

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（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-統括・調整班
（H29-精神-一般-003）」
分担研究報告書

2. クロザピン使用指針に関する研究

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

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。クロザピン班での好事例病院については以下の4つの方法で選択した。

- ① 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選ばれた地域が6か所あり（千葉県・三重県・大阪府・兵庫県・岡山県・沖縄県）、それぞれの地域で拠点病院と協力病院が存在する。これらの病院は好事例病院である。
- ② CLZ症例数の多い病院（150例以上）から好事例病院を選択する。
- ③ 統括調整班で実施する一次調査の結果から好事例病院を選択する。
- ④ 厚生労働省ナショナルデータベース（NDB）でCLZ処方率の高い好事例二次医療圏に属する拠点病院から好事例病院を選択する。

これらの好事例病院に対してヒアリング調査を行う。また、全国のCPMS（Clozaril Patient Monitoring Service）登録されている医療機関（平成30年6月時点で441施設）に対して、CLZ治療に関連したアンケート調査を行う。アンケートの内容は、CLZを使用した症例数、CLZ治療をする上での障壁などである。この調査結果を分析し、これらの結果を踏まえて実践ガイドを作成する。

拠点病院では、CLZのクリニカルパス、CLZ委員会、CLZ血中濃度測定体制などの院内体制も整備されているところが多かった。拠点病院からの情報発信により、各地域でのCPMS登録の医療機関や患者数が増え、精神科病院間の良好な地域連携や精神科病院と総合病院身体科との良好な地域連携の仕組みが存在していた。好事例病院では医師・看護師・ケースワーカー・臨床心理士・薬剤師などの多職種チームが連携したチーム治療が行われている。

全国のCPMS登録されている医療機関に対して行ったアンケート調査については、222施設からの有効回答が得られた。施設毎のCLZ治療の症例数は、1例も登録がなかったのは17施設（7.7%）であり、1例～9例の症例数であったのは107施設（48.2%）と多く、100症例以上であったのはわずかに5施設（2.3%）と少なかった。CPMS登録の施設であっても、多くの施設ではCLZ治療がそれほど行われていない現状がわかった。CLZ治療の障壁について

は、血液検査が頻回であること、無顆粒球症などの副作用が心配であるなどを挙げている施設が多かった。

厚生労働省では精神病床における入院需要および地域移行に伴う基盤整備量の目標値設定を行い、2025年までに治療抵抗性統合失調症治療薬の処方率を治療抵抗性統合失調症患者の25%～30%に普及させることを目指して検討する、としている。2019年4月時点でのCPMSの延べ登録患者数は8399人、登録医療機関数は522施設となっている。これまでCLZ治療を受けたのは治療抵抗性統合失調症患者全体の4%程度に留まっている。各都道府県別の人口10万人あたりのCPMS登録患者数（2019年1月）を見ると、登録患者数が最も少ない埼玉県と最も多い宮崎県の比は19.6倍となり、都道府県で大きな格差があることがわかった。宮崎県、沖縄県、岡山県ではそれぞれ登録患者数が200人を超える拠点病院があり、地域でのCLZ治療を牽引していた。

地域でのCLZ治療の均てん化を図り、CLZ治療を普及させるためには、共通の指標が必要である。好事例病院調査と全国のCPMS登録の医療機関へのアンケート調査の結果から、経験症例数により、CPMS登録の医療機関の成熟レベルを0～4bまでの6段階に分け、それぞれのレベルで達成すべき課題を表にまとめた（詳細はクロザピン班の総括研究報告書を参照）。CPMS登録の医療機関は、まず症例数20例（上位25%の施設が該当）、成熟度としてはレベル3を目標とするのが適当であると考えられた。

これら調査結果をもとにCLZ使用の実践ガイドを作成した。この実践ガイドが全国で活用され、CLZ治療が普及すれば、多くの長期入院患者の地域移行に繋がると考えられる。

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

クロザピン班での好事例病院については以下の4つの方法で選択した。

- ⑤ 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選ばれた地域が6か所あり（千葉県・三重県・大阪府・兵庫県・岡山県・沖縄県）、それぞれの地域で拠点病院と協力病院が存在する。これらの病院は好事例病院である。
- ⑥ CLZ症例数の多い病院（150例以上）から好事例病院を選択する。
- ⑦ 統括調整班で実施する一次調査の結果から好事例病院を選択する。
- ⑧ 厚生労働省ナショナルデータベース（NDB）でCLZ処方率の高い好事例二次医療圏に属する拠点病院から好事例病院を選択する。

これらの好事例病院に対してヒアリング調査を行う。

また、全国のCPMS（Clozaril Patient Monitoring Service）登録されている医療機関（平成30年6月時点で441施設）に対して、CLZ治療に関連したアンケート調査を行う。アンケートの内容は、CLZを使用した症例数、CLZ治療をする上での障壁などである。この調査結果を分析し、これらの結果を踏まえて実践ガイドを作成する。

（倫理面への配慮）

統括調整班による一次・二次調査は、帝京平成大学の倫理審査委員会の承認を得て実施した。クロザピン班の調査研究は、琉球病院倫理委員会に申請し、承認を得て研究を実施した。好事例と実態の調査にあたっては、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、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した。

C. 結果

厚労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選ばれた地域6か所の全ての拠点病院に対してヒアリング調査を行った。また、その他の基準で選択された6つの好事例病院へのヒアリング調査を行った。拠点病院では、CLZのクリニカルパス、CLZ委員会、CLZ血中濃度測定体制などの院内体制も整備されているところが多かった。拠点病院からの情報発信により、各地域でのCPMS登録の医療機関や患者数が増え、精神科病院間の良好な地

域連携や精神科病院と総合病院身体科との良好な地域連携の仕組みが存在していた。好事例病院では医師・看護師・ケースワーカー・臨床心理士・薬剤師などの多職種チームが連携したチーム治療が行われていた。

全国のCPMS登録されている医療機関に対して行ったアンケート調査については、222施設からの有効回答が得られた。施設毎のCLZ治療の症例数は、1例も登録がなかったのは17施設（7.7%）であり、1例～9例の症例数であったのは107施設（48.2%）と多く、100症例以上であったのはわずかに5施設（2.3%）と少なかった。CPMS登録の施設であっても、多くの施設ではCLZ治療がそれほど行われていない現状がわかった。CLZ治療の障壁については、血液検査が頻回であること、無顆粒球症などの副作用が心配であるなどを挙げている施設が多かった。

D. 考察

12の好事例地域・病院に対して、ヒアリング調査を実施し、好事例地域での成功要件を収集した。また全国のCPMS登録施設へのアンケート調査を行い、約半数の施設から回答を得ることができ、CPMS登録施設であるにも関わらず、多くの施設ではCLZ治療があまり行われていない状況が判明した。

厚生労働省では精神病床における入院需要および地域移行に伴う基盤整備量の目標値設定を行い、2025年までに治療抵抗性統合失調症治療薬の処方率を治療抵抗性統合失調症患者の25%～30%に普及させることを目指して検討する、としている。わが国でCLZが2009年に上市されて約10年が経過し、2019年4月時点でのCPMSの延べ登録患者数は8399人、登録医療機関数は522施設となっている。国内で治療を受けている統合失調症患者は約77万人であり、そのうち治療抵抗性の患者は30%程度であると推計されるので、これまでCLZ治療を受けたのは治療抵抗性統合失調症患者全体の4%程度に留まっている。

各都道府県別の人口10万人あたりのCPMS登録患者数（2019年1月）を見ると、登録患者数が最も少ない埼玉県と最も多い宮崎県の比は19.6倍となり、都道府県で大きな格差があることがわかった。宮崎県、沖縄県、岡山県ではそれぞれ登録患者数が200人を超える拠点病院があり、地域でのCLZ治療を牽引していた。

地域でのCLZ治療の均てん化を図り、CLZ治療を普及させるためには、共通の指標が必要である。好事例病院調査と全国のCPMS登録の医療機関へのアンケート調査の結果から、経験症例数により、CPMS登録の医療機関の成熟レベルを0～4bまでの6段階に分け、それぞれのレベルで達成すべき課題を表にまとめた（詳細はクロザピン班の総括研究報告書を参照）。CPMS登録の医療機関は、まず症例数20例（上位25%の施設が該当）、成熟度とし

てはレベル3を目標とするのが適当であると考えられた。

E. 結論

5つの研究班が連携して、好事例地域および好事例病院の実態を調査し、精神病床における「重度かつ慢性」患者の包括支援実践ガイドをまとめた。クロザピン班では調査結果をもとにCLZ使用の実践ガイドを作成した。この実践ガイドが全国で活用され、CLZ治療が普及すれば、多くの長期入院患者の地域移行に繋がると考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 木田直也, 村上優, 大鶴卓, 高江洲慶, 久保彩子, 石橋孝勇, 中原辰雄, 橋本喜次郎 : Clozapineの最適治療用量と維持治療用量の選定—琉球病院での臨床経験から—。臨床精神薬理 21 : 1037-1045, 2018.
- 2) 木田直也, 村上優, 大鶴卓, 高江洲慶, 石橋孝勇 : 地域におけるclozapine治療ネットワーク—琉球病院を拠点とした沖縄モデル—。臨床精神薬理 21 : 1439-1449, 2018.
- 3) 木田直也 : Clozapineが白血球数・好中球数の減少のために使えなくなった場合はどうすればいいでしょうか?。精神科治療学 33 (増刊) : 34-35, 2018.
- 4) 木田直也, 村上優, 大鶴卓, 久保彩子, 石橋孝勇, 福治康秀 : クロザピン療法の実際の運用—クロザピン専門病棟を中心とした琉球病院での取り組み。精神医学, 60 : 1339-1347, 2018.
- 5) 木田直也 : 「沖縄モデル」による治療抵抗性統合失調症に対する地域連携体制の構築。地域連携 入退院と在宅支援 11 : 54-59, 2018.

2. 学会発表

- 1) 木田直也, 大鶴卓, 村上優, 新里穂鷹, 久保彩子, 高江洲慶, 福治康秀 : クロザピン治療中にけいれん発作が出現した治療抵抗性統合失調症23例の報告。第114回日本精神神経学会学術総会 (口頭発表), 2018年6月21日, 神戸市.
- 2) 木田直也 : クロザピン専門病棟での治療と地域連携「沖縄モデル」への取り組み—琉球病院での242例の経験から—。第26回日本精神科救急学会学術総会 (ランチョンセミナー), 2018年10月12日, 那覇市.
- 3) 木田直也, 大鶴卓, 村上優, 久保彩子, 石橋孝勇, 吉田和史, 中原辰夫, 橋本喜次郎 : クロザピン血中濃度が1000ng/ml以上の高値を示した治療抵抗性統合失調症の症例群の検討。第71回九州精神神経学会 (口頭発表), 2019年1月31

日, 福岡市.

- 4) 木田直也, 大鶴卓, 村上優, 久保彩子, 石橋孝勇, 吉田和史, 福治康秀, 中原辰夫, 橋本喜次郎 : クロザピン血中濃度が1000ng/ml以上の高値を示した治療抵抗性統合失調症の症例群の検討。第40回沖縄精神神経学会 (口頭発表), 2019年2月9日, 沖縄県南風原町.

H. 知的財産権の出願・登録状況