

別紙 3

総合研究報告

1. 総括報告書 平成29～30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 -クロザピン使用指針研究

研究代表者 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。好事例病院については下記の4つの方法で選択した。

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。

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。

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。

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った。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)²⁾に対して、CLZ治療に関連したアンケート調査を行った。アンケートの内容は、CLZ治療を行った累計患者数、CLZ治療をする上での障壁などである。

好事例病院では、CLZ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。好事例地域では拠点病院や協力病院の役割があり、多施設での連携会議が定期的に行われ、血液内科(腫瘍内科・感染症内科)・糖尿病内科などの身体科との良好なネットワークなどの仕組みが整備されていた^{4,5,6,7)}。また医師・看護師・ケースワーカー・臨床心理士・薬剤師などの多職種が連携したチーム治療が行われていた。好事例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も存在していた。

全国のCPMS登録の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治療の累計患者数は、0人が17施設(7.7%)であり、1人～9人のあったのは107施設(48.2%)と多く、10～19人は19%(42施設)となった。つまり施設毎の累計患者数は9人以下が半数を超え、19人以下で75%を超えた。100人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。

国内外の調査から治療抵抗性統合失調症へのCLZの治療効果は高いことは明らかであり、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人であり、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。2019年1月時点での各都道府県別の人口10万人あたりのCPMS登録患者数を見ると、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(図3)。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。国際的にみても国内でのCLZ使用頻度は非常に低いことがわかっている。

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。好事例病院への調査と全国の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2に挙げた。CPMS登録の医療機関は、まず症例数20例(図3より、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。

これらの調査結果をもとにCLZ療法の実践ガイドをまとめた。この実践ガイドが全国の医療機関で活用され、CLZ治療が普及すれば、多くの長期入院患者の地域移行と社会復帰に繋がると考えられる。

分担研究者

村上優 国立病院機構 榊原病院 精神科医師
大鶴卓 国立病院機構 琉球病院 副院長
宮田量治 山梨県立北病院 副院長
矢田勇慈 岡山県精神科医療センター 精神科
医師

研究協力者

安西信雄 帝京平成大学大学院 臨床心理学研
究科 教授・研究科長
高江洲慶 国立病院機構 琉球病院 臨床心理
士

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

本研究は、重度慢性包括的支援に関連する4つの研究班〔統括調整研究班（研究代表者：安西信雄）薬物療法研究班（研究代表者：宮田量治）心理社会的治療/方策研究班（研究代表者：岩田和彦）チームによる地域体制研究班（研究代表者：吉川隆博）〕と連携して行う。

研究代表者の所属する琉球病院では沖縄県内のどこに住んでいてもCLZ治療が可能となるように琉球病院を拠点とした地域連携事業「沖縄モデル」を立ち上げ、平成31年3月までに延べ263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。こうした実績をもとに、沖縄モデルを雛形として他の好事例地域の経験を組み入れ、わが国において普及可能なCLZ治療普及のための実践ガイドをまとめたい。

好事例病院については下記の4つの方法で選択する。

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（沖縄県、岡山県、兵庫県、大阪府、三重県、千葉県）それぞれの地域で拠点病院（琉球病院、岡山県精神科医療センター、兵庫県立ひょうごこころの医療センター、大阪精神医療センター、榊原病院、千葉大学医学部附属病院）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。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。

重度慢性包括的支援・統括調整班（以下、統括調整班）で実施するアンケート調査の結果から好事例病院を選択する。

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）登録の医療機関へのアンケート調査を行う。

これらの調査結果から、CLZ治療の実践ガイドをまとめる。

平成29年度は研究計画書作成、倫理審査、研究会議開催、好事例調査の計画、好事例病院への訪問調査、CPMS登録の医療機関へのアンケート調査票の作成などを行った。好事例病院については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6地域にあるそれぞれの拠点病院への訪問とヒアリングを中心とした調査を行った。

平成30年度はさらに6つの好事例病院への訪問調査を行った。また全国のCPMS登録の医療機関（2018年5月時点で441施設）へのアンケート調査を行う。アンケートの内容は、他施設からCLZ治療目的の紹介患者を受けているか、受けなければその理由は何か、などを調査する。

（倫理面への配慮）

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-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ものである。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. 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6地域でのCLZ治療と地域連携

1) 沖縄県での取り組み

琉球病院でのCLZ治療257症例の概要

沖縄県のCLZ地域連携体制における拠点病院は琉球病院である。同院では2010年2月から2019年1月までに延べ257例のCLZ治療を行っている。この3年間は年に31~35例のCLZ導入をしている。対象となる医療圏は沖縄県内全域である。施設別の症例数としては国内で2番目に多い。これらの症例の概要は、性別は男性が162例を占め、開始時年齢は18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239例、耐容性不良が18例を占めた。開始時病棟を見ると、一般精神科病棟が215例、医療観察法病棟が42例であった。CLZ治療目的での紹介例は18医療機関から135例となり、全

体の53%となった。CLZ導入後の経過としては、治療継続例は198例となり、通院に移行した症例も147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48例であった。中止例のうち、有害事象によるものが37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、無顆粒球症が10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。

琉球病院でのCLZ治療目的での紹介患者数の推移

2010年2月から2019年1月までに、琉球病院では18医療機関から135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、2018年は25例となり、この4年間は当院の新規導入数の7割以上を占めた（図1）。

琉球病院でのCLZ導入期の入院治療

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の血中濃度測定も適宜行い、最適用量となるようにしている。CLZ導入期では6か月程度の入院治療後の退院を目指している。

CLZ地域連携事業「沖縄モデル」

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同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、同院の他には、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。同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、同院を拠点とするCLZ地域連携事業「沖縄モデル」を立ち上げている。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当院CLZ治療病棟に再入院する。血液内科との連携先は、本島の南部地域の病院は県立南部医療センター、中部・北部地域の病院は県立中部病院である（図2）。

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。同年には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指定された。その後も年2~3回の多施設連携会議を開催し、情報共有を行っている。会議への参加病院数も毎年増えて15施設となった。CPMS登録病院も増えて計14病院となり、2019年も数施設増える予定である。

2) 岡山県での取り組み

岡山県のCLZ地域連携体制における拠点病院は岡山県精神科医療センターである。同センターでは2010年1月から2017年8月末までに延べ197例のCLZ治療の実績がある。平均すると年間25例ほどのCLZの導入をしている。対象とする医療圏は岡山県全域である。CLZ導入目的での紹介例は同センター全体の症例の15%程度である。長期の隔離・拘束などの処遇困難例の紹介も年間10例程度受けており、転院後にCLZ導入する例がある。

6病棟全ての病棟でCLZは処方されているが、医療観察法病棟での処方割合が高い。CLZ導入時の観察項目セットがあり、副作用の早期発見が主目的である。電子カルテに記載されているチェック項目は、胸痛、嘔吐、感冒症状、ミオクローヌスなどである。通院移行後も主治医の外来日に合わせて各主治医がCLZ処方している。院内体制としては、2か月に1回の頻度でCLZ担当の医師、看護師、薬剤師が集まり、CLZ会議を開催し、病棟運営で困ったこと、副作用情報などを共有し、院内全体の質を均質化している。

岡山県内のCPMS登録医療機関は10病院である。当初は、県内の複数のCPMS登録医療機関が横並びでCLZの導入をしていたが、無顆粒球症等の副作用出現のために数例の導入でCLZ導入を止めた施設があることと、連携する大学病院血液内科からCLZ導入をする病院を絞ってほしいとの意向もあり、CLZ導入をする病院は現実的には同センタ

ーを含めた3病院に限定されている。その中で積極的に他院から紹介を受けているのは同センターである。

CLZ治療を維持する精神科病院も2施設あり、今後、連携を促進していく。まずは退院例ではなく、入院中の患者の維持期を引き継ぐ形での転院を中心に話を進めている。

同センターの院長・理事長が各精神科病院のパイプ役となり、副作用などが出現すれば、同センターがバックアップすることを保証している。また新規に精神科病院がCPMS登録医療機関になる場合には、同センターのCLZ治療担当医師を中心として、出前講座や院内体制整備のアドバイスを行っている。CLZ導入を希望している他院からの紹介例は、同センターのCLZ治療担当医師が往診して、同時に患者・家族へのインフォームドコンセントを行うこともある。

他施設からの紹介例で紹介元の施設に通院移行後に戻せた症例はほとんどない。患者の病状が良くなっても紹介元の施設は患者が戻ることを断るためである。現在は難治性精神疾患地域連携体制整備事業でCLZ導入と維持の役割を明確にしており、事前に維持病院に戻すことを決めてから、CLZ導入の症例を受け入れる体制に変更した。難治性精神疾患地域連携体制整備事業の事務局を同院に置き、副作用マネジメントの相談や研修会・研究会の役割を担当している。多施設での連携会議はCPMS登録の10病院（主には院長）が参加し、年2回開催している。会議終了後に講演などによる研修会を行っている。2017年9月までに会議・研修会は5回開催をしている。他施設との情報共有はメーリングリストも利用して行っている。

3) 兵庫県での取り組み

兵庫県のCLZ地域連携体制における拠点病院は兵庫県立ひょうごこころの医療センター（以下同センター）であり、総合病院として連携体制をバックアップし、かつCLZ治療の導入もしているのが神戸大学医学部附属病院（以下同大学病院）である。同センターでは、2013年から2017年11月までに9例のCLZ治療の実績がある。同大学病院では2010年からこれまでに10例のCLZ治療の実績がある。CLZ治療目的での紹介例は同センターではなかったが、同大学病院で数例あった。対象とする医療圏は兵庫県全域である。CLZ治療を行う病棟は同センターでは主に慢性期病棟であり、CLZ導入をしてから1か月間は専用のクリニカルパスを使用し、心エコーなどの諸検査を行っている。

同大学病院が血液内科も含めた身体科での連携先となるため、緊急入院などに備えて、CLZ治療をしている症例の診療情報提供書、血液検査結果、

薬歴（これまでの抗精神病薬の内服期間など）などの情報を集積し、管理をしている。入院が必要なときは同大学病院精神科が窓口になり、身体科との調整を行う。CLZ治療を専ら維持する維持病院は特になく、それぞれのCPMS登録医療機関が導入と維持を行っている。

2015年に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、多施設との連携会議もスタートさせた。2017年も10病院が参加して、年に3回開催予定である。そのときにCLZ中止例の検討などの講演会も行っている。県外の先進的な施設への見学も年に1回行っている。連携会議の参加病院でメーリングリストを作り、情報共有をしている。

4) 大阪府での取り組み

大阪府のCLZ地域連携体制における拠点病院は大阪精神医療センターである。同センターでは2011年から2017年12月までに45例のCLZ治療の実績があり、年平均で6例程度のCLZ導入をしている。同センターでのCLZ治療は各病棟で行われており、医療観察法病棟では比較的多い。同センターと大阪府が中心となって、府内の精神科病院が関西医科大学・総合医療センターと連携してCLZ治療を行う体制を作っている。同大学はCPMS未登録の医療機関に対しては登録にかかる連携医療機関として協力し、CLZ治療に関連した副作用出現時の検査・治療などを行っている。それぞれのCPMS登録医療機関がCLZ導入と維持を行っており、CLZ治療の維持を専ら行う維持病院は特にない。

難治性精神疾患地域連携体制整備事業のモデル地域ともなり、同センターが中心となり、2014年～2016年まで7病院での連携会議を年に2～3回開催をし、講師を招いての研修会や大阪精神科病院協会の加盟する49病院に対して、CLZ導入の意向や課題などを質問するアンケート調査も行った。同事業の大阪府への委託が3年で終了したこともあり、2017年以降の多施設での連携会議は行われていない。

5) 三重県での取り組み

三重県のCLZ地域連携体制における拠点病院は榊原病院である。同院は2014年10月にCPMS登録医療機関となり、同年11月から2018年1月までに54例のCLZ治療の実績がある。このうち他施設からの紹介例は13例であった。2016年4月にはCLZ治療病棟を開設するなどシステム化を行った。CLZ導入後の経過としては、中止・休薬例は6例で、通院に移行したのは8例であった。

同院が中心となり、2016年からCLZ治療の地域連携体制を立ち上げている。6つのCPMS登録

医療機関（コア病院）と1つのCPMS登録通院医療機関（維持病院）、3つのCPMS未登録病院（協力病院）があり、総合病院血液内科・糖尿病内科とも連携して緩やかな連合体を作っている。それぞれのコア病院が維持病院と契約し、患者紹介を受け、CLZ導入を行う。また紹介患者の通院移行後はコア病院の支援の下で原則として維持病院で治療を継続する。地域連携事業の事務局を榊原病院に置き、連携事業による多施設での連携会議・研修会を年に2回開催している。また連携している精神科病院と総合病院の担当者間で三重クロザピンメーリングリストを作り、50人以上がメンバーとなっている。ここで副作用情報の共有、CLZの適応についての相談、疑義照会などを行っている。

6) 千葉県での取り組み

千葉県のCLZ地域連携体制における拠点病院は千葉大学医学部附属病院である。同大学病院では2010年から2017年12月までに約50例のCLZ治療の実績がある。思春期の患者が比較的多い。年間7~8例程度のCLZ導入をしている。対象となる医療圏は千葉県全域である。

同大学病院が中心となり、千葉県CLZ治療連携システム「千葉クロザピン・サターンプロジェクト」を立ち上げ、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。ここでは同大学病院をはじめとする4つの連携総合病院はコアホスピタルと呼ばれ、CPMS登録医療機関として、CLZの導入を行うと同時に、他院の症例で副作用が出現した場合には転院先となり、精神科と身体科とがリエゾン連携をすることで身体科での治療も行っている。単科精神科病院はリングホスピタルと呼ばれ、2017年11月時点で12の単科精神科病院がCPMS登録病院となっている。リングホスピタルはコアホスピタルと連携しながら、それぞれが他施設からの紹介も受けてCLZの導入と維持をしている。同大学病院が研修を行い、同大学病院の担当医師がリングホスピタルを訪問指導することで顔の見える関係を築いている。年に2回程度、多施設での連絡会議も開催され、そのなかでCLZ治療の議題も話し合われている。また連携病院の精神科医師だけでなく、内科医師も登録されたメーリングリストがあり、情報の共有をしている。

2. 難治性精神疾患連携体制整備事業の6つのモデル地域の状況

難治性精神疾患連携体制整備事業の6つのモデル地域の状況は表1の通りである。すべての地域ではCLZ導入を行う拠点病院があった。拠点病院では、その地域でのCLZ導入の症例数が多く、多

施設の連携会議も開催され、CLZ治療の研修会・講演会が行われていた。院内体制においても、CLZ委員会、CLZ治療マニュアル、CLZ血中濃度測定体制、有害事象発現時のフローチャート、CLZクリニカルパスなども整備されているところが多かった。沖縄県、岡山県、三重県ではCLZ導入後の維持治療を担当する協力病院の役割があった。沖縄県では患者紹介の方法が整備され、何らかの理由で中止となった場合には患者は紹介元の病院に戻る方式となっていた。

| 項目 | 状況 |
|---------------------|-----------------|
| 拠点病院の役割と整備 | 6地域すべて |
| 協力病院の役割と整備 | 沖縄、岡山、三重 |
| 多施設での連携会議の開催 | 6地域すべて（大阪は現在休止） |
| CLZの研修会の開催 | 6地域すべて |
| 院内CLZ委員会の設置 | 沖縄、岡山、三重 |
| メーリングリストの整備 | 岡山、兵庫、三重、千葉 |
| CLZ血中濃度の測定が可能 | 沖縄、岡山、三重 |
| CLZ治療マニュアルの整備 | 沖縄、三重 |
| 患者紹介の方法が整備 | 沖縄 |
| 無顆粒球症発現時のフローチャートの整備 | 沖縄、岡山、大阪、三重 |

3. その他の好事例病院におけるCLZ治療と地域連携

1) 若草病院（宮崎県）での取り組み

CLZ症例数の多い好事例病院（150例以上）として若草病院へのヒアリング調査を行った。宮崎県内には同院も含めて13のCPMS登録の医療機関があり、同院は地域のCLZ治療の中心施設となっている。同院では2009年12月からCLZ治療に取り組んでいる。2019年1月までで延べ304例のCLZ治療を行っており、国内で最も症例数の多い施設である。CLZ導入を行う患者の特徴は、長期入院、頻回の再入院、自傷行為・他害行為のエピソード、多飲水、顕著な思考解体などである。新規の導入数は30例/年程度である。対象とする医療圏は県内全域であるが、CPMS登録病院も増えてきたことから、通院患者は宮崎市と西都・児湯地区までに今後限定をする予定である。同院には入院部門として救急病棟と療養病棟（15対1基本料病棟）がひとつずつあり、どちらの病棟でも導入をしている。入院期間が原則16週以上であるため、退院は療養病棟が多い。医師は常勤9人のうち、8人がCPMS登録医であり、薬剤師は5人全員がCPMS管理薬剤師兼コーディネーター、看護師は14人がCPMSコーディネーター、その他のスタッフ（PSW、臨床検査技師）3人がCPMSコーディネーターであり、各部門に配置されている。外来

では毎日、採血予定者の名簿を作り、医師・看護師で確認している。定期検査としては2019年から心エコー検査を行っている。退院後の在宅生活の支援も行い、施設入所を検討し、訪問看護利用、デイケア・作業所通所を促している。他施設からの患者紹介はCLZ導入患者全体の2割程度であり、地域連携室通してCPMS登録医の外来予約を取り、治療抵抗性統合失調症の基準を満たす場合には、本人または家族と面接を行い、CLZ治療の同意を得てから入院を予約している。通院移行後は地元病院を紹介しているが、希望があれば、同院への通院も受け入れている。院内体制としては、CLZ取り扱いマニュアル、看護業務手順（与薬）などを整備している。血液内科の連携先は、宮崎大学医学部附属病院であり、これまで無顆粒球症となった7例のうち、1例は同大学に転院となったが、他の6例は血液内科医の指示で同院にて抗菌剤やG-CSF製剤の投与を行い、軽快した。同院は祭日や年末年始もデイケア・外来診療を行っており、マンパワー不足と職員の疲弊が懸念されているため、それらを解消するための治療抵抗性統合失調症治療指導加算料の増額などの要望があった。

2) 桶狭間病院（愛知県）での取り組み

CLZ症例数の多い好事例病院（150例以上）として桶狭間病院へのヒアリング調査を行った。愛知県内には同院も含めて27のCPMS登録の医療機関があり、同院は地域のCLZ治療の中心施設となっている。同院では2010年7月からCLZ治療に取り組み、2019年3月までに154例のCLZ治療を行っている。年間の新規導入数は最も多いときで24例であり、この2年間は10例程度で推移している。抗精神病薬を2剤使用しても精神症状の改善が乏しい症例はCLZの導入を検討している。対象とする医療圏は愛知県が中心であるが、隣の岐阜県や三重県も入る。CLZ治療を行う病棟は3つの救急病棟のうち主に統合失調症患者が治療を受ける病棟、慢性期病棟、療養病棟で行っている。他施設からCLZ導入目的の紹介があれば、断ることなく受け入れをしている。入院相談マニュアルも整備しており、PSWが中心となって運用している。まず紹介元の施設に所定用紙に薬歴情報などを記入してもらい、同院の薬剤師が確認する。その後、医師と家族との面接でCLZ治療の同意を得てから、入院日を調整している。血液内科の連携先は藤田医科大学であり、関連病院でもあるため、電話などでの相談もしやすい。検査や処方回数が増えることから、CLZ処方毎に治療抵抗性統合失調症治療指導加算料が算定される仕組みへの変更や療養病棟入院料の包括範囲から血液検査を除外してほしいとの要望があった。

3) 山梨県立北病院（山梨県）での取り組み

統括調整班のアンケート調査で選定された好事例病院として山梨県立北病院へのヒアリング調査を行った。山梨県内には同院を含めて5つのCPMS登録の医療機関があり、同院は地域のCLZ治療の中心施設となっている。同院では、2007年の治験からCLZ治療に取り組み、2019年1月までに延べ115例のCLZ治療を行っている。最近の新規の年間導入数は13例程度である。対象とする医療圏は県内全域である。すべての病棟でCLZの導入をしているが、療養病棟での患者が比較的多い。導入となる患者の症状は、多飲水、活発な幻覚妄想状態、粗暴行為などであり、多職種会議で検討をされている。CLZ治療中は心エコー、脳波、トロポニン検査、腹囲測定なども定期的に行っている。他施設から紹介され、導入した患者数はこれまで5人程度である。医師、看護師、臨床検査技師などによる多職種によるクロザピン委員会を毎月開催し、患者情報の共有、定期検査モニタリングチェック、治療マニュアルの整備などを行っている。血液内科の連携先は、山梨大学医学部附属病院であり、無顆粒球症出現時の受診方法はフローチャートとして整備され、年に1回、医師・看護師による学習会も開催している。平成31年から県の難治性精神疾患地域連携体制整備事業を同院で始める予定であることから、今後は多施設との連携会議や先進地域への視察研修を行う予定である。

4) 秋田大学医学部附属病院精神科（秋田県）での取り組み

厚生労働省NDBによるCLZ処方率の高い好事例二次医療圏に属する好事例病院として秋田大学医学部附属病院精神科へのヒアリング調査を行った。秋田県では8つの二次医療圏のうち、大館・鹿角地域、能代・山本地域、秋田周辺地域という3地域がNDBでのCLZ処方率の高い地域として全国での上位10番内にランクしている。秋田県内には同院を含めて8つのCPMS登録の医療機関があり、同院は地域のCLZ治療の中心施設となっている。同院では2009年からCLZ治療に取り組み、2019年2月までに延べ56例のCLZ治療を行っている。年間の新規導入数は10例程度である。対象とする医療圏は県内全域である。CLZ導入となる症例の特徴としては、幻覚・妄想が活発であること、自傷行為や自殺リスクが高いこと、再入院を繰り返していること、若年者が多いこと、などである。CLZ治療を主として担当する医師が入院治療と通院治療を行っている。CLZ治療中の血液検査以外のルーチンの定期検査は、心電図、胸・腹部レントゲン、脳波、頭部MRI、心理検査（BACS-J）などである。多施設との連携会議を毎年開催し、UMINメーリングリストを作り、同院で2009年か

ら CLZ 治療の担当の経験豊富な医師が各施設からの質問に随時答えている。このような情報共有と診療支援により、同院への CLZ 導入依頼が増えたり、県内の CPMS 登録施設が増えたりすることに繋がっている。同院で CLZ 導入後に退院し通院に移行した患者には生活が安定する 1 年後を目安に紹介元の病院に戻ってもらって治療を継続している。同院では医師教育にも力を入れ、CPMS の登録医やコーディネーターとして CLZ の症例経験を積んだ後で関連病院へ出向している。血液内科の連携先は同院血液内科であり、関係も良好である。同院では多施設参加の臨床研究として CLZ 血中濃度の測定を行っており、通常の保険診療でこの測定を行えるようにしてほしいとの要望があった。

5) 新垣病院（沖縄県）での取り組み

沖縄県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選ばれた地域のひとつであり、同県内では琉球病院が他施設から治療抵抗性統合失調症患者の紹介を受けて CLZ 導入を行うなど拠点病院として機能している。好事例地域で拠点病院と協力し、通院移行後の CLZ 維持治療を主に担当する好事例病院として新垣病院へのヒアリング調査を行った。沖縄県内では同院を含めて 14 の CPMS 登録の医療機関があり、このうち 8 つが CPMS 登録医療機関（CLZ 導入と通院移行後の CLZ 維持治療が可能）、6 つが CPMS 登録通院医療機関（CLZ 導入はできないが通院移行後の CLZ 維持治療が可能）である。同院では CPMS 登録通院医療機関として初めに登録され、外来での CLZ 治療を始めた。CLZ 導入目的での転院を嫌がる患者もいることから 2018 年に CPMS 登録医療機関に登録変更をした。拠点病院への CLZ 治療目的の患者紹介は多く、これまでに 40 例以上となっている。同院では 2016 年 6 月から CLZ 治療を開始し、これまでに延べ 26 例の CLZ 治療を行っている。25 例は琉球病院で CLZ 導入を行った患者であった。このうち、24 例は通院移行後の外来患者であった。居住地は同院関連の生活訓練施設が約 15 例と多く、2 年の入所期間を経て、自宅などに居住地を変更した患者もすでに 5 人いる。CLZ 導入を検討する患者の主な特徴は、暴力などで隔離となっていること、衝動性が高いことなどである。拠点病院での CLZ 導入治療が終わり、同院への通院に移行した患者では、疎通も良くなり、言動にまとまりが出て、人の話を聞けるようになったり、自閉症状のある人でも活動性が出てくるようになってきている。これまで精神症状が悪化して再入院となったのは 5 人程度と少ない。CPMS 登録通院医療機関のメリットは CLZ の導入が琉球病院で速やかにでき、精神症状も改善されることである。デメリットは転院を嫌がる患者がいることで

ある。院内の体制としては月 1 回、多職種での CLZ 委員会を開き、患者情報の共有などを行っている。外来では 3 人の医師が CLZ 治療の患者の診察をしている。2015 年から拠点病院が中心となって開催している年 2~3 回の程度の多施設の連携会議にも毎回出席をしている。無顆粒球症など有害事象発現時のマニュアルも整備している。外来で心理教育を行っている患者が多く、診療報酬上の心理教育での加算をつけてほしいこと、生活訓練施設の入所者が多く、入所期限の 2 年を過ぎても生活訓練が必要なケースも多いため、重度慢性の患者であれば、入所期限をもう 2~3 年延長させてほしい、という要望があった。

6) 平安病院（沖縄県）での取り組み

沖縄県という好事例地域で拠点病院と協力し、通院移行後の CLZ 維持治療を主に担当する好事例病院として平安病院へのヒアリング調査を行った。拠点病院への CLZ 治療目的の患者紹介は多く、これまでに 15 例以上となっている。同院は 2017 年 11 月から CLZ 治療を開始し、2019 年 3 月までに 7 例の CLZ 治療を行っている。いずれも琉球病院で CLZ 導入目的での入院治療を受け、通院治療に移行した患者である。CLZ 導入を検討する症例の特徴は、幻覚妄想が活発であること、精神運動興奮が改善しないこと、言動のまとまりがないこと、長期入院であること、入院を繰り返していること、などである。CLZ 導入後には精神症状も落ち着き、これまでに再入院となった患者はいない。訪問看護を利用して多くの患者が多く、訪問看護師が患者の退薬をごく早期に見つけて迅速に対応したケースもあった。外来での CLZ 治療は 5 人の医師が担当している。CPMS 登録通院医療機関のメリットとしては、患者の精神状態が良くなって自院に戻ってくること、先行している病院のメソッドを使うことができることである。デメリットは仮に精神症状が悪化し、入院治療が必要な場合は拠点病院に行くことになっていることである。院内の体制としては、月 1 回、多職種での CLZ 委員会を開き、患者情報の共有などを行っている。2015 年から拠点病院が中心となって開催している年 2~3 回の程度の多施設の連携会議にも出席をしている。副作用対策としては無顆粒球症発現時の対応のマニュアルを整備している。通院治療の経験のある程度積んだことから、今後は CLZ の導入も可能な CPMS 登録医療機関への登録変更を検討している。要望としては治療抵抗性統合失調症治療指導加算料の増額があった。

4. CPMS 登録されている医療機関へのアンケート調査結果の概要

2018 年 6 月時点でクロザリル適正使用委員会ホ

ホームページの「CPMS 登録されている医療機関」²⁾に掲載されている全国の 441 施設に調査用紙(資料 1)を送り、223 施設から回答を得た。回収率は 51%であった。無効回答が 1 あったため、有効回答は 222 となり、これらを集計した。回答者は医師が 86%を占めた。

Q1 の CLZ 治療実績の有無について(有効回答 222)は、有りが 92%(204 施設) 無いが 8%(18 施設)であった。CPMS 登録の医療機関にも関わらず、CLZ 治療の実績がない施設は比較的多かった。

Q2 の施設別の CLZ の累計患者数(有効回答 220)は、0 人が 7.7%(17 施設) 1~9 人が 48.6%(107 施設)となり、10~19 人は 19%(42 施設)となった。9 人以下の施設が半数を超え、19 人以下の施設では 75%を超えた。20~29 人は 6.8%(15 施設) 30~39 人は 3.2%(7 施設) 40~49 人は 5%(11 施設) 50~99 人は 7.3%(16 施設)であった。100~199 人は 0.9%(2 施設) 200~299 人は 1.4%(3 施設)となった。100 人以上であったのはわずかに 2.3%だけであった。

Q3・Q4 の CLZ 治療実績のある施設のうち、他施設からの CLZ 治療目的での紹介患者の受け入れ(治療予定を含む)の有無(有効回答 201)については、入院中の患者であった施設は 32.3%(65 施設) 通院中の患者であった施設が 11.4%(23 施設) 両方(通院中の患者も入院中の患者も紹介をうけたことがある)の施設は 18.9%(38 施設)あり、無しが 37.3%(75 施設)であった。

Q5 の CLZ 治療を行った病棟(重複回答可)については、最も多かったのは一般病棟、続いて療養病棟、急性期病棟となった。2018 年 3 月まで CLZ の薬剤料が精神療養病棟入院料に包括されていたこと(2018 年 4 月からは包括範囲から除外)や CLZ の導入に際しては原則として投与開始後 18 週以上の入院治療が必要であることなどの規定が関係していると考えられる。

Q6 の今後、他施設から CLZ 治療目的での紹介患者の受け入れをしたいという意向の有無(有効回答 222)については積極的にしたい施設が 26.6%(59 施設) 症例によっては受け入れたい施設は 68%(151 施設)となり、条件が整えば、施設間の連携が進む可能性があると考えられた。引き受けられない施設は 5.4%(12 施設)のみであった。

Q7 の CLZ 血中濃度測定が有用であると思うかどうか(有効回答 222)については、有用であると思う施設は 95.9%(213 施設)に上った。

Q8 の CLZ 治療での障壁や CLZ 治療をすることができない理由(重複回答可)については、30%以上の施設(67 施設以上)が該当していると回答した項目は、G「血液検査の回数が多い」、F「CPMS の入力が煩雑である」、B「無顆粒球症などの副作

用が心配である」、A「血液内科や糖尿病を治療する内科など身体科との連携に不安がある」、D「患者(もしくは代諾者からの同意を得られない)の 5 項目であった。また累計患者数が 9 人未満の施設に限定した場合でも、同じ 5 項目の回答が多かった。その他の理由(自由記載)としては、「処方間隔が 2 週間と短い」、「検査回数が多いことが患者の負担になっている」、「入院期間が長いので在院日数に影響を与える」、「サポートする家族がない」、「外来を引き受ける病院が少ない」、「CLZ 治療中の患者が入所できるグループホームなどの施設が少ないので、ケースワークに時間を要する」などがあつた。

Q9 の CLZ 治療目的での紹介患者を引き受ける場合の必要な条件・体制(重複回答可)については、30%以上の施設(67 施設以上)が必要と回答した項目は、D「精神科病院間の地域連携があり、CLZ の導入治療が終われば、協力病院や紹介元の病院で治療を継続する体制がある」、H「同意撤回や有害事象のために CLZ 治療が中止になった場合は紹介元の病院に患者を戻すことができる」、E「患者受け入れが整備されている」、A「血液内科との緊密な連携がある」、G「治療抵抗性統合失調症治療指導加算料(現在は患者 1 人につき 500 点/月)がふえれば、更なる紹介患者の治療を考える」の 5 項目であった。また累計患者数が 9 人未満の施設に限定した場合には、上記 D、H、E、A、G の 5 項目に加えて、B「糖尿病を治療する内科と緊密な連携がある」、C「総合病院との緊密な連携がある」を回答した施設も多くなった。累計患者数が少ない施設では、CLZ 治療に関するさまざまな事柄について、より不安や不満が強い傾向があつた。その他の意見としては、「CLZ 治療の経験が浅いのでまずは院内体制を整備している」、「CLZ 治療の適応がどうか疑わしい場合があり、事前の連携が必要」、「施設基準上も応急入院や措置入院の患者と同様にカウントされたり、急性期扱いが続くなどの優遇」、「ECT も可能な施設であることが望ましい」、「手続きの簡便化」、「CPMS での管理薬剤師の条件の緩和」などの意見があつた。

D. 考察

1. CLZ の治療対象

CLZ は治療抵抗性統合失調症に唯一の適応を持つ抗精神病薬である。治療抵抗性とは、2 種類以上の抗精神病薬を十分量・十分期間投与しても、Global Assessment of Functioning(GAF)尺度にて 41 点以上に相当する状態になつたことがない(反応性不良の基準を満たす)か、もしくは 2 種類以上の非定型抗精神病薬による単剤治療を試みたが、錐体外路症状などの副作用の出現等により、十分に増量できず十分な治療効果が得られない

(耐容性不良の基準を満たす)ものと定義される。CLZは2009年7月の上市から約10年となり、2019年4月時点でのCPMSの登録患者数は8399人、登録医療機関数は522施設となっている²⁾。厚生労働省の患者調査(2014年)では、国内の医療機関で治療を受けている統合失調症患者数(類縁疾患も含む)は約77万人であり、そのうち治療抵抗性の患者は30%程度(約23万人)と推計³⁾されるので、これまでに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%程度に留まる。対象患者は多いが、国内では治療が十分には普及していない状況である。

2. CLZ治療による「重度かつ慢性」患者への地域移行支援

平成25年から27年にかけて琉球病院で行った患者調査では、CLZ症例の96%がCLZ導入時には「重度かつ慢性」暫定基準を満たしていたが、導入後に精神症状・行動障害・生活障害が大幅に軽減し、1年後には「重度かつ慢性」暫定基準を満たす患者の割合が治療継続者の2割以下となった¹²⁾。つまり、治療抵抗性患者のほとんどは「重度かつ慢性」患者だが、治療継続者の8割にCLZ治療は奏功すると言える。統括・調整研究班で行った第一次アンケートの患者票の解析結果からは、病状が重いために1年以上の長期入院となった患者(「重度かつ慢性」基準に該当すると考えられる)の退院に資した主な治療としては、好事例病院ではその他の病院と比較してCLZ治療が有意に高いことから、長期入院患者に対するCLZ治療が退院に繋がっていることがわかる。また、海外での研究によりCLZ治療が入院期間や入院回数を減少させることが明らかになっている^{10,11)}。治療抵抗性統合失調症に対するCLZの治療効果は高く、CLZ治療が普及すれば、重度慢性の精神障害を持つ長期入院患者の退院促進にも大きく寄与するものと考えられる。

3. 好事例病院への調査からわかる望ましい院内体制の整備

複数の好事例病院が実施している院内での取り組みは、CLZ委員会の設置 CLZ治療マニュアルの整備 定期検査の実施(胸部レントゲン、心エコー、心電図、脳波、トロポニンT等) CLZパスの使用(資料:琉球病院CLZパス) CLZ血中濃度測定 抗精神病薬の減量・単剤化への取り組み CLZ専門病棟の整備、などがあつた。このような院内体制がCPMS登録施設で整備されれば、CLZ治療をより安全に行うことができると考えられる。

4. 多職種でのチーム医療の重要性

好事例病院での二次調査では、入院患者の治療計画の策定や評価、退院促進については多職種での関わりが重要であることが示されている。琉球病院ではCLZ専門病棟が設置され、CLZクリニカルパスを使用した多職種によるチーム治療が行われている。

国内で最もCLZが使用されているのは司法医療の分野である。平成29年に行われた横断調査では、医療観察法病棟に入院中の統合失調症患者の26.4%、治療抵抗性統合失調症患者の68.1%にCLZが使用されていた⁹⁾。ここでは多職種チームによる治療と定期的な精神症状の評価、治療方針の決定が義務付けられている。

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、本人・家族を含めた多職種でのケア会議のなかで治療内容を定期評価しながら、治療を進めていくことが重要である。

5. CLZ治療を支える精神科病院間のネットワークと身体科との連携

地域の拠点病院では CLZ導入を担当する拠点病院の役割 CLZ維持を主に担当する協力病院の役割 患者紹介の方法の整備 多施設での連携会議の開催 多職種のスタッフによる講演・指導・助言および施設見学 メーリングリストなどの情報共有の方法 血液内科(腫瘍内科・感染症内科)・糖尿病内科などの身体科との良好なネットワーク、などの仕組みが整備されていた^{4,5,6,7)}。このようなネットワークや連携体制が各地域の拠点病院で整備されれば、その地域のCLZ治療の普及に繋がると考えられる。

6. CPMS登録の医療機関の成熟レベルと課題(表2)

地域でのCLZ治療の均てん化を図り、国内で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1に挙げた。CPMS登録の医療機関は、まず症例数20例(図3より、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と考えられた。また各レベルの課題を達成した施設は次のレベルへステップアップすることが望ましい。

すなわち、CPMS未登録のレベル0施設は、まずCPMS登録の要否について検討する。CPMS登録を目指すレベル1施設は、職員にCPMSの資格を取得させるなど基礎となる院内体基盤を順次整備することが課題である。レベル2施設は、1か

ら数例のCLZ治療を経験した施設であり、CLZ症例の処方計画立案や治療を経験しつつ、レベル3以上の施設から助言などを受けられる体制を整備することが課題である。20例程度のCLZ症例を経験するようになると、レベル3施設としてクロザピンパスを導入したり、他施設からの患者紹介を受けたりすることなどが課題となる。レベル3施設は、二次医療圏に1つ以上あることが望ましい。レベル4a施設では、CLZの経験症例数をさらに増やし、医師を問わず、必要な症例にCLZを処方できる体制を充実させることなどが課題となる。各都道府県に1つ以上のレベル4の施設があることが望ましい。レベル4b施設は、地域の拠点病院として機能するものであり、他施設に対して教育・研修（講義）活動をしたり、困難例の入院対応などを含めてCLZ治療の普及に貢献し、外部からの問い合わせに対応する相談窓口を持ち、地域のCLZ症例データをまとめる体制を整備することなどが課題である。250症例以上のCLZの治療経験を持つ若草病院、琉球病院、岡山県精神科医療センターなどがレベル4b施設に該当する、と考えられる。

7. CPMS登録をしていない医療機関の課題

CLZ治療の対象となる「重度かつ慢性」患者を地域のCPMS登録病院に紹介をすることが課題である。CPMS登録通院医療機関となることも検討する。

8. CLZ使用頻度の国内地域差と国際比較（図3）

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月時点）²⁾を見ると、最も少ないのは埼玉県1.7人、次いで宮城県2人、群馬県2.8人、最も多いのは宮崎県33.4人、次いで沖縄県27.8人、岡山県21人となり、全国平均は6.3人となっている。人口比での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る。

厚生労働省は2017年2月17日の「これからの精神保健医療福祉のあり方に関する検討会」等で2025年までに治療抵抗性統合失調症患者の25～30%にCLZを処方することを目標値として設定した。これは、人口10万人あたりでは52.5～63人のCLZの処方が目標値となり（統合失調症の生涯罹患率を0.7%、治療抵抗性統合失調症患者の割合を30%として概算）、現状とは大きな乖離がある。CLZ治療を普及させるためには、まずこのような地域差を解消する必要がある。

日本を含む17か国（オーストラリア、コロンビア、デンマーク、ドイツ、フィンランド、フランス、アイスランド、米国、イタリア、リトアニア、オランダ、ニュージーランド、ノルウェー、スベ

イン、スウェーデン、台湾）における人口10万人あたりのCLZ使用頻度の国際比較（2014年）を見ると¹⁾、最も高いのは、フィンランドで189人であった。逆に低い国を見ると、16番目はイタリアで42人、最下位の17番目は日本で0.6人となっている。この文献では日本の患者数が外来患者のみで計算され過少評価となっているため、2019年1月の入院・外来を含むCPMS登録患者数（8,025人）で再計算すると、6.3人となるが、16番目のイタリアとはまだ6.7倍の格差がある。国際比較を見ても、日本はCLZ使用に関して大きく遅れをとっていることがわかる。

E. 結論

当班を含む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、「重度かつ慢性」患者の包括支援実践ガイドを作成した。クロザピン班では調査結果をもとにCLZ療法の実践ガイドをまとめた。この実践ガイドが全国の医療機関で活用され、CLZ治療が普及すれば、多くの長期入院患者の退院促進と地域移行に繋がると考えられる。

参考文献

- 1) Bachmann CJ, Aagaard L, Bernando M et al.: International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand*, 136: 37-51, 2017.
- 2) クロザリル適正使用委員会ホームページ：CPMS登録されている医療機関。 <http://www.clozaril-tekisei.jp/iryokikan.html>
- 3) 藤井康男：Q32. 世界各国のクロザピンの使用状況と日本での可能性について教えてください。クロザピン100のQ&A(藤井康男 編), pp95-97, 星和書店, 東京, 2014.
- 4) 木田直也, 大鶴卓, 高江洲慶 他：Clozapine治療の現在と将来 - Clozapine地域連携「沖縄モデル」の発展を目指して - . *精神科治療学* 30; 51-56, 2015.
- 5) 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.
- 6) 木田直也, 村上優, 宮田量治 他：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 - クロザピン使用指針研究(研究代表者：木田直也)」. 平成29年度総括・分担研究報告書, 2018.
- 7) 木田直也, 村上優, 大鶴卓 他：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.
- 8) 木田直也, 村上優, 大鶴卓 他：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.

- 9) 来住由樹, 矢田勇慈, 北川航平 他:治療抵抗性統合失調症に対する効果的かつ安全な治療法の確立に関する研究.平成29年度国立研究開発法人 日本医療研究開発機構委託研究 医療観察法における、新たな治療介入法や行動制御に係る指標の開発等に関する研究(研究代表者 平林直次) 研究開発分担報告書,2017.
- 10) Meltzer, H., Burnet, S., Bastani, B. et al.: Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. Hosp. Community Psychiatry, 41; 892-897, 1990.
- 11) Tiihonen, J., Haukka, J., Taylor, M., et al.: A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. Am J Psychiatry, 168(6); 603-609, 2011.
- 12) 村上優, 木田直也, 高江洲慶: クロザピン使用症例における重症患者の調査研究. 厚生労働科学研究補助金障害者対策総合研究事業(精神障害分野)精神障害者の重症度判定及び重症患者の治療体制等に関する研究(研究代表者 安西信雄)平成27年度 総括・分担研究報告書, 65-74, 2015.

F. 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のでしょうか?.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: 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.
- 3) 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.
- 4) 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での講演), 2018年10月12日, 那覇市.
- 5) 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.
- 6) 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

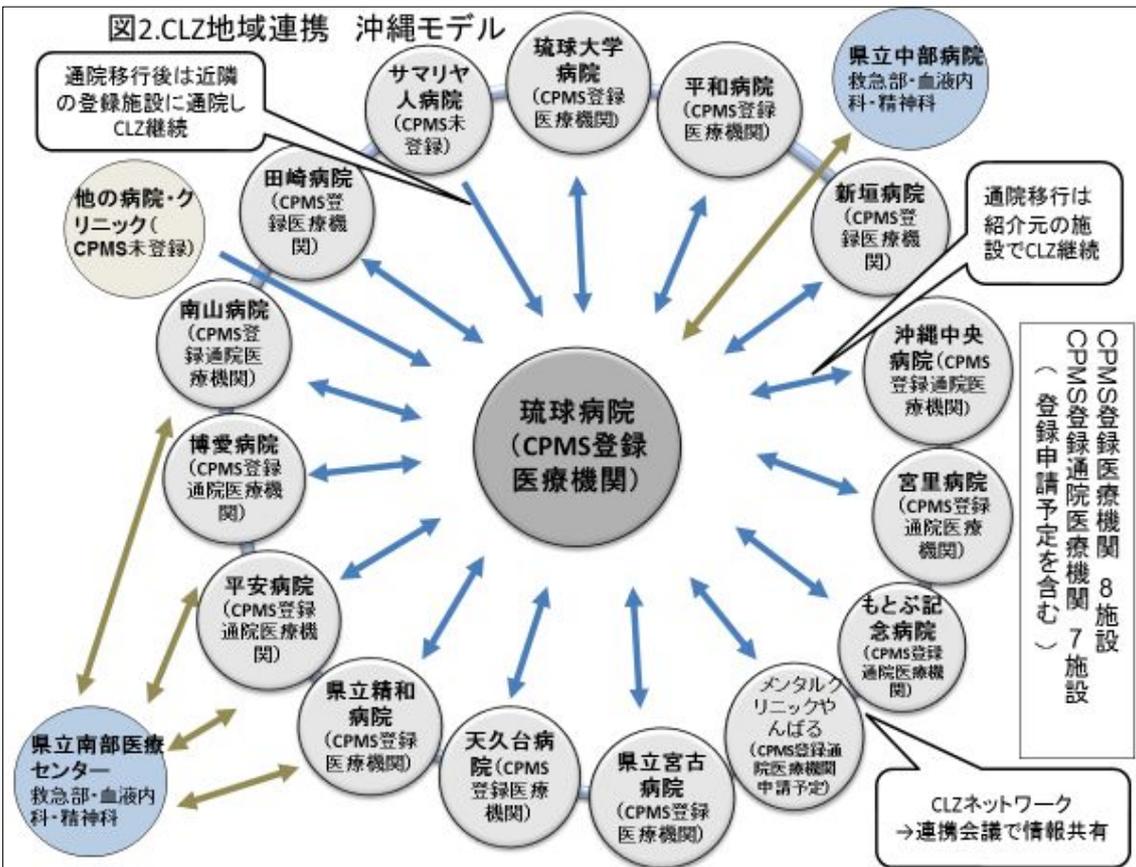
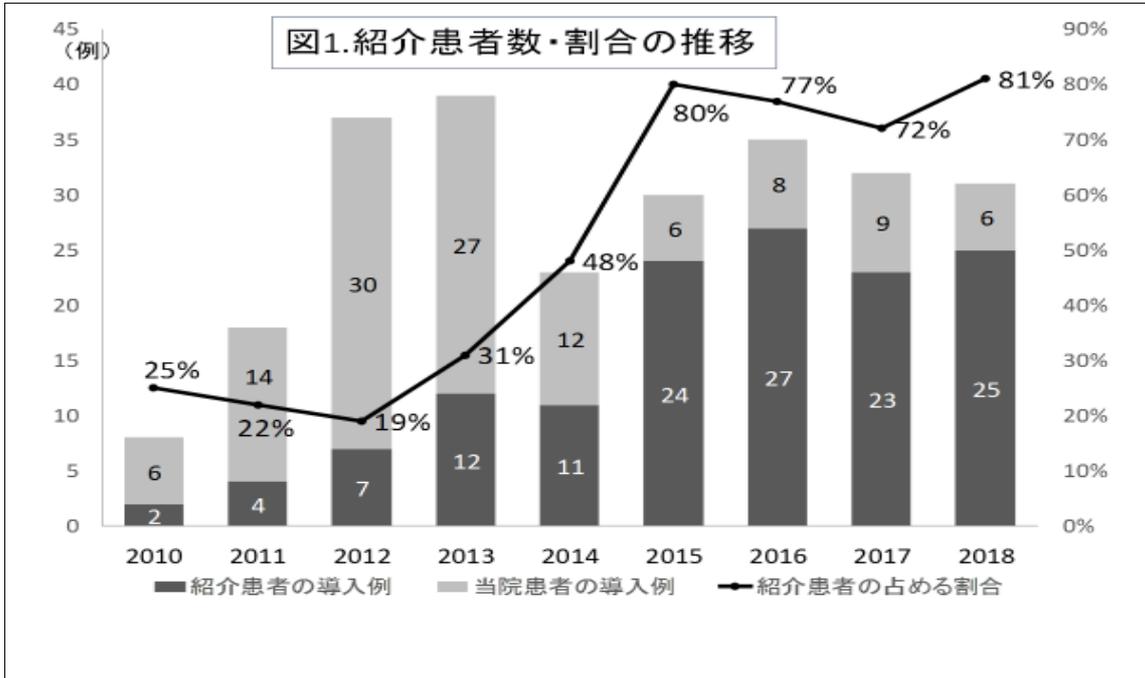


図3. CLZ治療の累計人数(有効回答220)

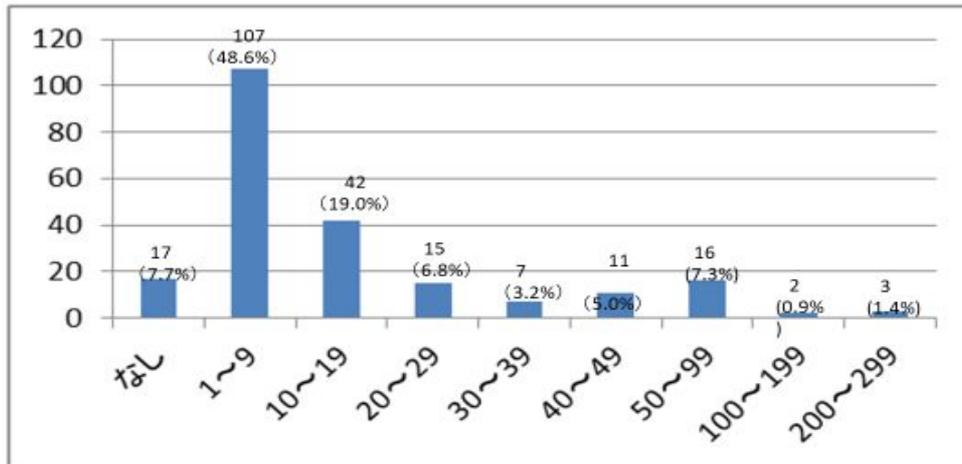
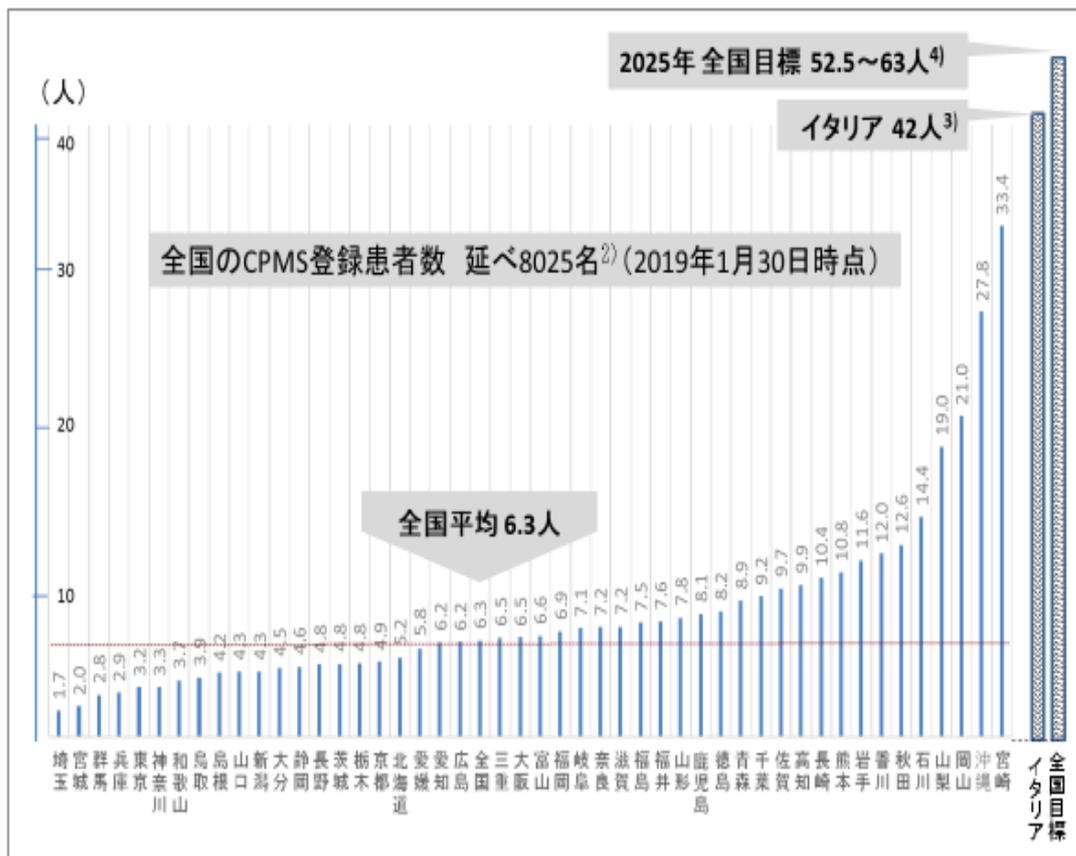


図4. 都道府県別のCPMS登録患者数(人口10万¹⁾対)



¹⁾総務省統計局(2017.10.1), ²⁾クロザリル適正使用委員会ホームページ(2019.1.30), ³⁾Bachmann CJ et al. Acta Psychiatr Scand, 136:37-51, 2017., ⁴⁾厚生労働省「これからの精神保健医療福祉のあり方に関する検討会」(2017.2.17)

表2．CPMS登録の医療機関の成熟レベルと課題

| レベル | 説明 | このレベルに相当する施設の課題 |
|-----|-------------------------------|--|
| 0 | CPMS未登録の施設 | 施設としてCPMS登録の要否について検討する。 |
| 1 | 施設としてCPMS登録を目指す | CPMSに登録するため、内科などの連携施設を確保する。 |
| | | 職員（医師、看護師、薬剤師、作業療法士、臨床心理士等）にCPMSの資格を取得させる。 |
| | | 連携施設とシミュレーションを実施する。 |
| | | 院内にCLZをスムーズに処方できる体制（ネット環境など）を整備する。 |
| 2 | 施設として1～数例のCLZ症例を経験 | 所定の手続きにより、CPMS登録の医療機関としての承認を得る |
| | | 文書による同意取得、CLZ導入前検査、処方計画立案（前薬との切り替え）、eCPMS入力、投与開始後の有害事象のモニタリングを含めたCLZ治療を経験する。 |
| 3 | 施設として20例程度のCLZ症例を経験 | レベル3以上の施設から助言などが受けられる体制を整備する。 |
| | | 院内にCLZ治療を支える体制を整備する（CLZ委員会など）。 |
| | | 有害事象への対応についての経験を積む。 |
| 4a | 施設としてCLZ経験例数をさらに増やす | CLZクリニカルパスの導入を検討する。 |
| | | 他施設からCLZ導入目的の入院（転院）依頼を受け入れ、導入後の患者の紹介・逆紹介もする。 |
| 4b | 施設としてCLZの経験例数が多く、地域の拠点病院として機能 | 症例数を増やし、医師を問わず、必要な症例にCLZを処方できる体制を充実させる。 |
| | | 地域へのCLZ普及をはかるため、主にレベル0からレベル3までの施設に対して教育（講義）活動を実施する。 |
| | | 地域のCLZ治療ネットワークの拠点として、困難例の入院対応などを含めてCLZ治療の普及に貢献する。 |
| | | 外部からのCLZ治療についての問い合わせに対応する相談窓口がある。 |
| | | 所轄地域のCLZ症例データをまとめ、報告できる体制を整備する。 |
| | | 拠点病院としての機能は、自治体所轄部局との連携により実施し、永続的に実施できる体制を整備することを目指す。 |