

2. 平成29年度厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業（精神障害分野））「重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究-関連研究班の統括調整研究」（H29-精神-一般-003）

分担研究：クロザピン使用指針の研究 報告書

分担研究者： 木田 直也（国立病院機構 琉球病院 精神科医師）

研究要旨

クロザピン（CLZ）治療の地域連携体制に関する好事例として、まず琉球病院を取り上げ、その実態把握を行った。琉球病院では2010年2月から治療抵抗性統合失調症患者に対してCLZ治療を開始し、2018年3月までに延べ232例の治療を行った。CLZ治療後の経過は、治療継続例が180例（入院51例、通院129例）で、中止例が42例、CPMS（Clozaril Patient Monitoring Service）再登録例が10例となった（表1）。他施設からの紹介患者は、これまでに116例と全体の半数となり、CLZ治療の地域連携「沖縄モデル」の立ち上げにより、2015年以降の3年間はCLZ導入患者の7割以上を占めている（図1）。2015年7月には本邦初となるCLZ治療専門病棟（56床）を新設した。医療観察法病棟の入院患者を除いて、CLZ治療を行う患者の入院治療はすべてこの専門病棟で行っている。CLZ治療についての経験、知識、専門スタッフを持った拠点病院が多くの患者紹介を受け、この導入期の治療を集中的に担うことは、有害事象の発現を最小限にしながら、治療効果を最大化するためには最適な方法であると思われる。2014年9月には、これまでの5年間の地域連携の実績を踏まえ、琉球病院を拠点とするCLZ地域連携「沖縄モデル」を立ち上げた（図2）。このネットワークでは琉球病院が精神科病院・クリニックから適応患者の紹介を受けてCLZ導入のための入院治療を行う。退院後はCPMS登録施設からの紹介例であれば、その施設に通院し、CPMSの未登録施設からの紹介であれば、患者の居住地や交通の便に合わせて、通院先を決めていく。2015年2月からは、CLZ治療の多施設での連携会議を定期的で開催し、情報共有を行っている。沖縄県内のCPMS登録病院も年々増えて11病院となった。こうした琉球病院を拠点とした取り組みは厚生労働省の難治性精神疾患地域連携体制整備事業のモデル事業にも指定された。沖縄モデルの目標は県内のどこに住んでいても入院によるCLZ治療を受けることができ、退院後も自宅近くの施設で通院治療を継続することである。全国的にも地域の拠点病院を中心とした連携体制が構築されれば、どこに住んでいてもCLZ治療を受けることができる社会になると考えられる。

A. 研究目的

本研究は、精神障害者が入院生活から地域生活に円滑に移行できるようにするために、治療抵抗性統合失調症の治療薬であるクロザピン（CLZ）の地域連携体制に関する実態把握を行い、その指針を提示することを目的とする。

B. 研究方法

平成 29 年度は CLZ 治療の地域連携体制についての好事例を収集し、実態把握を行った。

分担研究者が所属する琉球病院では CLZ 治療の地域連携体制「沖縄モデル」を立ち上げ、これまでに延べ 232 例の治療抵抗性統合失調症患者に CLZ 治療を行った実績がある。琉球病院は好事例病院と考えられることから、まず琉球病院での CLZ 治療について検討し、考察を行った。

（倫理面への配慮）

クロザピン使用指針研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、倫理面の適切な配慮を行い実施する。本研究は介入を伴わない観察研究である。調査にあたっては、調査対象者の人権に十分な配慮した研究計画書を作成し、琉球病院倫理委員会に申請し、承認を得て研究を実施している。

C. 結果

1. クロザピン治療 232 症例の概要

琉球病院では 2010 年 2 月から治療抵抗性統合失調症患者に対して CLZ 治療を開始し、2018 年 3 月までに延べ 232 例の治療を行った。国内での施設別にみると、これは 2 番目に多い症例数となる。これらの症例の概要は表 1 の通りである。性別は男性が 151 例を占め、開始時年齢は 19 歳から 73 歳まで分布していた。治療抵抗性の分類は反応性不良が 217 例を占めた。開始時病棟を見ると、一般精神科病棟が 192 例であった。CLZ 治療目的での紹介例は 16 医療機関から 116 例となり、全体の 50%となった。CLZ 導入後の経過としては、治療継続例は 180 例となり、通院に移行した症例も 129 例となった。休薬や転医などにより CPMS（Clozaril Patient Monitoring Service）に再登録となったのは 10 例、治療中止となったのは 42 例であった。中止例のうち、有害事象によるものが 31 例であった。有害事象では白血球減少症・好中球減少症が 10 例と多く、次いで無顆粒球症が 9 例であり、これらは CLZ 治療中止後にすべて回復した。同意撤回は 8 例であり、主診断名の変更による中止は 2 例であった。効果不十分で中止をしたものはわずかに 1 例のみであった。

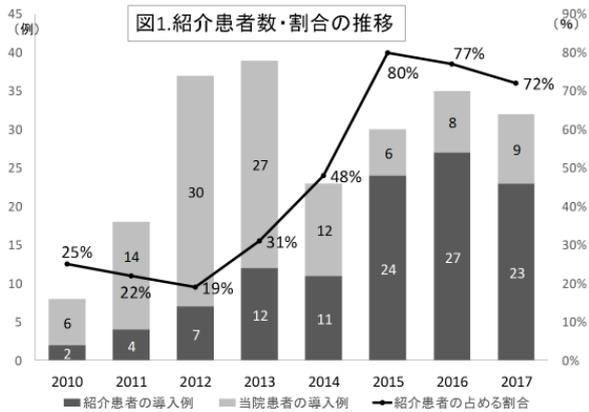
表 1. 琉球病院での CLZ232 症例の概要

性別	男	151 例 (65%)
	女	81 例 (35%)

開始時年齢	15～19 歳	1 例 (0.4%)
(19～73 歳に分布)	20～29 歳	41 例 (18%)
	30～39 歳	58 例 (25%)
	40～49 歳	78 例 (34%)
	50～59 歳	44 例 (19%)
	60～69 歳	9 例 (4%)
	70～79 歳	1 例 (0.4%)
治療抵抗性の分類	反応性不良	217 例 (94%)
	耐容性不良	15 例 (6%)
開始時病棟	一般精神科病棟	192 例 (83%)
	医療観察法病棟	40 例 (17%)
導入後の経過	CLZ 継続/入院	51 例 (22%)
	CLZ 継続/通院移行	129 例 (56%)
	CPMS 再登録	10 例 (4%)
	CLZ 中止	42 例 (18%)
中止理由	有害事象による中止	
	白血球減少症	10 例
	好中球減少症	9 例
	無顆粒球症	9 例
	反復性肺炎	1 例
	心嚢液の少量貯留	1 例
	ミオクローヌス	1 例
	その他	9 例
	同意撤回	8 例
	主診断名の変更	2 例
	効果不十分	1 例

2. 琉球病院へのクロザピン治療目的での紹介患者数

2010 年 2 月から 2018 年 3 月までに、琉球病院では 16 医療機関から 116 例の CLZ 導入目的の紹介患者を受け入れ、CLZ 治療を行ってきた。年別の紹介患者数を見ると、2010 年は 2 例であったが、CLZ の地域連携体制の立ち上げにより、2015 年は 24 例、2016 年は 27 例、2017 年は 23 例となり、この 3 年間は当院の新規導入数の 7 割以上を占めた（図 1）。



D. 考察

1. 琉球病院でのクロザピン導入期の治療¹⁾

琉球病院では2015年7月に本邦初となるCLZ治療専門病棟(56床)を新設した。医療観察法病棟の入院患者を除く、すべての患者の入院治療はこの専門病棟で行っている。ここでは専用のクリニカルパスを使用し、CLZによる薬物治療をベースにして、多職種チームが疾病教育、服薬指導、生活指導、家族教室などの治療を行っている。CLZ導入期においては6か月程度の入院治療後の退院を目指している。CLZ導入期には無顆粒球症などを初めとして有害事象が出現しやすく、わが国をはじめ多くの先進国でも入院治療が必要である。CLZ治療についての経験、知識、専門スタッフを持った拠点病院が多くの患者紹介を受け、この導入期の治療を集中的に担うことは、有害事象の発現を最小限にしなが、治療効果を最大化するためには最適な方法であると思われる。

2. クロザピン地域連携「沖縄モデル」¹⁾

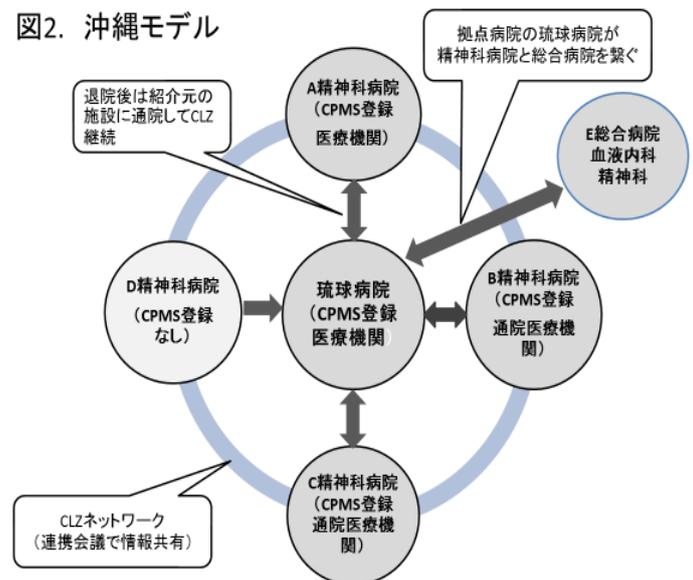
琉球病院ではこれまで他施設から治療抵抗性統合失調症患者のCLZ治療の依頼があったときは、長期入院中や暴力行為や多飲水などで隔離継続中であっても、家族の同意と患者本人からのある程度の了解が得られる場合は琉球病院に転院してもらい、CLZ治療を行ってきた。退院後も患者はCPMS登録施設に定期的に通院し、血液検査を受ける必要がある。2014年時点で県内にはCPMS登録医療機関としては、琉球病院の他には、沖縄本島南部の那覇市(近郊も含む)に2つの単科精神科病院があった。琉球病院は沖縄本島中部にあり、人口の多い那覇市からは高速道路を使用しても車で1時間以上要するため、本島南部在住の患者が退院した場合は2施設のどちらかに紹介して、そこでCLZ治療を継続していることが多かった。

2014年9月にこれまでの5年間の地域連携の実績を踏まえ、琉球病院を拠点とするCLZ地域連携「沖縄モデル」を立ち上げた(図2)。このネットワークでは琉球病院が精神科病院・クリニックから適応患者の紹介を受けてCLZ導入のための入院

治療を行う。退院後はCPMS登録施設からの紹介例であれば、その施設に通院し、CPMSの未登録施設からの紹介であれば、患者の居住地や交通の便に合わせて、通院先を決めていく。通院移行後に精神症状が悪化し、再入院が必要な場合は琉球病院CLZ治療病棟に再入院する。

2014年12月に行った県内の全精神科病院へのアンケート調査を基に11病院が集まり、2015年2月から県庁でのCLZ治療の連携会議をスタートさせた。その後も定期的に連携会議を開催し、情報共有を行っている。会議への参加病院数も毎年増え、CPMS登録病院も8病院増えて計11病院となった。琉球病院を拠点とした取り組みは厚生労働省の難治性精神疾患地域連携体制整備事業のモデル事業に指定されている。

図2. 沖縄モデル



E. 結論

沖縄モデルの目標は県内のどこに住んでいても入院によるCLZ治療を受けることができ、退院後も自宅近くの施設で通院治療を継続することである。全国的にも地域の拠点病院を中心とした連携体制が構築されれば、どこに住んでいてもCLZ治療を受けることができる社会になると考えられる。

参考文献

- 1) 木田直也, 大鶴卓, 高江洲慶 他: Clozapine治療の現在と将来—Clozapineの有効性と地域連携「沖縄モデル」への取り組み—. 精神科治療学, 31(増刊); 133-138, 2016.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

1) 木田直也, 大鶴卓, 村上優: 糖尿病を合併した治療抵抗性統合失調症患者のクロザピン治療中の経過: 第 113 回日本精神神経学会, 愛知県, 2017 年 6 月 22 日.

2) 木田直也, 大鶴卓, 高江洲慶 他: クロザピン治療中にけいれん発作が出現した統合失調症例についての検討: 第 39 回沖縄精神神経学会, 沖縄県, 2018 年 2 月 3 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし