、4 身体・知的施設、5 高齢者施設、6 その他社会福祉施設、7 病院（病院に住所を置く場合）、8 住所不定、9 その他、10 不明
精神保健福祉士等の関与への早さ		1 1週間以内、2 1週間以上 3 関与なし
精神保健福祉士等の関与の深さ		1 相談・情報提供を実施 2 外部の関係機関と連絡調整を実施 3 同行訪問など地域や自宅へのアウトリーチを実施
心理社会的 アセスメント	有無	0 なし、1 あり
	把握したニーズ	0 なし 1 住居確保 2 日中の居場所の確保 3 家族支援および調整 4 就労支援 5 制度利用 6 金銭管理 7 生活全般の改善をめざす相談 8 その他
ケアプランの作成	有無	0 なし、1 あり
入院中の直接のサポート内容		0 なし 1 住居確保 2 日中の居場所の確保 3 家族支援および調整 4 就労支援 5 制度利用 6 金銭管理 7 生活全般の改善をめざす相談 8 その他
サービス調整会議の実施	有無	0 なし、1 あり
ケア会議の実施	有無	0 なし、1 あり
退院後のケアマネー	有無	0 なし、1 あり

	ジャ確保	主たるケアマネージャー	1 院内スタッフ, 2 院外スタッフ
	退棟後 在宅支援 サービス	有無	0 なし, 1 あり
		サービス内容	1 訪問看護, 2 ホームヘルプ, 3 精神科デイケア, 4 就 労継続・移行支援, 5 地域活動支援センター, 6 相談 支援 (ケアマネ), 7 ピアサポート, 8 自助グループ, 9 介護保険, 10 その他
薬剤情報 (退棟時)	退棟時 処方	精神神経用剤 種別	1 第一世代抗精神病薬, 2 第二世代抗精神病薬, 3 第 一世代デポ剤, 4 第二世代デポ剤, 5 抗パーキンソン 薬, 6 気分安定薬, 7 抗不安薬, 8 睡眠剤, 9 抗うつ 剤, 10 抗てんかん剤, 11 神経刺激薬, 12 認知症治 療薬, 13 抗酒薬

## 謝辞

本研究を行う機会を与えてくださり、終始ご懇篤なるご指導、ご高配を賜りました九州大学大学院 薬学府 薬物動態学分野 家入 一郎 教授 に深甚なる謝意を表します。特殊な指導形態を快諾していただき、さらには思う通りに研究を行う機会を賜りましたこと深く感謝申し上げます。

本研究に携わる機会を与えてくださり、終始ご懇篤なるご指導、ご高配を賜りました九州大学大学院 医学研究院 基礎医学部門 環境社会医学 萩原 明人 教授 に深甚なる謝意を表します。また、研究生生活を通して、研究に対する姿勢および人生について終始有益なご助言と温かいご指導を賜りましたこと深く感謝申し上げます。

本論文の作成にあたり、終始ご懇篤なるご指導、有益なご助言とご高閲を賜りました九州大学大学院 医学研究院 基礎医学部門 医療コミュニケーション学分野 小野塚 大介 助教 に深く感謝申し上げます。研究のいろは、腰強であることについて、多くご指導賜りましたこと深く感謝申し上げます。

本研究を行う機会を快く与えてくださり、終始温かいご指導、ご支援を賜りました医療法人杏和会 阪南病院 黒田 健治 院長 に謹んで深謝致します。本研究の遂行にあたり、データ収集とクリーニングに貴重かつ膨大な時間を費やして頂いた医療法人杏和会 阪南病院 池田 孝司 氏 に厚く御礼申し上げます。両氏の尽力なしには本研究は実現し得なかったことを述べさせていただきます。

研究生生活を通して、終始有益なご助言と温かいご支援を賜りました横浜市立大学 学術院 医学群 高度救急救命センター 安部 猛 助教 に厚く御礼申し上げます。

研究活動に関して多くのご協力とご助言を頂いた 九州大学大学院 医学研究院 基礎  
医学部門 萩原ゼミ 諸氏 に御礼申し上げます。

最後に、研究生活を通して体力および時間について多大な心配と寛大な理解を頂いた職  
場の皆様、心理的な支援を頂いた家族と友人に心から感謝致します。