2.分担研究報告書

1）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（Ｈ２９-精神-一般-００５）」

クロザピン治療の地域連携体制に関する三重県を中心とした好事例の調査研究

分　担　研　究　者　　村上　優　　榊原病院　精神科医師

研究要旨

榊原病院は三重県における CLZ 治療の拠点となっており、好事例病院と考えられる。当院は 2014 年 10 月に CPMS（Clozaril Patient Monitoring Service）登録医療機関となり、2019 年 3 月までに 78 例の治療抵抗性統合失調症患者に CLZ 治療を行った。他施設からの紹介例は 18 例であった。CLZ 導入後の中止が 13 例、退院したのは 24 例であった。当院が拠点である三重県での CLZ 地域連携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地域に指定された。CLZ の導入・維持を行うコア医療機関（CPMS 登録医療機関）、CLZ の維持を行う維持医療機関（CPMS 登録通院医療機関）、コア医療機関と連携する血液内科等を有する医療機関による役割分担があり、緩やかな連合体を作っている。

当院では CLZ 治療中の患者に対して、「重度かつ慢性」暫定基準による評価を行った。これは精神症状、行動障害、生活障害による 3 軸評価に加えて、水中毒などの身体合併症を考慮して、総合的に判断するものである。精神症状では、BPRS 総点の平均値は CLZ 開始前には 86.8 点であったが、投与 6 か月後には 62.1 点まで改善した。行動障害では CLZ 開始前には約 70%の患者が問題行動ありと評価されていたが、投与 6 か月後に問題行動ありと評価をされたのは約 45%と改善した。生活障害では CLZ 開始前には約 75%の患者が生活障害ありと評価されていたが、投与６か月後に生活障害ありと評価されたのは約 20%と改善した。3 軸による総合評価では CLZ 開始時にはすべての患者が暫定基準を満たしていたが、6 か月後には暫定基準を満たす患者は 38%まで低下し、CLZ の効果は重度慢性患者に対しても高いことがわかった。

三重県では CPMS 登録患者数が少なく、他施設からの患者紹介例も少ない。これは医療関係者の治療抵抗性統合失調症についての理解が進んでいないためと考えられる。CLZ 治療を普及させるためには、医療関係者や精神医療ユーザー（特に家族）に対してさらに情報提供をしていく必要がある。診療報酬上への戦略としては CLZ 治療のような先駆的な医療導入の加速化が必要であろう。CLZ 治療で入院患者の社会復帰が促進され、概算として 960 億円の入院医療費の大幅な削減が想定される。削減できた医療費は、安全で安心して実施できる治療環境へ投資したり、退院後の地域生活を支援する医療に投資することができる。「重度かつ慢性」状態とは固定された不可逆的な状態ではなく、CLZ 治療を初めとした効果的・先駆的な方法により治療可能なものであるということを理解する必要がある。

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

分担研究者が所属する榊原病院は三重県における CLZ 治療の拠点となっており、好事例病院と考えられる。榊原病院での臨床経験をベースにして、榊原病院および三重県での CLZ 治療と地域連携体制についての分析を行う。

（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り、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、榊原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.榊原病院でのクロザピン治療

榊原病院は 2014 年 10 月に CPMS（Clozaril Patient Monitoring Service）登録医療機関となり、2019 年 3 月までに 78 例の治療抵抗性統合失調症患者に CLZ 治療を行った。このうち、他施設からの CLZ 治療目的での紹介例は 18 例であった。この 2 年間の年間導入数は、平成 29 年度は 19 例（うち他施設からの紹介 6 例）、平成 30 年度は 22 例（うち他施設からの紹介 5 例）であった。CLZ 導入後の転帰は、中止が 13 例であり、そのうち無顆粒球症は 1 例のみであった。精神症状が軽快し、退院したのは 24 例であった。電気けいれん療法（ECT）の併用は 5 例であった。CLZ 治療中は国立病院機構の多施設共同研究による CLZ 血中濃度測定や重度慢性基準による精神症状・生活障害・行動障害による評価も定期的に行っている。

2.三重県での難治性精神疾患地域連携事業

三重県では榊原病院が拠点となり、2016 年から CLZ 治療の地域連携体制を立ち上げ、2017 年に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地域に指定された。現在、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）、いくつかの 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（図 1）。それぞれのコア病院が維持病院と連携し、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 回程度開催している。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（MCML）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交換、CLZ の適応についての相談などを行っている。

3.「重度かつ慢性」暫定基準による評価

「重度かつ慢性」暫定基準は精神症状、行動障害、生活障害による 3 軸評価に加えて、水中毒などの身体合併症を考慮して、総合的に判断するものである。当院では CLZ 治療中の患者に対して定期的に評価を行っている。

精神症状では、BPRS 総点の平均値は CLZ 開始前には 86.8 点であったが、投与 3 か月後には 66.8 点まで改善し、投与 6 か月後には 62.1 点まで改善した。CLZ 開始後 3 か月の総点の改善率が大きく、その後も緩やかに改善を続けた。行動障害では CLZ 開始前には約 70%が問題行動ありと評価されていたが、投与 6 か月後に問題行動ありと評価をされたのは約 45%となり、改善が見られた。大きな改善が見られた項目は、衝動性、他者への迷惑行為、ストレス脆弱性であった。生活障害では CLZ 開始前には約 75%が生活障害ありと評価されていたが、投与６か月後に生活障害ありと評価されたのは約 20%となり、改善していた。3 軸による総合評価では CLZ 開始時にはすべての患者が暫定基準を満たしていたが、投与 6 か月後には暫定基準を満たす患者は 38%まで低下していた。CLZ の効果は重度慢性患者に対しても高いことがわかった。

D. 考察

CLZ を導入することで精神症状の改善だけにとどまらず、生活障害や行動障害の改善を図ることができる。これらが改善されることにより、介入のしやすさが生まれ、多職種チームによる心理社会的治療を集中的に行うことで長期入院患者の退院の増加につながっている。

当院では最適用量の探索と副作用対策のために、CLZ 血中濃度の測定を継続しており、副作用の早期発見や CLZ 用量の調節の目安とすることができている。中止事例を減らすためにも血中濃度のモニタリングを活用しながら、CLZ の増量や減量・休薬のタイミングを計っている。

三重県では CLZ 治療の地域連携を行っているが、CLZ 治療の広がりは限定的である。県内の CPMS 登録患者数もまだ少なく、協力病院からの紹介例も長期間保護室を使用している患者などの重症例に限られている。これは医療関係者の治療抵抗性統合失調症についての理解が進んでいないことが原因であろう。一部の医療関係者の中には CLZ 治療に対して「関心が低い」というよりも、「無視」するような態度がみられるのは非常に残念である。この背景には精神病床の削減を目指す精神科医療圏構想への抵抗があるように思われる。第 6 次三重県保健医療計画（精神医療分野）策定において、クロザピン等医療高度化の影響（厚労省はβ値として 0.95～0.96 を推奨）が 1 に設定されていることからもそのことは窺うことができる。

今後、CLZ 治療を普及させるためには、各方面へさまざまな方法で情報提供をしていく必要がある。医療関係者に対しては、地道に有効例を重ねて、研修会・連携会議・学会などで報告し、メーリングリスト（MCML）への登録メンバーを増やして情報交換を行う。精神医療ユーザー（特に家族）に対しては、診察の場面、ケア会議、家族会、講演などを通して情報提供をしていく。国内の CPMS 登録患者数は統合失調症患者の 1%未満であるが、医療観察法病

棟に入院中の患者に限定すれば、統合失調症患者の 20%を超えている。このことからも治療環境が整備されれば、国内でも他の先進国のように普及していくと考えられる。診療報酬上への戦略としては、先駆的な医療導入の加速化が必要であろう。CLZ 治療により、入院患者の社会復帰が促進され、入院医療費の大幅な削減が想定される。概算であるが、入院中の統合失調症患者数を 20 万人、そのうち治療抵抗性統合失調症患者の割合を 20%、CLZ 導入後の治療継続率を 80%、CLZ 治療患者の退院率を 60%、年間入院費用 500 万円とすると、

20（万人）×0.2×0.8×0.6×500（万円）

という計算式から 960 億円の医療費削減が期待できる。CLZ 治療により削減できた医療費は、安全で安心して実施できる治療環境へ投資したり、退院後の地域生活を支援する医療に投資することができる。

E．結論

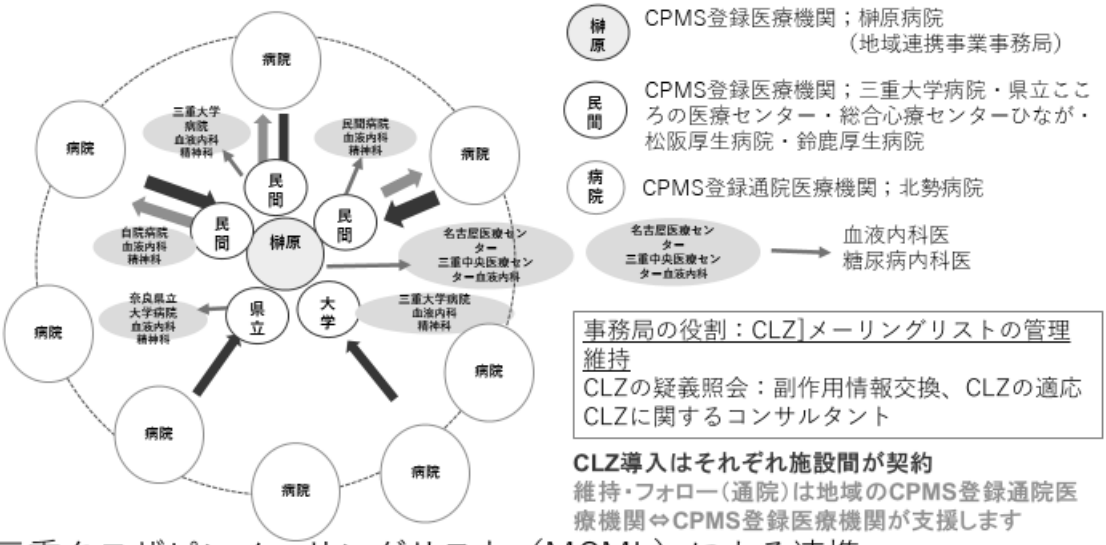
榊原病院および三重県での CLZ 治療と地域連携体制についての分析を行い、課題を挙げた。「重度かつ慢性」患者に対しても CLZ 治療は効果的である。「重度かつ慢性」状態とは固定された不可逆的な状態ではなく、CLZ 治療を初めとした効果的・先駆的な方法により治療可能なものであることを理解する必要がある。

F．健康危険情報　なし

G．研究発表　なし

H．知的財産権の出願・登録状況　なし

図1.三重県における難治精神疾患地域連携事業
ー県内でのCLZ適用に関する緩やかな連合体ー



三重クロザピンメーリングリスト（MCML）による連携