

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（H29-精神-一般-005）

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木田 直也

## 目 次

I . 総括研究報告		
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	-----	1
木田 直也		
II . 分担研究報告		
1 . 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	-----	7
村上 優		
2 . クロザピン治療の地域連携体制に関する沖縄県の総合病院との連携の調査研究	-----	11
大鶴 卓		
3 . クロザピン治療の地域連携体制に関する山梨県を中心とした好事例の調査研究	-----	15
宮田 量治		
4 . クロザピン治療の地域連携体制に関する岡山県を中心とした好事例の調査研究	-----	22
矢田 勇慈		
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	25

総括報告書 平成29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

本研究の目的は、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である。平成29年度はCLZ治療の地域連携体制に関する好事例として、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（沖縄県、岡山県、兵庫県、大阪府、三重県、千葉県）の拠点病院（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）に対して、訪問やヒアリングを中心とした調査を行い、その実態把握をした。6地域での拠点病院では、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、クリニカルパス、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。沖縄県では他施設からの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は患者が紹介元の病院に戻る方式になっていた。拠点病院からの情報発信により、各地域でのCPMSの登録医療機関や登録患者数が増え、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。このような拠点病院が各都道府県あるいは近隣の府県にまたがって少なくとも1つ以上あれば、CLZ治療の普及に繋がると考える。全国的にもこのような拠点病院を中心に地域の特性に合った連携体制が構築されることで、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り、入院中の精神障害者の地域移行と社会復帰に寄与すると考えられる。

### 分担研究者

村上優 国立病院機構 榊原病院 院長  
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

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「沖縄モデル」を立ち上げ、平成30年3月までに延べ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。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治療普及のための地域連

携モデルの指針をまとめたい。

好事例病院については以下のいずれかの方法で選択する。

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。

これらの好事例病院に対して訪問、ヒアリングを中心とした調査を行う。

また全国のCPMS（Clozaril Patient Monitoring Service）登録医療機関（約440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、受けないならばその理由は何か、などを調査する。これらの結果から、CLZ治療の地域連携ガイドラインをまとめ提案する。

平成29年度は研究計画書作成、倫理審査、研究班会議開催、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ので、ここで報告を行う。

(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、当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. 沖縄県での取り組み

#### 1) 琉球病院でのクロザピン治療 232 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 2018 年 3 月までに延べ 232 例の CLZ 治療を行っている。この 3 年間は年に 30~35 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) 琉球病院でのクロザピン治療目的での紹介患者数の推移

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)。



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。

## 2) 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。

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。入院が必要なき時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。

## 3) 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く、同院と大阪府の担当職員が

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。

## 4) 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した。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。

### 5) 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。

### 3. 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2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	沖縄、岡山、大阪、三重、
フローチャートの整備	

## D. 考察

### 1. 厚生労働省の方針と現状

厚生労働行政推進調査事業費補助金障害者政策総合研究事業（精神科医療提供体制の機能強化を推進する政策研究）や第7次医療計画の見直し（精神疾患の医療体制）等のなかで、治療抵抗性統合失調症治療薬の使用割合は先行している国では25%～30%、国内での先行している医療機関での使用割合は20%～40%であることから、計画の策定にあたっては2025年までに治療抵抗性統合失調症治療薬の処方率を25%～30%に普及させることを目指して検討する、としている。しかしながら、2018年4月時点での国内でのCPMS登録医療機関は459医療機関（患者登録済み392医療機関）、CPMS登録患者数は6825人であり（クロザリル適正使用委員会ホームページより）、CLZの使用割合は国内の統合失調症患者全体の0.9%程度に留まっている。早急にCLZ治療の普及に向けての施策が必要である。

### 2. クロザピン治療の普及に向けて

#### 1) CPMS登録を促進する

CLZ治療を普及させるためには、CLZ治療可能なCPMS登録医療機関を増やすと同時に、それぞ

れの CPMS 登録医療機関が適応となる患者に対して躊躇することなく CLZ 導入できるような環境作りが必要である。そのために精神科を有する医療機関が新規に CPMS 登録をする時の手続きを簡素化することが望ましい。また国内で CLZ が上市されて、2019 年で 10 年となることから、他の先進国と同じように現在は治療開始して 26 週経過後は少なくとも 2 週毎に必要な血液検査の頻度を一定期間が経過した場合（例えば 1 年以上）には 4 週毎にするなどの CPMS 規則を緩和したり、診療報酬での治療抵抗性統合失調症治療指導管理料（500 点/月）を増額するなどのインセンティブがあれば、CPMS 登録患者数も増えると考えられる。

## 2) 各都道府県で拠点病院を立ち上げる

難治性精神疾患地域連携体制整備事業での 6 つのモデル地域では、それぞれ拠点病院が存在していた。拠点病院が積極的に情報発信をすることで地域全体の CLZ 治療への共通理解が進み、CPMS 登録医療機関や登録患者が増えていた。このような拠点病院が各都道府県あるいは近隣の府県にまたがって少なくとも 1 つ以上あれば、治療の普及に繋がると考える。厚労省も第 7 次医療計画の見直し等のなかで、各都道府県に対して、統合失調症に対応できる医療機関を明確にし、多職種連携・多施設連携を推進するために地域連携拠点機能および都道府県連携拠点機能の強化を図るよう求めており、この方針とも合致する。

## 3) 精神科病院間の良好な地域連携の仕組みを作る

難治性精神疾患地域連携体制整備事業での 6 つのモデル地域では、拠点病院だけでなく、協力病院も存在し、両者が良好な連携体制を作っていた。協力病院は拠点病院に対して適応となる入院患者を紹介したり、CLZ 導入後の維持期あるいは通院移行後の患者の治療を担当したりしていた。特に沖縄、岡山、三重などでは拠点病院と協力病院の役割が明確化されていた。すべての精神科病院が自前で CLZ 治療をすることは医療資源、医療経済、血液内科との連携などの点で困難であり、機能分化が必要である。拠点病院が中心となって、CLZ 導入時（治療開始後～少なくとも 18 週まで）の入院治療を担当し、退院後の維持期の治療は協力病院が主に治療を担当する仕組みが望ましい。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。また通院移行後は自宅のある地域の協力病院に通院することで患者の負担も軽くなり、治療の長期継続にも繋がる。

## 4) 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を作る

難治性精神疾患地域連携体制整備事業での 6 つのモデル地域では、精神科病院と血液内科を含む総合病院との良好な連携体制が確立されていた。CLZ

治療中は無顆粒球症だけでなく、白血球減少症・好中球減少症、糖尿病などの有害事象が発現することがあり、CPMS 規定でも血液内科医や糖尿病の治療を担当する内科医との連携が義務付けられている。行政のイニシアチブ等により、地域の血液内科を有する公的病院や大学病院が連携先としての役割を果たすことが望まれる。連携先となった場合には CLZ 治療患者の受診・入院だけでなく、電話での相談業務も含まれることから、毎月一定の診療報酬が加算されるというインセンティブがあれば、そのような連携を組みやすくなるだろう。また有害事象発現時の受診フローチャートなどが連携体制のなかで予め共有され、可視化されていれば、速やかに有害事象への治療が開始され、症状の重篤化を防ぐことになる。

## E. 結論

CLZ 治療の地域連携体制に関する好事例として、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（沖縄県、岡山県、兵庫県、大阪府、三重県、千葉県）の拠点病院（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）に対して、訪問やヒアリングを中心とした調査を行い、実態把握をした。各地域では拠点病院からの情報発信や多施設での連携会議開催などにより、CPMS の登録医療機関や登録患者数が増え、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。全国的にもこのような拠点病院を中心とした連携体制が構築されれば、CLZ 治療の普及に繋がり、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り、入院中の精神障害者の地域移行と社会復帰に寄与すると考えられる。

### 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

・分担研究報告

1. 平成 29 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 国立病院機構 榊原病院 院長

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。榊原病院は 2014 年 10 月に CPMS（Clozaril Patient Monitoring Service）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 13 例であった。2016 年には CLZ 治療病棟を開設するなどシステム化を行った。また同年に榊原病院が拠点となり、CLZ 治療の地域連携体制を立ち上げた。ここでは CPMS 登録医療機関（コア病院）、CPMS 登録通院医療機関（維持病院）、CPMS 未登録病院（維持病院）、総合病院の間で緩やかな連合体を作り（図 1）担当者間で三重クロザピンメーリングリスト（MCML）による情報交換を行っている。この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地域にも指定された。

課題としては三重県での CPMS 登録患者数がまだ少ないということが挙げられる。2017 年 9 月時点で県内での CPMS 登録患者数は 72 名であり、人口 10 万人あたりでは 3.9 人となる。47 都道府県別で見ると三重県は 19 番目に少ない（図 2）。また他施設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おり、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。

今後、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。治療抵抗性統合失調症患者の多くが、CLZ 導入時では「重度かつ慢性」基準を満たしていたが、CLZ 治療後に精神症状が改善し、社会復帰をしている。このように「重度かつ慢性」基準を満たすというこ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だろう。

**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、多職種とのヒアリング調査、各医療機関との会議などでの議論を踏まえて、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、調査対象者の個人情報収集しない。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

分担研究者が榊原病院院長として着任した2014年7月時点では、重度の精神症状を持つために退院困難な治療抵抗性統合失調症患者が数多く入院し、問題行動のために隔離や身体拘束などの行動制限をしている割合も高かった。そのような状況を変えるために、前任地での琉球病院院長としての経験を踏まえ、榊原病院でCLZ治療を行う体制を整えた。榊原病院は2014年10月にCPMS(Clozaril Patient Monitoring Service)登録医療機関となった。血液内科・糖尿病内科は名古屋医療センターと三重中央医療センターと連携をした。同年11月に1例目のCLZ治療を開始し、2018年1月までに54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13例であった。そのうち、多くの患者が紹介元の病院に長期入院し、保護室を使用している重症例であった。2016年4月にはCLZ

治療病棟を開設し、医療観察法病棟の入院患者以外のCLZ治療の患者はこの病棟で治療を行うようにするなどシステム化した。CLZ導入後の経過としては、中止・休薬例は6例であり、そのうち、血液系の副作用による中止は、無顆粒球症1例、好酸球増多症1例であった。精神症状が軽快し、通院に移行したのは8例であった。また国立病院機構の多施設共同研究に参加し、CLZ血中濃度測定も行っている。

### 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)、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(図1)。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(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、疑義照会などを行っている。

## D. 考察

現在の課題をいくつか挙げたい。三重県にはCPMS登録施設が7施設あるが、県内のCPMS登録患者数がまだ少ない。2017

年9月時点で三重県のCPMS登録患者数は72名であり、人口10万人あたり、3.9人となる。47都道府県別で見ると、人口10万人あたりのCPMS患者数が最も少ないのは宮城県で1.0人、次いで埼玉県で1.2人である。また最も高いのは、宮崎県で25.9人、次いで沖縄県で20.2人である。全国平均は4.7人であり、三重県は19番目に少ない(図2)。

また維持病院・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。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そのことは窺うことができる。

## 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。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、 $20(\text{万人}) \times 0.2 \times 0.8 \times 0.6 \times 500(\text{万円})$ 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。

治療抵抗性統合失調症患者の多くがCLZ導入時には「重度かつ慢性」基準を満たしているが、CLZ治療で重度の精神症状が改善し、社会復帰をしている。このように「重度かつ慢性」基準を満たすというこ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だろう。

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  
一県内でのCLZ適用に関する緩やかな連合体

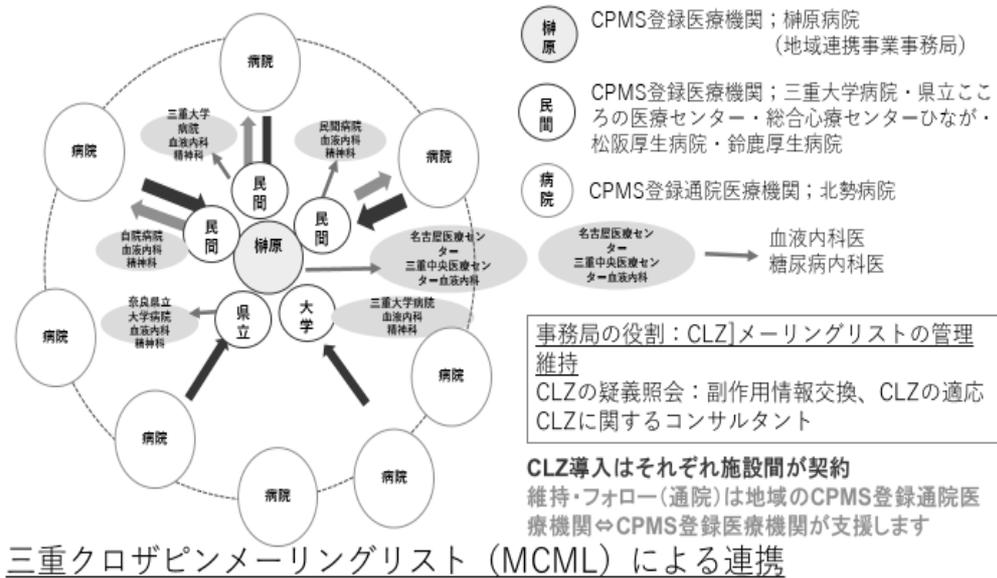
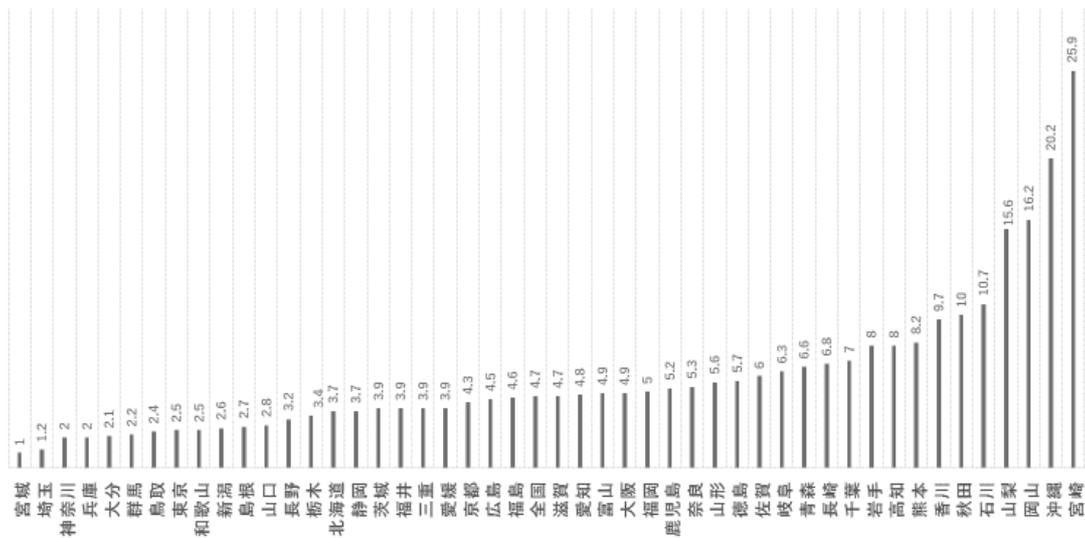


図2. 人口10万人あたりの都道府県別CPMS登録患者数



2. 平成 29 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沖縄県の総合病院との連携の調査研究  
分担研究者 大鶴 卓 国立病院機構琉球病院 副院長

#### 研究要旨

本分担研究班は CLZ 地域連携における総合病院（血液内科、救急部）との連携体制について沖縄県の実態調査を踏まえ研究を進めた。

その結果、CLZ 地域連携体制を構築するためには、2 つの連携（精神科医療機関における連携、精神科と総合病院との連携）、3 つの役割（CLZ 導入を行うことができる基幹型病院、主に CLZ 維持治療を担う補完型病院、副作用に対応する総合病院）の整備が必要であること、そのあり方は地域ごとの医療体制に合わせた連携体制を構築する必要があることが明らかになった。

#### A. 研究目的

本研究班は、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している。

本分担研究班は CLZ 治療や連携において課題となることが多い総合病院（血液内科、救急部、精神科）との連携体制について沖縄県の実態調査を行うことで、連携の効果と課題を明らかにし、指針を示すことを目的として研究を進めた。

#### B. 研究方法

国立病院機構琉球病院（以下当院）は沖縄県における CLZ 治療の地域連携の基幹的な役割を担う精神科病院である。当院と県内 3 つの総合病院が連携し、離島も含め沖縄県全体で CLZ 治療の地域連携体制が構築できている実績がある。

これまでの当院での CLZ 治療の臨床経験や臨床研究をベースにして、多職種とのヒアリング調査、各医療機関との会議などでの議論を踏まえて、沖縄県における CLZ 治療の総合病院との連携体制についての現状分析を行う。

（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、調査対象者の個人情報収集しない。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、当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

CLZ の地域連携において当院と総合病

院の連携は、2つのパターン（図1、2）があることが分かった。

1つ目のパターンは図1に示している。各精神科病院でCLZ患者が無顆粒球症・好中球減少症等を発症した場合は、まず当院がコンサルトを受け、必要があれば当院に患者を搬送させ治療する。そのうえで、当院からA総合病院血液内科へコンサルトし、必要であれば搬送する体制である。また、無顆粒球等から回復後は、当院が患者を受け入れ、薬物療法や身体治療を行った後に搬送元の各精神科病院へ患者を転院させる体制である。まとめると、当院が総合病院との窓口のすべての役割を担い、連携体制を構築するパターンである。

2つめのパターンは図2に示している。各精神科病院でCLZ患者が無顆粒球症・好中球減少症等を発症した場合は、B総合病院救急部へコンサルトし、必要であれば直接搬送する体制である。また、無顆粒球等から回復後は、基本的には搬送元病院が患者を受け入れるが、搬送元病院で患者の受け入れが難しい場合は、琉球病院が患者を受け入れ薬物療法や身体治療を行った後に搬送元の各精神科病院へ患者を転院させる体制である。まとめると、CLZ患者においても通常の総合病院への患者搬送と同様だが、回復後の患者の転院が困難な場合のみ当院が患者の転院を受け入れるパターンである。

#### D. 考察

結論に示した通り、CLZ地域連携における総合病院との連携には2つのパターンがあることが分かり、その理由として、平時の総合病院内の精神科患者の受け入れや治療体制、総合病院内の精神科病床の有無、日頃からの精神科と総合病院との連携のあり

方などが存在していることが分かった。また、総合病院から搬送元病院への患者受け入れが難しい場合は、CLZ地域連携において基幹的な役割を持つ精神科病院が、総合病院からいったん患者を受け入れ、薬物療法や身体治療を行った後に搬送元の各精神科病院へ患者を転院する体制も重要であると考えられた。CLZ地域連携体制を構築するための精神科病院と総合病院との連携のありかたは、地域毎の平時の医療体制や連携のありかた、総合病院の精神科患者の治療体制や精神科病床の有無などの要素などが影響しているため、地域ごとの実情に合わせた連携体制を構築する必要があると考えられる。

上記の通り、地域ごとの実情に合わせたCLZ地域連携体制を構築する必要があるが、その際に重要と思われる連携体制を図3に示す。CLZ地域連携体制を構築するためには、2つの連携（精神科医療機関における連携、精神科と総合病院との連携）、3つの役割（CLZ導入を行うことができる基幹型病院、主にCLZ維持治療を担う補完型病院、副作用に対応する総合病院）が必要であり、それらが協議しながら地域ごとの医療体制に合った連携体制を構築する必要があると考えられる。

#### E. 結論

本分担研究班はCLZ地域連携における総合病院（血液内科、救急部）との連携体制について実態調査を踏まえ研究を進めた。

その結果、CLZ地域連携体制を構築するためには、2つの連携（精神科医療機関における連携、精神科と総合病院との連携）、3つの役割（CLZ導入を行うことができる基幹型病院、主にCLZ維持治療を担う補完型病院、副作用に対応する総合病院）の整

備が必要であること、そのあり方は地域ごとの医療体制に合わせた連携体制を構築する必要があることが明らかになった。今後、地域の実情に合わせた連携体制を整備する必要があると考える。

**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) 大鶴卓: 指定通院医療機関の機能分化の研究. 第13回司法精神医学会大会, 大阪, 2017.6.2

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

図1 A総合病院：無顆粒球症・好中球減少症発症時

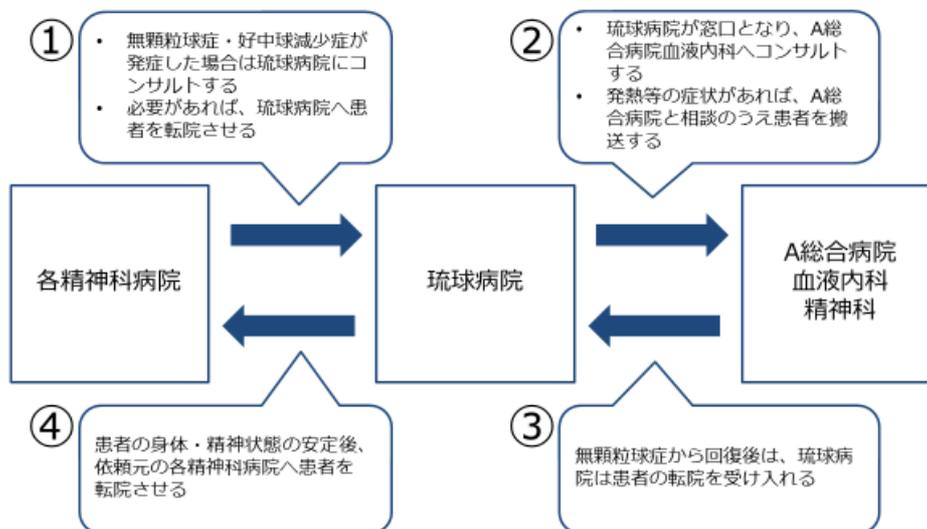


図2 B総合病院：無顆粒球症・好中球減少症発症時

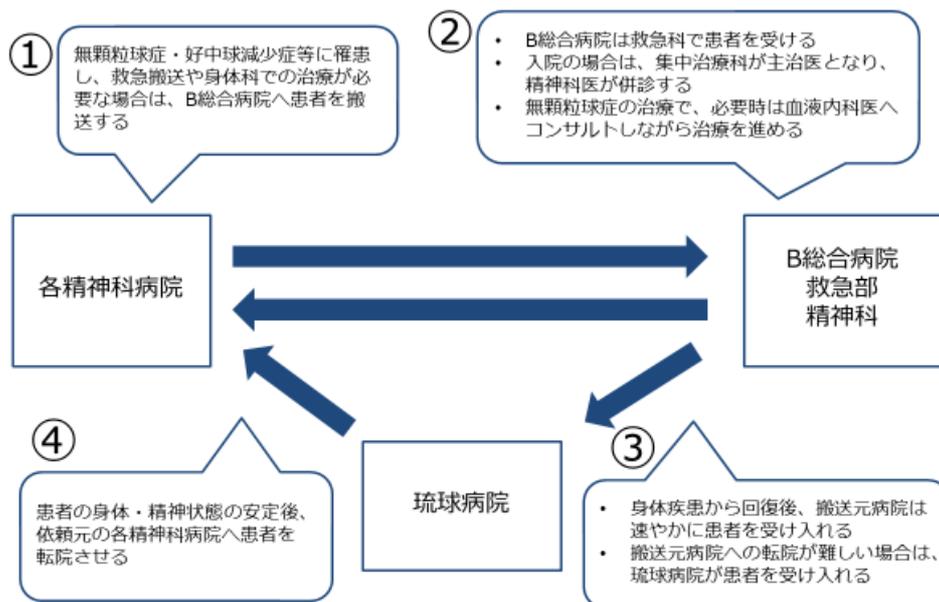


図3 2つの連携・3つの役割

### 2つの連携

- ① 精神科医療機関における連携
- ② 精神科と総合病院との連携

### 3つの役割

- ① CLZ導入病院（基幹型）
- ② CLZ維持病院（補完型）
- ③ 副作用に対応する総合病院



3. 平成 29 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山梨県を中心とした好事例の調査研究  
分 担 研 究 者 宮田 量治 山梨県立北病院 副院長

研究要旨

クロザピン治療の地域連携体制に関する山梨県を中心とした好事例の研究を実施し、当院の CLZ 治療の現状分析、山梨県における CLZ 基幹施設必要数の推計、沖縄モデルを山梨県に導入できるかの3点について報告した。

**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**

山梨県立北病院の CLZ の現状についてまとめた。また、山梨県における CLZ 基幹施設の適正な数について試算を行った。さらに、CLZ 普及を図るために沖縄県モデルを山梨県に導入できるか病院機構琉球病院の多職種による視察にもとづく検討を行った。

（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されるものである。本研究は、山梨県立北病院資料等を再構成したもの、及び、施設視察にもとづく多職種スタッフの議論をもとにした検討であり、調査

対象者の個人情報収集しない。本分担研究は研究代表者が国立病院機構琉球病院倫理委員会に申請し、承認を得た研究計画にそって行われる報告である。

**C. 結果**

山梨県立北病院（以下当院）は、CLZ 臨床試験に参加し、山梨県において CLZ 治療をもっとも早くから開始した施設であり、CLZ 投与数（中止例含む）は 2018 年 1 月 1 日時点で 98 例である。2017 年 9 月時点の山梨県の CLZ 登録症例数 128 例であり、98 例はその 76.6%に及ぶことから CLZ 好事例病院に該当するものと考えられる。

1. 山梨県立北病院の CLZ 治療の現状分析

2018 年 1 月 1 日時点の当院クロザピン投与例数は 98 例で、うち、54 例が投与継続中であった。54 例のうち 1 例は維持量がまだ定まらない導入例であり、この 1 例を除く 53 例の処方現状は当院資料により以下の通りである。

1) クロザピン投与状況

54 例のクロザピン平均投与量は 367.5mg（130.8mg）で、1 日最大投与量

は 600mg、最小は 100mg だった。45 例（84.9%）は単剤投与、8 例（15.1%）には他の抗精神病薬の併用があった。

## 2) 他の向精神薬併用状況

向精神薬併用なしは 7 例（13.2%）で、46 例（86.8%）には何らかの向精神薬併用が行われていた。この 46 例における併用薬剤数の平均は 2.0 剤（1.2 剤）だった。

併用薬ではベンゾジアゼピン併用が最も多く 28 例（併用例の 60.9%）であり、次いで、炭酸リチウム併用が 25 例（併用例の 54.3%）にみられた。この 25 例のうち炭酸リチウムのみの併用は 8 例であった。

## 3) 他施設からのクロザピン導入例の受け入れ状況

当院へクロザピン導入目的で紹介となる例数は年間 0 から数例程度にとどまり、受け入れ前には、依頼元病院の紹介状をもとに医局会において受け入れの可否判断を行い、受け入れ可能例については転入先となる一般病棟（救急入院料算定病棟ではない）の個室ないし保護室の空床を確保してから転院日を決定している。

明文化された受け入れ条件はないが、治療抵抗例に該当する十分な薬物治療歴があること、口頭で家族の同意が得られていること、白血球数が低くないことなどが含まれる。

## 2. 山梨県における CLZ 基幹施設必要数の推計

人口 10 万人当たりの CLZ 使用人数、厚生労働省患者調査による精神病床の F2 圏入院患者数、国の人口統計により山梨県の CLZ 基幹施設必要数を試算したところ結果は以下の通りであった。

### 1) 山梨県における CLZ 使用人数

H29（2017）年 9 月時点の山梨県の人口 10 万人当たりクロザピン使用人数は 15.6

人である。国の人口統計により平成 29（2017）年 10 月 10 日時点の総人口は 126756698 人、山梨県人口は 823580 人（0.6497%）であることから、山梨県における CLZ 使用人数は 128 人である。

$$\text{計算式：} 15.6 \times 82.3580 = 128.47848$$

### 2) 山梨県の F2 圏入院患者数（推計値）

厚生労働省が実施した「患者調査」により、平成 26（2014）年の精神病床における入院患者数は 28.9 万人、そのうち F2 圏（統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害）入院患者数は 16.4 万人（56.7%）である。したがって、山梨県の F2 圏入院患者数（推計値）は 1066 人である。

$$\text{計算式：} 164000 \times 0.006497 = 1065.508$$

### 3) 65 歳未満の F2 圏入院患者数（推計値）

厚生労働省が実施した「患者調査」により、平成 26（2014）年の精神病床における入院患者数は 28.9 万人、うち、65 歳以上 75 歳未満の入院患者数は 7.2 万人（24.9%）、75 歳以上の入院患者数は 8.5 万人（29.4%）である。したがって、65 歳未満の患者比率はこれらの入院患者数を除く 13.2 万人（45.7%）である。

### 4) 山梨県の F2 圏入院患者におけるクロザピン投与例数（推計値）

F2 圏入院患者の 2 割にクロザピン適応があるとした場合の山梨県の F2 圏入院患者におけるクロザピン投与例数（推計値）は 97 例となる。

$$\text{計算式：} 1066 \times 0.457 \times 0.2 = 97.4324$$

山梨県において平成 32 年（2020）年か

ら平成 37(2025)年までの 6 年間で 97 例の F2 圏入院患者に CLZ を新たに導入する場合、毎年 16 名の新規導入、ないし、22.5 日(約 3 週間)ごとに 1 名新規導入する必要がある。

計算式：365 ÷ (97 ÷ 6) = 22.57732

#### 5) CLZ 基幹施設必要数

平成 32 年(2020)年から平成 37(2025)年までの 6 年間に 1 つの CLZ 基幹施設が CLZ 例を 50 例導入できるなら山梨県における必要施設数は 2、100 例導入できるなら必要施設数は 1 となる。

#### 6) 他の自治体における F2 圏入院患者におけるクロザピン投与例数(推計値)

山梨県の試算と同様の方法によって行くと、各自治体における F2 圏入院患者のクロザピン投与例数(推計値)は表 1 の通りとなる。最大値は東京都の 1625 例であり、平成 32 年(2020)年から平成 37(2025)年までの 6 年間に 1 つの CLZ 基幹施設が CLZ 例を 50 例導入できるなら東京都の必要施設数は 32、100 例導入できるなら必要施設数は 16 となる。

### 3. クロザピン治療の普及：沖縄モデルを山梨県に導入できるか？

当院の多職種スタッフにより 2018 年 3 月 16 日に琉球病院視察した結果をまとめる。

#### 1) 「沖縄モデル」における琉球病院の役割

沖縄モデルは、地域医療機関との連携により CLZ 普及を図ってきた琉球病院を中心とする沖縄県の CLZ 地域連携モデルである。モデルについては文献<sup>1)</sup>に記載されている通りであるが、拠点となる琉球病院が以下のような役割・機能を有していることで成立しているモデルである。

琉球病院が CLZ 拠点病院(「クロザピンセンター」を標榜)として積極的に CLZ 導入を図り、依頼元の精神科病院の長期入院患者を地域移行し、退院した患者には通院先 CPMS 医療機関への 30 分以内アクセスを目指した CLZ 地域連携システムである。

琉球病院が CLZ 治療についての啓蒙(CLZ 講義など)を他施設に対して日頃から行っている。

県内すべての医療機関から CLZ 導入目的の紹介患者を受け入れている。その際、琉球病院は紹介元病院の CPMS 登録状況を考慮せず転院依頼を受け入れている。

紹介患者は、ほぼ全例が紹介元病院の長期入院例であり、琉球病院にとっては転院の依頼を受ける形で患者を受け入れている。

受け入れ前に、琉球病院では、家族、本人、紹介元病院スタッフへの面談を行い、家族から CLZ 治療について口頭同意を取得する。また、琉球病院退院後は元の医療機関ないし自宅そばの CPMS 医療機関へ紹介となることについても口頭同意を取得する。

受け入れた患者に対して、琉球病院は CLZ を導入し、(過去の実績として)半年ないしそれ以上の期間をかけて地域移行(自宅や施設等への退院支援)を実施する。

つまり、琉球病院は、CLZ 導入施設ではあるが、導入後、患者を紹介元医療機関へ転院という形で逆紹介しておらず、CLZ の維持治療を行いながら病状の改善をはかり、患者が地元地域へ退院するまで関わっている。

琉球病院は、紹介患者の退院についてケースマネジメントを行い、通院継続のためにデイケアや訪問看護も非常に活発に行っている。

CLZ であまり改善しない例、CLZ 中止例についても、琉球病院では紹介元病院への

帰院を条件としておらず、退院可能な病状となるまで琉球病院が入院治療を継続している。

琉球病院は、退院して通院へ移行した段階で紹介元病院や地元病院へ紹介しているが、通院中に病状悪化した例の入院治療を無条件に受け入れている。

琉球病院は、退院して通院へ移行した段階で紹介元病院や地元病院へ紹介しているが、通院中に副作用が発生した例の入院治療（内科病院への転院までの待機入院を含む）を無条件に受け入れている。

## 2) 沖縄モデルを山梨県に導入できるか？

当院が琉球病院の役割・機能を実践することを想定した場合の前項①～⑩の実施可能性（難易度）を評価した（表2）。

	ア、訪問の充実		
	非改善例の入院継続	高い	改善しない例を抱え込むことで、病棟の運営が難しくなる
	通院患者の病状悪化への入院対応	やや高い	それくらいはやってほしいという思いが生じる中で誠実に対応することが負担になるかもしれない
	通院患者の副作用発生時の入院対応	やや高い	同上

表2 導入難易度とその説明

	要点	導入難易度	難易度判定に関するコメント
	全体のシステムの説明	高い	以下に記載した通り
	啓蒙	可能	
	すべての医療機関からの受け入れ	やや高い	県内 CPMS 施設が不足しており、非登録施設の患者の治療継続の負担を負うことになる。
	長期入院例の転院	やや高い	転院依頼をまかなう空床の確保
	事前面接	可能	
	退院まで関わる	高い	改善しない例を抱え込むことになり、病棟の運営が難しくなる
	ケースマネジメント、ディケ	可能	

## 文献

1) 木田直也, 大鶴卓, 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- 精神科治療学第 31 巻増刊号 (2016 年 10 月): 133-138, 2016

## D. 考察

### 1) 当院の CLZ 治療の現状分析

CLZ 治療は単剤治療が原則だが、抗精神病薬の単剤治療の比率は 84.9%であり、15.1%の例では 2 剤併用が見られた。CLZ 治療への抵抗例に担当医が試行錯誤している状況を反映したものと考えられる。ベンゾジアゼピン、炭酸リチウムの併用はそれぞれ 60.9%、54.3%にのぼったが、炭酸リチウムの併用比率が高いのは、当院において白血球減少症への対応として炭酸リチウムが好まれていることを反映している。

### 2) 山梨県における CLZ 基幹施設必要数の推計

入院例の2割にCLZの適応があったとした場合の推計を行ったところ、山梨県では対象入院患者が97名と試算された。

山梨県では2017年9月時点の集計において128名にCLZが投与されており、そのうち当院におけるCLZ導入数は98例(76.6%)を占めており、そのうちの54例が継続中(継続率55.1%)である。54例の大部分は通院治療中であり、過去に長期入院していた例も含まれている。

試算では山梨県のCLZ対象入院患者数が97名と算定されたが、当院の長期入院例でクロザリルの新たな適応となる症例は、家族から同意取得出来ない例などを除くとすでに存在しない状況となっている。しかしCLZ治療の対象となる症例は、依然、通院中の患者に多数存在しており当院のCLZ登録患者数は今後も増加するものと見込まれる。

当院は病床数193床に対するCLZ導入数の比率は50.8%であるから、もし仮に山梨県で当院と同じ比率でCLZ導入が行われたとすると山梨県の精神病床数2413床に対してのCLZ対象例数は1128例いることになる。

$$\text{計算式：} 98 \div 193 = 0.507772$$

$$\text{計算式：} 2413 \times 0.508 - 98 = 1127.804$$

山梨県では、先述したとおり、2017年9月時点のCLZ投与例数は128名にとどまっており、その8.6倍程度の入院/通院症例にCLZが届いていないことになる。

$$\text{計算式：} (1128 - 30) \div 128 = 8.578125$$

3)他の自治体におけるCLZ基幹施設必要数の推計

国の医療計画にそってCLZの普及をはかるとした場合、山梨県のような小規模な自治体では精神病床の入院例に対して2020年から2025年までの6年間に毎年16例ずつCLZ導入していけば97例に到達できることになるが、表1にまとめた通り、東京都のような人口の多い自治体ではCLZ治療を積極的に行う医療機関を相当数確保しなければ普及は進まないと予測され、小規模自治体のとは異なる戦略が必要なが示唆される。

4) 沖縄モデルを山梨県に導入できるか？

沖縄モデルは、CLZを用いた精神科長期入院患者の地域移行戦略であり、拠点病院である琉球病院の負うところが大きく、だからこそ連携施設から信頼され成功しているものと考えられる。治療抵抗例を無条件に受け入れ地域に退院するまで面倒みるといふ容易には模倣できないシステムを山梨県で実践するためにはどのようなシステムとしてゆけばよいか、来年度以降、さらに検討していく予定としたい。

#### E. 結論

クロザピン治療の地域連携体制に関する山梨県を中心とした好事例の研究を実施し、当院のCLZ治療の現状分析、山梨県におけるCLZ基幹施設必要数の推計、沖縄モデルを山梨県に導入できるか？の3点について報告した。

#### 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

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 . 各自治体におけるクロザピン使用の実人数、及び、F2圏入院患者のクロザピン投与例数（推計値）

自治体名	H29年9月時点の10万人あたりクロザピン使用人数(A)	H29年10月10日時点の人口	クロザピン使用の実人数(N)	統合失調症入院患者数（人口にもとづく推計値）(B)	65歳未満の統合失調症入院患者の2割(入院患者における推定CLZ適応数)	2020年～2025年までの6年間の1年当たりCLZ新規導入人数
宮崎	25.9	1088044	282	1408	129	21
沖縄	20.2	1443802	292	1868	171	28
岡山	16.2	1908447	309	2469	226	38
山梨	15.6	823580	128	1066	97	16
石川	10.7	1147447	123	1485	136	23
秋田	10	995374	100	1288	118	20
香川	9.7	967640	94	1252	114	19
熊本	8.2	1765518	145	2284	209	35
高知	8	713465	57	923	84	14
岩手	8	1254807	100	1623	148	25
千葉	7	6255876	438	8094	740	123
長崎	6.8	1353550	92	1751	160	27
青森	6.6	1278581	84	1654	151	25
岐阜	6.3	2010698	127	2601	238	40
佐賀	6	823620	49	1066	97	16
徳島	5.7	743356	42	962	88	15
山形	5.6	1101452	62	1425	130	22
奈良	5.3	1348257	71	1744	159	27
鹿児島	5.2	1625796	85	2103	192	32
福岡	5	5110338	256	6612	604	101
大阪	4.9	8831642	433	11427	1044	174
富山	4.9	1055893	52	1366	125	21
愛知	4.8	7526911	361	9738	890	148

滋賀	4.7	1412956	66	1828	167	28
福島	4.6	1881382	87	2434	222	37
広島	4.5	2830069	127	3662	335	56
京都	4.3	2599313	112	3363	307	51
愛媛	3.9	1363907	53	1765	161	27
三重	3.9	1798886	70	2327	213	35
福井	3.9	778329	30	1007	92	15
茨城	3.9	2896675	113	3748	343	57
静岡	3.7	3673401	136	4753	434	72
北海道	3.7	5320523	197	6884	629	105
栃木	3.4	1961963	67	2538	232	39
長野	3.2	2076377	66	2686	246	41
山口	2.8	1381584	39	1788	163	27
島根	2.7	684668	18	886	81	13
新潟	2.6	2266121	59	2932	268	45
和歌山	2.5	944320	24	1222	112	19
東京	2.5	13742906	344	17781	1625	271
鳥取	2.4	565233	14	731	67	11
群馬	2.2	1958409	43	2534	232	39
大分	2.1	1151853	24	1490	136	23
兵庫	2	5502987	110	7120	651	108
神奈川	2	9161139	183	11853	1083	181
埼玉	1.2	7307579	88	9455	864	144
宮城	1	2322024	23	3004	275	46
全国	4.7	126756698	5874	164000		

4. 平成 29 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岡山県を中心とした好事例の調査研究  
分担研究者 矢田 勇慈 岡山県精神科医療センター 精神科医師

#### 研究要旨

岡山県は確かに CLZ 処方数が多い地域であるが、課題として施設間でのばらつきは大きく、均てん化がなされているとは言い難い。結果的に、CLZ 治療の中心となっていたのは、CLZ 導入初期の副作用への対応が比較的安全に行える総合病院や身体科連携の可能な単科精神科病院であった。岡山県では CLZ 導入に不安な施設であっても、それらの施設に患者を転院させて CLZ 導入を行うことで CLZ 提供するシステムを整備していた。

全国的に CLZ を安全かつ十分に使用していくためには、特定の総合病院精神科、あるいは身体科連携の得意な精神科病院が地域の CLZ 導入拠点病院として機能すること、例えば、副作用の多い導入後 18 週間程度を集中的に管理できるような体制構築が急務であろう。

#### 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

岡山県精神科医療センター（以下当院）は岡山県における CLZ 治療の中心となっており、好事例病院と考えられる。当院での CLZ 治療の臨床経験や臨床研究をベースにして、多職種とのヒアリング調査、各医療機関との会議などでの議論を踏まえて、当院および岡山県での CLZ 治療についての現状分析を行う。  
（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、調査対象者の個人情報収集しない。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、当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. 当院における CLZ 治療の現状

当院は平成 21 年 11 月に CPMS（Clozaril Patient Monitoring Service）登録医療機関となり現在 CPMS 登録数 218 名（平成 30 年 3 月末時点）であった。全 252 床、6 入院棟全てにおいて CLZ 使用が可能な体制が整備されていた。CLZ 副作用対策として、独自の「CLZ 副作用モニタリング 5 項目」などを設定し、不慣れなスタッフでも迅速な対応ができるようシステム化されて

いた。平成 28 年より、「高速液体クロマトグラフィによる血漿中クロザピン濃度および血漿中ノルクロザピン濃度測定」に関する臨床研究を行っており、岡山県内のみならず、全国の医療観察法入院棟における CLZ 最適使用に貢献している。また、病院ホームページ上で CLZ に関するさまざまな情報を公開しており、全国の医療機関向けに有効性に関するデータや副作用のマネジメント方法、クリティカルパス、患者説明用資料などがダウンロードできる他、実際の患者の紹介手順についても明確化して紹介している。さらに、患者やその家族向けのページを併設し、実際の患者受診につながっている。

## 2 . 岡山県における CLZ 治療の現状

CPMS 登録数 340 名（平成 30 年 2 月末時点）と全国でも多い地域となっていた。平成 26 年時点で CPMS 登録施設は 8 施設であったが、現在は 11 施設と増設となっている。しかし、副作用対応の不安から、CLZ 導入数がゼロないし数例にとどまる施設が多くあった。

## 3 . 岡山県難治性精神疾患地域連携体制整備事業の活用

岡山県は平成 26 年より、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選ばれ、事業事務局を当院に置いている。以下に、主な事業内容を述べる。年 2 回の CLZ 研究会を開催し相互研鑽を行っている。平成 27 年よりインターネット上の登録制コミュニケーションサイト「サイボウズ Live」に岡山県内の多くの精神科医療機関が参加しており、「CLZ に関する研究会」、「CLZ 講義資料」、「CLZ クリティカルパス資材」などが情報共有されるシ

ステムとなっている。患者・家族向けの CLZ 説明パンフレットを作成し、県内すべての精神科医療機関と行政機関に配布するなど啓蒙を行っている。

## 4 . CLZ 導入病院の機能分化と地域連携

岡山県においては、岡山大学病院、慈圭病院、当院など CLZ 導入期の副作用に対応できる医療機関で、処方数が特に多かった。そこで CLZ 治療の均てん化のために、平成 29 年より岡山大学病院、慈圭病院、岡山県精神科医療センターの 3 施設を CLZ 導入施設と位置付けて、他施設より紹介患者を受け入れ、CLZ 導入を行った後、紹介元病院へ再度逆紹介とする地域連携体制を整備していた。

## D . 考察

岡山県は特に CLZ 処方数が多い地域であったが、施設間でのばらつきは大きく、CLZ 導入初期の副作用への対応が比較的に行える岡山大学病院、慈圭病院、当院の 3 施設が CLZ 治療の中心となっていた。

岡山県では CLZ 導入に不安な施設であっても、それらの 3 施設に患者紹介を行うことで CLZ を提供できるシステムを整備している。

## E . 結論

我が国の精神科病院にとって CLZ 普及阻害要因の一つは、導入期に集中する CLZ の副作用への不安であることは言うまでもない。血液内科以外にも、心筋炎や胸膜炎など、緊急的な身体科連携が必要となることがしばしばである。全ての精神科病院で、無理に CLZ 導入をしていくのは現実的ではない。

岡山県以外の地域であっても、CLZ を安

全かつ十分に使用していくためには、特定の総合病院精神科、あるいは身体科連携の得意な精神科病院が地域の CLZ 導入拠点病院として機能すること、例えば、副作用の多い導入後 18 週間程度を集中的に管理できるような体制構築が急務であろうと考える。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

.研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年