

薬剤治療の評価：入院時点データにおけるクロザピンと持続性注射剤

研究分担者：来住由樹（岡山県精神科医療センター）

要旨

精神科治療において、薬物治療は重要な役割を果たす。本分担班は、研究プロジェクトの中で薬物治療の評価を担当している。本分担報告書は、21 協力医療機関の 613 名の研究参加者における入院時点のクロザピンと持続性抗精神病薬注射剤（Long Acting Injection: LAI）の使用率を紹介することを目的とする。分析の結果、613 名のうち、クロザピンを使用していた者は 3.1% (n = 19) であり、LAI を使用していた者は 11.3% (n = 69) であった。これらの数値は、ナショナルデータベースと比較し、若干高いものであるが、大きくかけ離れるものではなかった。今後、縦断的なデータ収集を継続することで、クロザピンや LAI の使用とアウトカム（再入院の有無や地域滞在日数など）との関連を検証する。

A. 研究の背景と目的

精神科治療において、薬物治療は重要な役割を果たす。特に近年では、クロザピンと持続性抗精神病薬注射剤（Long Acting Injection: LAI）では、統合失調症の治療において、他の薬で効果がない患者に対する効果が示されている¹⁻⁸⁾。加えて、近年の観察研究を含めたシステマティックレビューでは、クロザピンおよび LAI が、再入院率を抑制し、患者の地域生活維持に寄与する可能性が言及されている²⁾⁹⁾。すなわち、クロザピンや LAI を適正に用いることは重度の精神疾患患者の回復のために大切な治療選択の 1 つとなっている。

日本においてもクロザピンや LAI の研究は着実に進んでいるが、必ずしもその利用者は多くない。本邦での統合失調症患者におけるクロザピンと LAI の処方率はそれぞれ 1.3%¹⁰⁾ および 7.2%¹¹⁾ と推計されている。この数値は他国に比すると少なく、患者の回復、地域定着が、これらの薬剤の適正な使用により進展させることができることが推定される。また、LAI の処方率については、近年ナショナルデータベース研究が外来統合失調症患者の 3.5% に使用されていることを明らかにしてい

る¹²⁾。また、同ナショナルデータベース研究は、LAI の使用患者における退院 1 年以内の再入院率を約 40% と見積もっているが、この再入院率は LAI 不使用の患者と大差はない¹³⁾。またこれまでの日本におけるクロザピンと LAI に関する研究は、急性期に導入し、その効果を評価したものではない。すなわち、日本におけるクロザピンと LAI の効果については急性期に導入後の予後に関する研究の積み重ねが必要とされている。

そこで、本分担班は、急性期の入院患者の処方推移を包括的に調べ、特にクロザピンと LAI を利用した患者の再入院の有無、地域定着日数等を検証することを目的とする。本報告は、入院時点調査におけるクロザピンあるいは LAI の使用率についての記述統計を算出することを目的とした。

B. 方法

1. 対象

21 協力医療機関の救急病棟あるいは急性期病棟に、2018 年 10 月 1 日～2019 年 9 月 30 日に入院した患者のうち、導入基準に適合し、かつ本研究への参加に自発的に同意した 613 名が分析対象となった。

2. 薬剤データ

本報告では、入院時点における参加者のクロザピンおよび LAI についての使用率を算出する。各参加者のクロザピンあるいは LAI 使用に関するデータは、カルテデータから抽出した。なお、本研究計画の詳細と他の変数についての記述統計は、プロトコル論文¹⁴⁾や総括報告書、各分担報告書を参照されたい。また、レセプトデータからの薬剤データは、現在収集中であるため、本報告では割愛する。なお、本分担報告書が示す記述統計は、2020年3月1日時点のデータを分析したものである。今後、データクリーニングの過程で若干の修正される可能性がある。また、研究が進む過程で同意撤回による使用不可データが生じる可能性がある。よって、今回報告するデータは最終的なものではなく、報告書作成時点のものであることを留意されたい。

C. 結果

表1は、613名の入院時点調査において、クロザピンあるいは LAI を使用していた参加者の割合を示している。クロザピンを使用していた者は3.1% (n = 19) であり、LAI を使用していた者は11.3% (n = 69) であった。クロザピンを使用している者のうち約9割が医療保護入院であった(表2)。また、LAI においても入院形態の最多は、医療保護入院であったが、その割合は約6割であった(表3)。クロザピンの使用者と LAI の使用者のうち、調査を実施した入院を除き、過去1年以内に入院を経験した者は、ともに約55%であった。

D. 考察

本分担報告は、入院時点においてすでにクロザピンや LAI を処方されていた参加者の割合を示した。ナショナルデータベースのデータと比較すると、本研究の参加者におけるクロザピンや LAI の使用率は若干高かったが、その差は決して大きなものではない。日本では、クロザピンや LAI の利用率は徐々に上が

っていることを考慮すると本研究のサンプルは日本の平均的なサンプルから大きく逸脱するものではないと推測される。他方、諸外国における LAI の使用率は約20%–40%とされている^{12, 15–18)}。海外の状況を比較すると、日本のクロザピンや LAI の普及率は未だに低いといえるだろう。

本研究において、クロザピンや LAI の使用者が少ないことは肯定的な側面もある。一般に、稀な曝露 (rare exposure) が影響するアウトカムを検証するには、縦断研究デザインが適している¹⁹⁾。したがって、本研究デザインの特性は、これらの治療方法のアウトカム(主に再入院の有無や地域滞在日数)を検証するために有用であるかもしれない。また、本研究はナショナルデータベースでは把握できない様々なデータを収集している。よって、本研究は、複数の変数を調整して、クロザピンや LAI の自然経過を観察および分析することが可能になると予想される。そして、そのような分析は、退院後の地域生活を見据えた薬物治療や、入院治療から外来治療にまたがる継続的な薬物治療の在り方に有用な示唆を与えるものと期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 来住由樹：都道府県立病院における clozapine の意義. 臨床精神薬理 23(1): 35–42, 2020

2. 学会発表

- 1) 来住由樹：地域包括ケアにおける医療連携で精神科医療が果たすことができる役割—臨床指標とともに—, 第58回全国自治体病院学会徳島大会, 徳島, 2019.10.24.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

文献

- 1) Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, et al: Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 209:385-392, 2016.
- 2) Land R, Siskind D, McArdle P, et al: The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 135:296-309, 2017.
- 3) Okhuijsen-Pfeifer C, Huijsman EAH, Hasan A, et al: Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 138:281-288, 2018.
- 4) Kishi T, Oya K, Iwata N: Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in patients with recent-onset psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 246:750-755, 2016.
- 5) Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, et al: Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res* 176:220-230, 2016.
- 6) Kishimoto T, Kane JM, Correll CU, et al: Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: A meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Schizophr Bull* 44:603-619, 2017.
- 7) Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, et al: Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019.
- 8) Iwata N, Matsunaga S, Kishi T: Mortality Risk Associated With Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull* 42:1438-1445, 2016.
- 9) Ting E, Kamalvand S, Shang D, et al: Does the frequency of administration of long acting injectable antipsychotics impact psychiatric outcomes and adverse effects: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 109:193-201, 2019.
- 10) 藤井康男: 持効性注射剤の歴史と治療原則. *臨床精神薬理* 18(6): 675-693, 2015.
- 11) CPMS 都道府県別 CPMS 登録医療機関・患者登録数. http://www.clozaril-tekisei.jp/shared/pdf/iryokikan_todo_uken.pdf10,110 人 | 人を統合失調症患者数 79 万 2 千人 [平成 29 年患者調査] で除して算出)。
- 12) Usuki M, Kamiura Y, Okubo R, et al: A national database study on the use of long-acting antipsychotic injections and hospital readmission proportions in patients with schizophrenia in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 74:211-217, 2020.

- 13) 精神医療政策研究部：平成 28 年度精神保健福祉資料。国立精神・神経医療研究センター，小平，2016。
- 14) Yamaguchi S, Ojio Y, Koike J, et al: Associations between readmission and patient-reported measures in acute psychiatric inpatients: a study protocol for a multicenter prospective longitudinal study (the ePOP-J study). *Int J Ment Health Syst* 13:40, 2019.
- 15) Barnes TRE, Shingleton-Smith A, Paton C: Antipsychotic long-acting injections: Prescribing practice in the UK. *Br J Psychiatry* 195:s37-s42, 2009.
- 16) Humberstone V, Wheeler A, Lambert T: An Audit of Outpatient Antipsychotic Usage in the Three Health Sectors of Auckland, New Zealand. *Aust N Z J Psychiatry* 38:240-245, 2004.
- 17) Hanssens L, De Hert M, Wampers M, et al: Pharmacological treatment of ambulatory schizophrenic patients in Belgium. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH* 2:11-11, 2006.
- 18) Xiang YT, Weng YZ, Leung CM, et al: Clinical and social determinants of antipsychotic polypharmacy for Chinese patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 40:47-52, 2007.
- 19) Prince M, Stewart R, Ford T, et al: *Practical psychiatric epidemiology*, Oxford University Press, Oxford, 2003.

留意事項

本分担報告書が示す記述統計は、2020年3月1日時点のデータを分析したものである。今後、データクリーニングの過程で若干の修正がある可能性がある。また、研究が進む過程で同意撤回による使用不可データが生じる可能性がある。今回のデータは最終的なもの異なる可能性がある。

表 1 入院時点調査におけるクロザピンおよび LAI の使用

項目		n	%
特定薬物治療	クロザピン	19	3.1
	LAI	69	11.3

表 2 クロザピンと入院形態の比較

	クロザピン 未使用 n = 594		クロザピン 使用 n = 19	
	n	%	n	%
任意	206	34.7	2	10.5
医療保護	358	60.3	17	89.5
措置	20	3.4	0	0.0
緊急措置	3	0.5	0	0.0
応急	7	1.2	0	0.0

表 3 LAI と入院形態の比較

	LAI 未使用 n = 544		LAI 使用 n = 69	
	n	%	n	%
任意	184	33.8	24	34.8
医療保護	333	61.2	42	60.9
措置	18	3.3	2	2.9
緊急措置	3	0.6	0	0.0
応急	6	1.1	1	1.5