

平成30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30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 (H29-精神-一般-005)	----- 1
木田 直也	
(資料) CPMS登録の医療機関へのアンケート調査票	
(資料) 琉球病院クロザピンクリニカルパス	
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	----- 21
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	----- 24
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	----- 29
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	----- 40
矢田 勇慈	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 43

総括報告書 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
-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 2）。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 1 に挙げた。CPMS 登録の医療機関は、まず症例数 20 例（図 1 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 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を中心とした調査を行う。

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3回のクロザピン班での研究班会議と6回の統括調整班での研究班会議を行った。訪問調査も継続し、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. 好事例病院におけるクロザピン治療と地域連携

平成29年度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6地域（沖縄県、岡山県、兵庫県、大阪府、三重県、千葉県）の6つの拠点病院（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）へのヒアリング調査を行った。平成30年度はその他の方法で選択された6つの好事例病院へのヒアリング調査を行った。

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基本科病棟）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をしてもらい、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 回の多施設連携会議にも毎回出席している。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いる患者が多く、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で、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回のも多施設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。

2. 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(資料)

2018年6月時点でクロザリル適正使用委員会ホームページの「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)、無いは8%(18施設)であった。CPMS登録の医療機関に関わらず、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(図1)。

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、条件を整えば、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いない」、「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に必要な条件・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った。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」などの意見があった。

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ったことがない（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、などがあった。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（資料）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 1)

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 1 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 (CLZ の導入はしないが、導入後に通院移行した患者の CLZ 治療を担当) 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 2)

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、スペイン、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

重度慢性包括支援に関する 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地域移行と社会復帰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.cloz>

aril-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. 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での講演), 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, 中原辰雄, 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, 中原辰雄, 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 なし

図1. CLZ治療の累計人数(有効回答220)

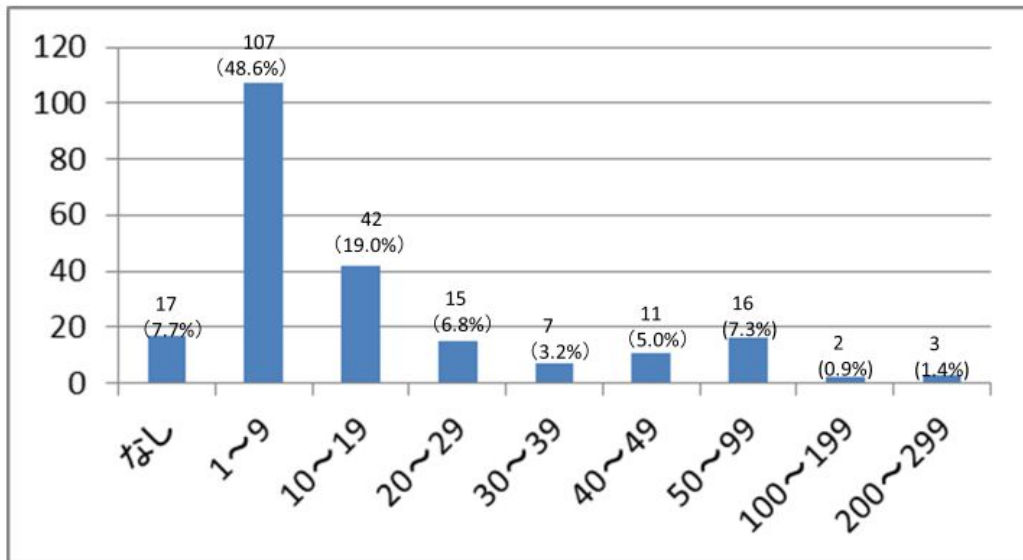
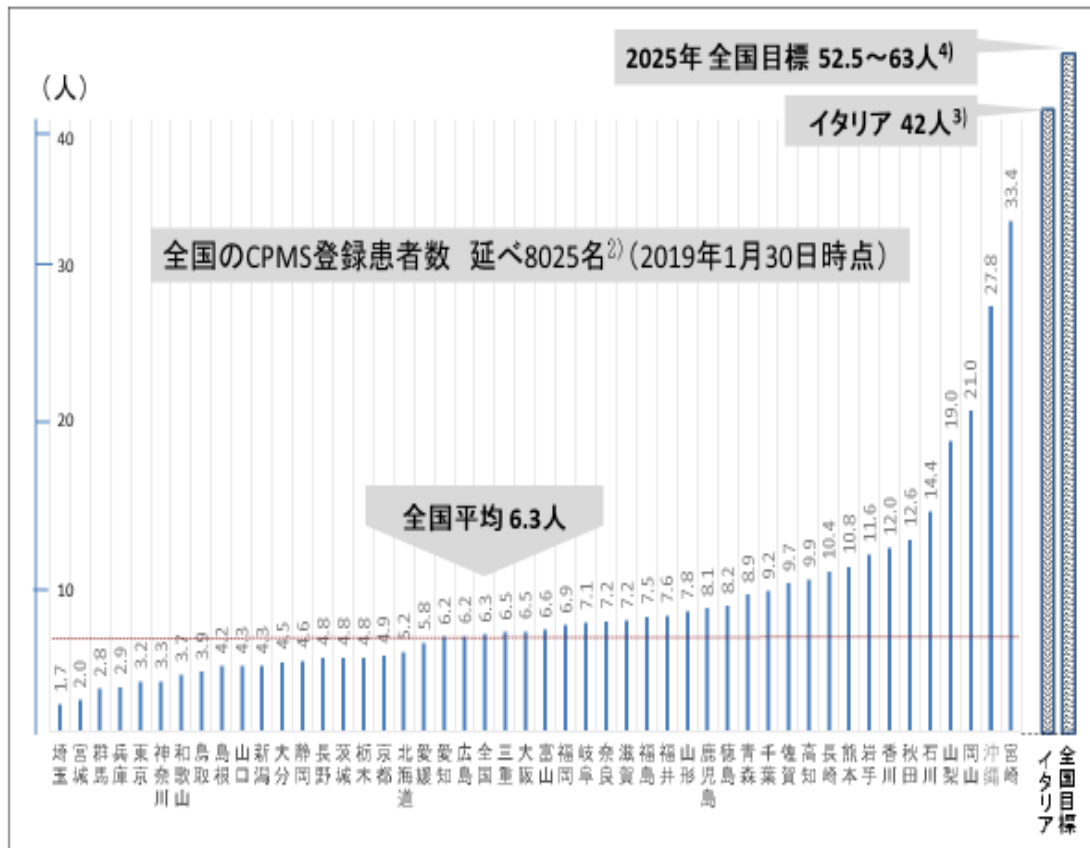


図2. 都道府県別のCPMS登録患者数(人口10万¹⁾対)



¹⁾総務省統計局(2017.10.1), ²⁾クログ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 1 . 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	CPMS 登録の要否について施設として検討する。
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 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	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。
		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。
3	施設として 20 例程度の CLZ 症例を経験	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。
		クロザピンプ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。
4a	施設として CLZ 経験例数をさらに増やす	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。
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	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。

資料1 .CPMS 登録の医療機関の担当者様への治療状況等に関するアンケート調査票

ご施設名：_____ ご回答者のお名前：_____ ご回答者の職種：_____

Q1.全ての施設にお尋ねします。貴院ではこれまでにクロザピン治療をした実績がありますか？

- A. ある（全ての質問にご回答下さい）
- B. ない（Q6、Q7、Q8、Q9にご回答下さい）

Q2.クロザピンの治療実績がある施設にお尋ねします。貴院でこれまでにクロザピンを処方したことがある患者数は、累計何人ですか？

累計_____人

Q3.クロザピンの治療実績のある施設にお尋ねします。これまでにクロザピン治療目的での他施設からの紹介患者の治療を引き受けたことがありますか？

- A. ある
- B. ない（Q4への回答は不要です）

Q4.クロザピンの治療実績があり、他施設からの紹介患者の治療を引き受けたことがある施設にお尋ねします。紹介をうけた患者は入院中でしたか？それとも通院中でしたか？（複数回答可）

- A. 紹介元の施設に入院中の患者であった
- B. 紹介元の施設に通院中の患者であった

Q5.クロザピンの治療実績のある施設にお尋ねします。貴施設でのクロザピン治療はどの病棟で行っていますか？（複数回答可）

- A. 一般病棟
- B. 療養病棟
- C. 急性期病棟
- D. 救急病棟
- E. 救急・合併症病棟
- F. 医療観察法病棟
- G. 認知症病棟
- H. その他（ご記入ください_____）

Q6.全ての施設にお尋ねします。貴院では、今後クロザピン治療目的で他施設から紹介患者の治療を引き受けたいというご意向はありますか？

- A. 積極的に引き受けたい
- B. 症例によっては引き受けたい
- C. 紹介されても引き受けない（理由：_____）

Q7.全ての施設にお尋ねします。先進国ではクロザピンの血中濃度の測定が一般に行われ、用量の最適化が図られています。国内でもそのような体制があれば、治療をする上で有用だと思いますか？

- A. そう思う
- B. そうは思わない

Q8.全ての施設にお尋ねします。クロザピン治療をする上で障壁となったり、クロザピン治療をすることができない理由は何かありますか？（複数回答可）

- A. 血液内科や糖尿病を治療する内科などの身体科との連携に不安がある
- B. 無顆粒球症などの副作用が心配である
- C. 対象患者がいない
- D. 患者（もしくは代諾者）からの治療の同意が得られない
- E. クロザピン治療についての相談窓口がない
- F. CPMS の入力が煩雑である
- G. 血液検査の回数が多い
- H. クロザピンの薬価が高い
- I. 患者や家族からクロザピン治療の導入時の入院治療についての同意を得ることができない
- J. なんとなく躊躇している
- K. その他（自由にご記載下さい）:

Q9.全ての施設にお尋ねします。クロザピン治療目的で他施設から紹介患者を引き受ける場合にはどのような条件・体制があれば良いと考えますか？（複数回答可）

- A. 血液内科との緊密な連携がある
- 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
- D. 精神科病院間の地域連携があり、クロザピン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
- E. 患者受け入れの手順（ルール）が整備されている
- F. クロザピン治療についての相談窓口がある
- G. 治療抵抗性統合失調症治療指導加算料（患者 1 人につき 500 点/月）が増えれば、更なる紹介患者の治療を考える
- H. 同意撤回や有害事象出現のためにクロザピン治療が中止となった場合は紹介元の病院に患者を戻すことができる
- I. その他（あればよいと思われるものを自由にご記載下さい）:

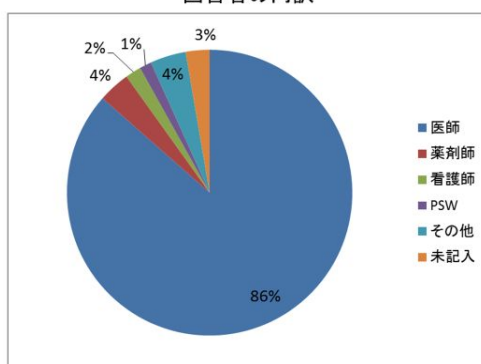
アンケートは以上です。ご協力いただきありがとうございました。お手数ではございますが、平成 30 年 7 月 31 日までに下記 FAX 番号まで、ご回答をよろしく願います。

資料2. CPMS登録の医療機関へのアンケート調査結果

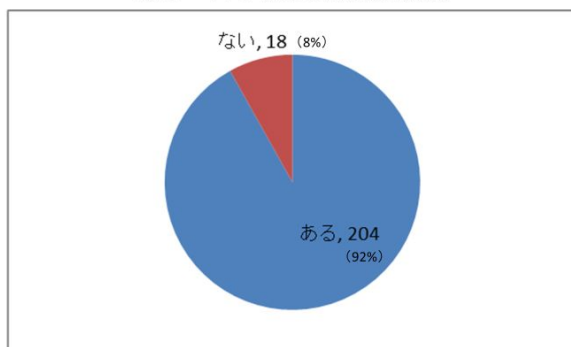
アンケート調査結果報告

- 2018年6月時点でクロザリル適正使用委員会HPに掲載をされている全国全てのCPMS登録されている医療機関に調査用紙を郵送
- 発送数 441(施設)
- 発送日 2018年6月28日に発送を完了
- 回答期限 2018年7月31日
- 回答数 223(施設)
- 回収率 51%
- 回答無効 1(施設)
- 調査対象 222(施設)

回答者の内訳

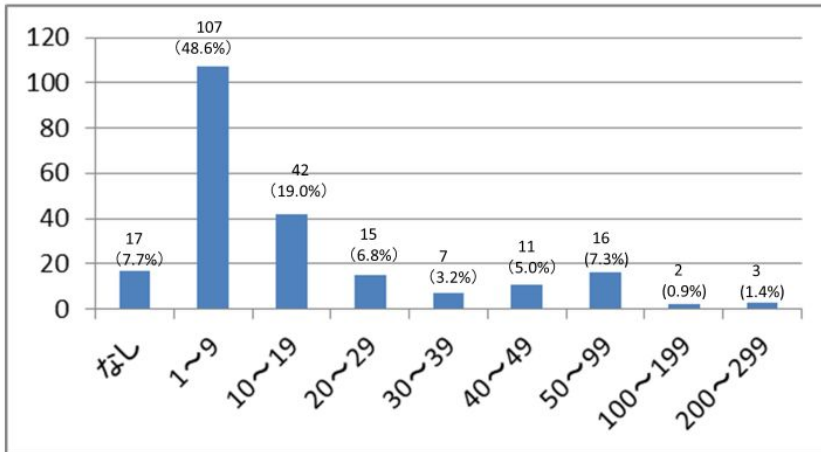


Q1. クロザピン治療の実績(有効222)

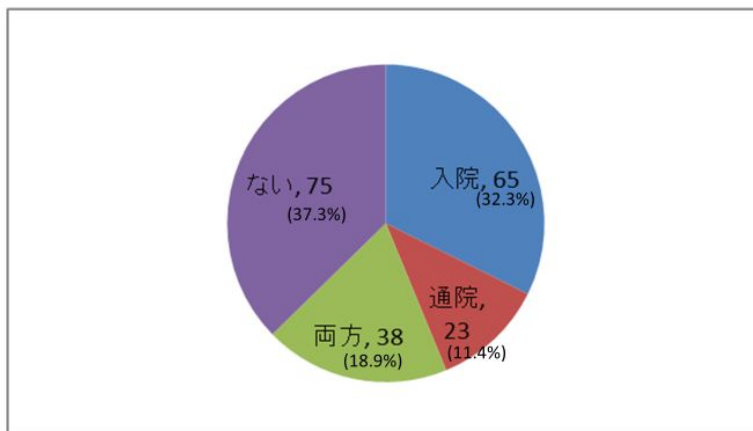


アンケート調査結果報告

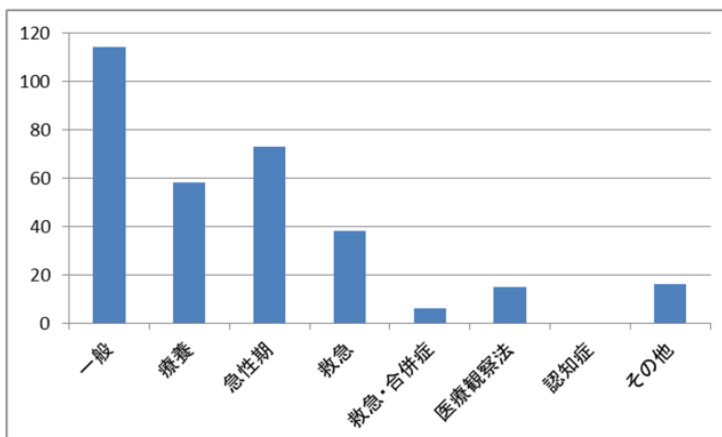
Q2. CLZ治療の累計人数(有効回答220)



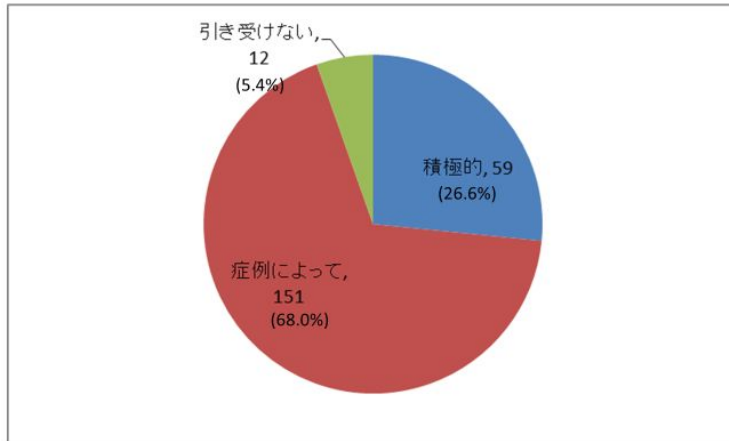
Q3. Q4. 他施設からの受け入れをしたことがあるか(有効回答201)



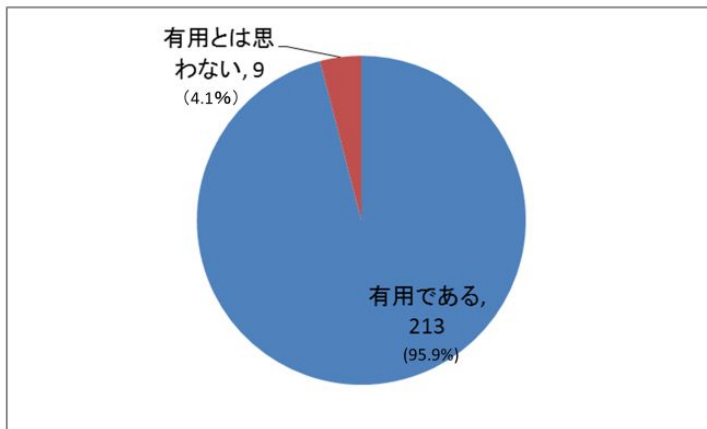
Q5. CLZ治療を行った病棟(入院あり200(重複回答可))



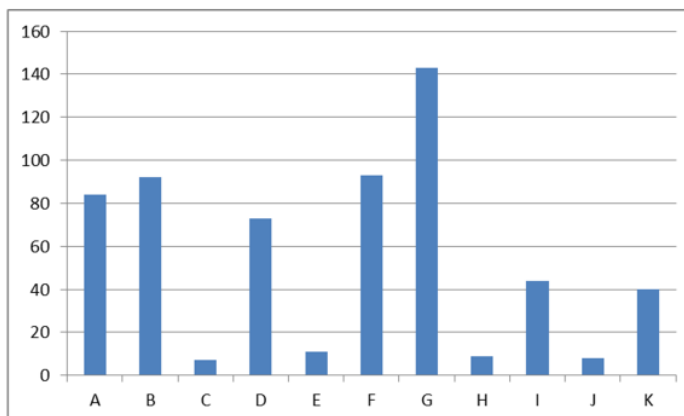
Q6. 今後、他施設からの紹介患者の受け入れをしたいか(有効回答222)



Q7. CLZ血中濃度測定は有用であると思うか

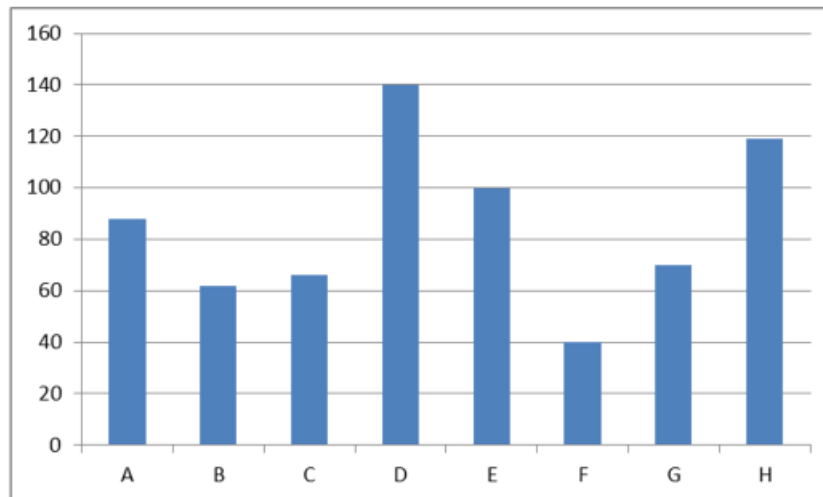


Q8. CLZ治療の障壁



A.身体科連携 B.副作用 C.対象なし D.同意困難 E.相談窓口なし
F.CPMS入力煩雑 G.血液検査回数 H.薬価高 I.入院治療困難 J.躊躇 K.その他

Q9. CLZ治療に必要な条件・体制



A.血液内科と連携 B.糖尿病治療内科と連携 C.総合病院と連携
D.精神科病院間の連携 E.患者受け入れの手順の整備
F.CLZ相談窓口 G.指導加算料 H.中止時に紹介元に戻す I.その他

治療障壁(その他)の理由①

- 当初、強い有害事象が起きたため
- クロザリル登録医が1名しかおらず、医師体制上、困難がある
- 採血の次回日程が不合理(予定日に採血〇〇カウントできない)
- 処方間隔が2週間短い。外来を引き受けてくれる他病院が少ない
- 入院期間が長い
- "特に検査回数が多い事が患者様にとっても負担かと思われます。好中球数が極めて安定している方は、4週に1回になればと思います。"
- 外来通院の際に定期的に(比較的頻回に)来院することが難しい患者が多い事。サポートする家族がない場合、定期的な来院ができそうにもないため、クロザピンの導入を断念することがあります。
- 当院、小児精神科のため、18歳未満が対象です。クロザピンを導入した18歳以上の患者の定員先が探しにくいことがあります。
- クロザピン治療開始後の新薬(アセナピン、ブレクスピプラゾール)は改めて効果を検証すべき?
- 他にも重篤な副作用を生じる治療薬は、複数ある中でクロザピンのみが特殊な位置づけをされている印象がある。
- クロザピンを初めて使用する場合、使用可となるまで時間がかかりすぎる。早急に使用できない。

治療障壁(その他)の理由②

- 大して効果がない。効かないので処方する気になれない。
- 無顆粒球減少が起こり、危ない時には、①連携先以外への病院にも搬送できるとよい、②ログインのID、パスワード、1年以上経ったパスワードの使い回しは認めてほしい。
- 無顆粒球症の副作用の際、病院負担が大きい。
- クロザピンに対する意志の認識が低いのではないのでしょうか？
- 休日、夜間の急変時の体制不足
- 検査結果が基準値に至らず導入できない。また60歳以上の方が多く、副作用のリスクが高い。
- 軽度改善にとどまるケースを逆紹介できず、導入病院の空床確保が困難である。
- 単科病院なので血液内科との連携というより、まずは相談先を確保することに苦労した(大学精神科教授→大学内科教授→血液内科専門医)大変でした。
- クロザピンの効果があったにしても当院退院後の2週間毎に当院へは通院できない。自宅近くにも適切な医療機関がない。
- 50歳以上の方はなるべき控える(副作用が出やすい)
- 安定した後の転院先が制限される
- 登録医になるための条件に専門医である事や、レポート提出などあまりに無意味にハードルをあげており、若手医師の中にはそれで断念する者も多い。

治療障壁(その他)の理由③

- "クロザピルで軽度改善することが多く、中止も隊員もできない患者がたまっていく。(病床管理が困難)研修病院的な役割の施設では、若手医師が数年おきに入れ替わり、CPMS登録医師が増えにくい。上級医の業務が増えていく。"
- 長期入院の必要があり、在院日数の平均値に影響を与えてしまう。
- 退院先では、アパートで独居できる人は少なく、クロザピン治療中の患者さんが入所できるグループホームや生活訓練施設が少ないので、病状は改善しているが、ケースワークに時間を要することが多い。
- クロザピン治療の入院期間が90日を超える。
- 使用に反対する医師がいる。
- 導入に時間がかかる。
- "難治例への使用であり、精神運動興奮状態に対応が可能な病室。スタッフが完備されている事が必要と考えます(当院は総合病院で、一般病室と構造的な違いがなく、対象患者を選ぶ事がある。)"
- 一方的に紹介を受けるばかりで、退院困難な患者さんが増えてしまう。
- 1例目は慎重になっているため、なかなか進まない。
- データで導入基準を満たさない。
- 解体している患者に無効であった。

治療障壁(その他)の理由④

- 導入後、定期通院が難しいと予測される例では、導入自体をあきらめてしまう(または家族からダメ出しされてしまう)例がある。
- クロザリル導入しても自宅退院できるほどはよくならない例が長期入院化することを恐れて、導入目的の転院依頼に慎重になってしまう。
- 通院に移行しても最長投与期間が14日と短いこと
- 他施設からクロザピン目的の紹介は、隔離対応中の患者が多い
- 長期に安定していても、月2回の検査が続くので患者さんに負担がかかる
- 安定的な通院体制・服薬管理体制の確保が難しい。家族の高齢化
- 合併症発症時に他院受診や転院が必要となった場合に、家族の協力が期待できないケースでは躊躇します

必要な条件・体制(その他)①

- Q8のF、Gや入院に投薬する縛りがあり、手間がかかる
- 離島でクロザリルを使用するには、継続した医師体制が必須
- 検査の自動化(検査漏れをなくすため)
- 当院は通院医療機関でも開始できないだけで、入院はできると聞いて開始した。しかしMRからそれはできないと言われた。通院機関でも入院はできる方が合理的と思う。当院機関への格上げを追求中である。
- 受け入れる側の医師に時間的、精神的に新たな患者を受け入れる余裕があれば。しかしながら、なかなかみんないっぱい、いっぱい、難しいと思います。
- クロザピン治療のスタッフの負担が大きい。出来るだけ増やしたくない思いが強い
- 個室、保護室の数に限りがあるため、引き受けにくい
- とにかく血液検査が頻回過ぎです
- ノイトロジンの保険適用
- クロザピン治療を始めて日が浅いため、まずは院内の体制整備からと考えています。

必要な条件・体制(その他)②

- 紹介があっても、クロザピンの適応がどうか、疑わしい場合が少なくない。事前の連携が重要。
- 診療所においても、指導加算料が算定できる仕組み。
- 血液検査の回数は少なくしてほしいです。
- 家族がしっかりしていること。
- 施設基準上も応急や措置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。中止も退院もできない患者がたまっていくことや、若手医師が数年おきに入れ替わりやすい病院ではCPMS登録医師が増えにくい状況の改善(長期安定したら、研修医レベルでも担当できるようにするなど)
- 開放病棟のため個室の確保。
- 難治事例であり、ECTも可能であることが望ましいと考えます。当院も難治の病状の場合にはECTを施行。
- 手続きが簡便化されれば良いと思います。
- クリニックでの治療を勧めるのであれば、薬剤師の条件の緩和(常勤→相談できる薬局がある)。

必要な条件・体制(その他)③

- ・緊急入院科算定病院への転院(クロザリル導入目的)が行えるように、治療抵抗例転院受け入れについては施設基準を緩和してほしい。
- ・紹介元から紹介先病院へ提供する情報の標準的な様式があると便利です。
- ・クロザリル導入目的の患者を積極的に紹介している病院も評価するとよいか。
- ハード面(隔離室など)
- 全施設での対応が可能になればいい
- 平均在院日数のカウントから外す、もしくは転院であっても新規患者として扱えるようにする

. 分担研究報告書

1. 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-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。このうち、他施設からの紹介例は 18 例であった。CLZ 導入後の転帰は、中止が 13 例であった。退院したのは 24 例であった。榊原病院が拠点である三重県での CLZ 地域連携は、2017 年に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。本県では CLZ 導入・維持を行うコア医療機関（CPMS 登録医療機関）CLZ 導入後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ている。この基準は精神症状、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。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%となり、改善が見られた。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、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。CLZ を導入することで精神症状の改善にとどまらず、生活障害や行動障害の改善を図ることができる。同時に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。三重県での CLZ 治療の広がりには限定的であり、他施設から当院への患者紹介もまだ少ない。患者紹介を増やし、CLZ 導入後の患者の受け入れ先を確保するために、維持医療機関（CPMS 登録通院医療機関）を増やしていく必要がある。

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

榊原病院が拠点となっている三重県での CLZ 地域連携は、2017 年に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、県内には 7 つの CPMS 登録の医療機関がある。この地域連携では CLZ の導入・維持を行うコア医療機関（CPMS 登録医療機関）、CLZ 導入後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。この事業のなかで多施設での連携会議と研修会を定期的に行っている。また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カーリングリスト（MCML）を作り、副作用情報の意見交換などを行っている。

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な評価を行っている。

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%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%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。

三重県では当院を中心とした 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り、他施設からの当院への紹介患者もまだ少ない。この要因についても目を向けていく必要がある。紹介患者を増やし、CLZ 導入後の患者の受け入れ先を確保するために、維持医療機関（CPMS 登録通院医療機関）を増やしていく必要がある。

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った。当院で CLZ に導入をしたすべての患者は CLZ 導入時には「重度かつ慢性」暫定基準を満たしていたが、CLZ 治療で精神症状・行動障害・生活障害が改善することで導入 6 か月後には同基準を満たす患者は 38%まで減少をしていることから、「重度かつ慢性」患者に対しても CLZ 治療は効果的であることがわかった。本県でも CLZ 治療が普及するように CPMS 登録の医療機関を増やしていくための取り組みを継続していきたい。

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

2. 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-クロザピン使用指針
研究（H30-精神-一般-005）」分担研究報告書

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 精神科医師

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、精神科）と精神科病院の連携体制について実態調査と班会議等の議論を踏まえ研究を進めた。

CLZ 地域連携における総合病院との連携には 2 つのパターンがあり、CLZ 治療中の患者が無顆粒球症・顆粒球減少症等の身体疾患を発症した際に総合病院は受け入れ体制は構築できているが、身体疾患治療後の転院に関して不安を持っていることが分かった。

総合病院の不安を解消するためには、CLZ 患者の搬送元病院への患者転院が難しい場合は、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を構築する必要があると考えられた。ただし、CLZ 治療体制や治療経験は地域ごとに異なるため、医療関係者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。

平成 30 年度の大鶴分担班は、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、木田班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、課題と対策を示すことを目的に研究を進めた。

（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、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

平成 29 年度の大鶴分担班の研究により、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ている。

1 つは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（図 1）で、もう 1 つは 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、身体治療後の患者の転院が困難な場合のみ琉球病院が患者の転院を受け入れるパターン（図 2）である。

CLZ の地域連携を構築している両総合病院の血液内科、救急部、精神科の医師に平成 29 年度から平成 30 年度までで CLZ 治療開始から 6 か月以上経過した症例で無顆粒球症・顆粒球減少症を発症し、総合病院に入院を受けた症例があるか確認したところ、それに該当する症例はなかったと報告があった。また、CLZ 治療中の患者が様々な身体疾患で治療が必要となった場合は、両総合病院は基本的にすべて受け入れる方針であることも確認できた。しかし、その一方で CLZ 治療中の患者を身体疾患のために総合病院が受け入れた際に、身体治療終了後に各精神科病院がスムーズに受け取ってくれるかは不安があり、その際は当院のような基幹的な役割を有する病院がその患者の転院を受ける等のバックアップは必要であるとの意見もあった。まとめる

と、CLZ 治療中の患者が無顆粒球症・顆粒球減少症等の身体疾患を発症した際は、総合病院は受け入れ体制は構築できているが、身体疾患治療後の転院に関して不安を持っていることが分かった。

D. 考察

CLZ 地域連携における総合病院との連携には 2 つのパターンがあり、CLZ 治療中の患者についても総合病院は受け入れ体制は構築できているが、身体疾患治療後の転院に関して不安を持っていることが分かった。

平成 29 年度に本分担研究班は、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）が必要であることを示した（図 3）。

総合病院と精神科医療は平時から隣接する医療領域は多いが、その連携のあり方は地域ごとに違い一様ではない。具体的には、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関係していると考えられ、CLZ における総合病院との地域連携においても同様の課題があることが分かった。

本邦の CLZ 治療の現状を考えると、CLZ 治療を維持する補完型病院は治療経験が乏しい場合が多く、CLZ 治療を中止した患者の心身両面の治療を行うことが難しく、転院での受け入れが難しい場合は想定される。総合病院の不安を解消するためには、CLZ 患者の搬送元病院への患者転院が難しい場合は、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を構築する必要があると考えられた。

ただし、CLZ 治療体制や治療経験は地域ごとに異なるため、図 3 に示した 2 つの連携・3 つの役割を持つ医療関係者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、精神科）と精神科病院の連携体制について実態調査と班会議等の議論を踏まえ研究を進めた。

CLZ 地域連携における総合病院との連携には 2 つのパターンがあり、CLZ 治療中の患者が無顆粒球症・顆粒球減少症等の身体疾患を発症した際に総合病院は受け入れ体制は構築できているが、身体疾患治療後の転院に関して不安を持っていることが分かった。

総合病院の不安を解消するためには、CLZ 患者の搬送元病院への患者転院が難しい場合は、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を構築する必要があると考えられた。ただし、CLZ 治療体制や治療経験は地域ごとに異なるため、医療関係者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

- 1) 大鶴 卓，久保彩子，前上里泰史：全国の指定通院医療機関における通院処遇の診療実態調査．第 14 回日本司法精神医学会大会，山口，2018.6.2
- 2) 久保彩子，前上里泰史，吉田和史，大鶴 卓，野村照幸，高野真弘，高平大悟：指定通院医療のさらなる発展を目指した指定通院医療従事者研修の在り方についての検討と考察．第 14 回日本司法精神医学会大会，山口，2018.6.2

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

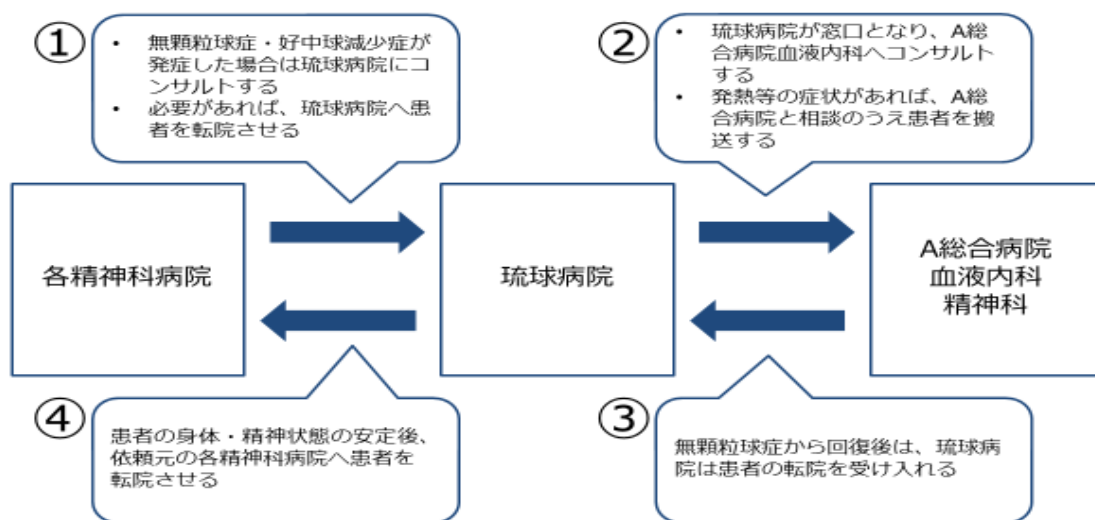


図2 B総合病院：無顆粒球症・好中球減少症発症時

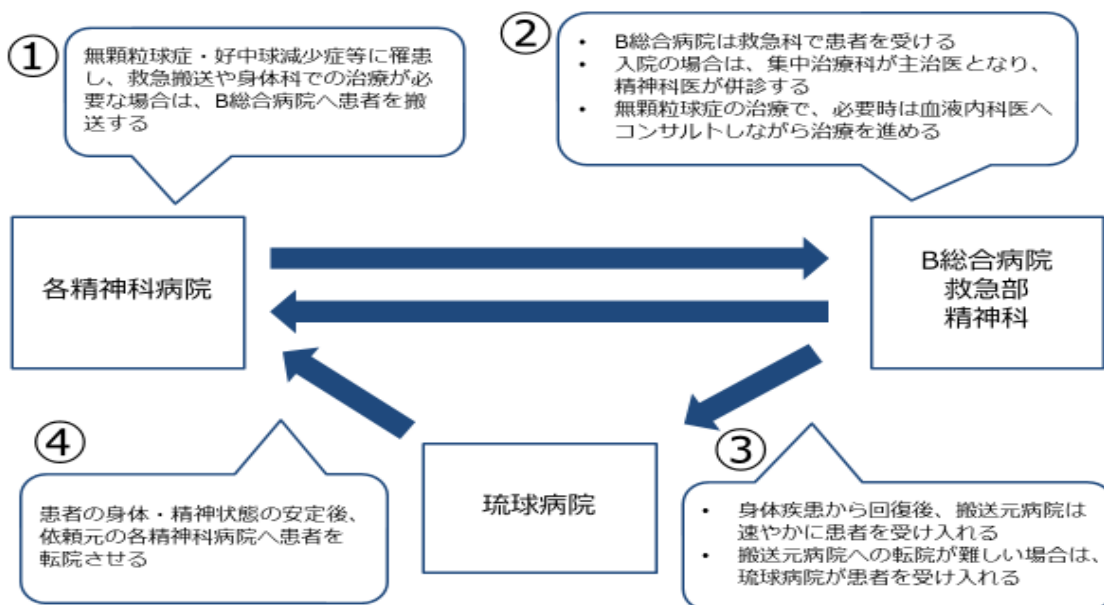


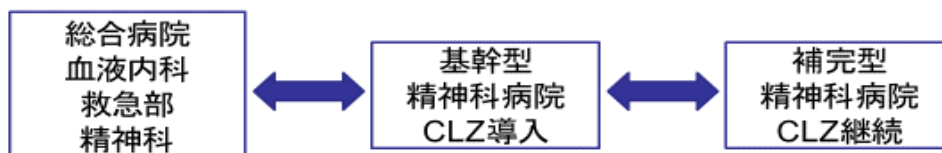
図3 2つの連携・3つの役割

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 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 (H 2 9 - 精神 - 一般 - 0 0 5) 」 分担研究報告書

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 院 長

研究要旨

昨年度からの 2 年間の検討により、山梨県のクロザピン拠点病院必要数を 1 ないし 2 施設と試算し、これを踏まえて、クロザピン治療の地域連携体制に関する山梨県立北病院の役割や機能についての将来像を検討し、令和元年からの 2 年間に実施が決まった難治性精神疾患地域連携体制整備事業(地域医療介護総合確保基金) によるクロザピン普及事業について事業計画を立案した。また、木田班会議の合議を踏まえて CPMS 登録施設の達成レベルについて検討を行い、医療機関の CPMS 登録状況、及び、クロザピン治療実施状況により CPMS 医療機関を 5 段階 6 カテゴリーに区分した。さらに「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」にかかわる 5 班により作成の重度慢性統合失調症例ケースビネット調査における回答者のクロザピン選択率について検討を行い、回答した好事例病院医師のクロザピン選択率は 46.2% であり、クロザピンには精神症状の改善に加え病状と関連した行動異常(「多飲水が著しい例」, 「衝動行為が著しい例」, 「迷惑行為への対応を要する例」, 「自殺や自傷行為等の危険が高い例」, 「他害や触法行為の可能性が高い例」, 「精神症状に加えて生活障害が著しい例」) への効果が期待されていることが確認された。国内におけるクロザピン普及がさらに進展するために本分担研究がその一助となることを期待したい。

A. 研究目的

昨年度研究において、令和 2 年(2020) 年から令和 7 年(2025) までの 6 年間に、山梨県においては、精神科入院統合失調症 97 例に CLZ の導入が必要と計算された。また、山梨県に沖縄モデルを適応した場合、必要となる基幹施設数は、6 年間に 50 例導入可能(1 年当たり 8 例) なら必要施設数は 2、100 例導入可能(1 年当たり 17 例) なら必要施設数は 1 と確認された。

今年度は、当院が県下唯一の公的精神科病院の立場であることから、クロザピン導入の基幹施設として機能するにはどうすれ

ば実践可能となるかさらに詳しく検討し、具体的な取組み計画についても立案した。

B. 研究方法

1) 昨年度視察結果を踏まえての病院改革
昨年度研究において視察した国立病院機構琉球病院を中心としたクロザピン治療にかかわる沖縄モデルの山梨県における実施に対する難易度判定表(H29 年度報告) に基づき、山梨県のクロザピン普及に関して県立北病院にどのような対応が可能か、体制整備等の課題を含めて議論した結果をまとめた。

2) 難治性精神疾患地域連携体制整備事業(地域医療介護総合確保基金)によるクロザピン普及事業

令和元年度からの2年間の予定で当院が実施する「難治性精神疾患地域連携体制整備事業(地域医療介護総合確保基金)」について実施計画を立案した。また、その際に使用するクロザピン普及のための講義資料を作成した。

事業計画(案)

クロザピン治療の啓蒙のための講義資料

3) CPMS登録施設のレベルについての検討

木田班会議における議論によりCPMS登録施設の成熟レベルと課題を一覧表にまとめた。

4) さまざまな病態の重度慢性例に対する好事例病院医師のクロザピンへの態度に関する検討

「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)により作成されたケースビネット(10症例)は、さまざまな病態を呈する治療の極めて難しい重度慢性統合失調症の「典型例」ケースビネットである。このケースビネットへの回答集については、平成30年3月に作成の「重度かつ慢性」患者への包括支援実践ガイドに「典型例」として掲載されている。(「典型例」の作成経緯については統括調整班の報告書を参照されたい。)

本研究班では、この「典型例」回答集の作成に用いられた「重度慢性患者の治療/方策選択リスト」の中の選択肢「クロザピンへ変更する」に特に注目し、検討を行った。「重度慢性患者の治療/方策選択リス

ト」は、「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」にかかる5つの研究班によりH30年10月に作成された56項目からなる治療/方策のリストである(表1)。この中には、「薬物療法/方策(10項目)」、「心理社会的治療/方策(19項目)」、「(退院直後の)地域ケアにおける方策(27項目)」の3領域が含まれる。

10の「典型例」ケースビネット¹に対し、好事例病院の医師がA.見立て、B.入院治療におけるゴール、C.本例に実施可能な治療/方策の選択肢の3点について回答しており、C.本例に実施可能な治療/方策の選択肢の回答に本リストが用いられた。したがって、本検討においては、回答結果から「クロザピンへ変更する」の選択率を計算した。また、どのような「典型例」ケースに対してクロザピン治療が選択されたかを検討した。

C. 結果

1) 昨年度視察結果を踏まえての病院改革
山梨県立北病院の現状を表3にまとめた。平成31年3月に後述の難治性精神疾患地域連携体制整備事業(地域医療介護総合確保基金)が承認されたため、クロザピン普及についての啓蒙や症例受け入れに関して、当院として行える対応の幅が拡大できる見通しである。

2) 難治性精神疾患地域連携体制整備事業(地域医療介護総合確保基金)によるクロザピン普及事業

事業計画(案)

平成26年から平成29年にかけて大阪府、兵庫県、岡山県、沖縄県で実施された難治

¹ ケースビネットは、概ね400字で記載された仮定の統合失調症例で、ケースごとに「典型例」としてのテーマが規定されている。表2には「ケース1:陽性症状(幻覚・妄想)が重度な例」を示した。

性精神疾患地域連携体制整備事業（モデル事業）を参考として本事業を実施する。

(1) 難治性精神疾患地域連携協議会

県下の CPMS 登録医療機関、今後 CPMS 登録の可能性がある医療機関の代表者により構成し、クロザピン、その他の高度専門治療（mECT）の普及に関する課題について情報共有や検討を行い、各医療施設の役割についても可能な限り明確化していく。

協議においては「CPMS 登録施設の成熟レベルと課題」をベースとした議論や検討も行い、各施設がそれぞれの機能を高め CPMS 医療機関として成熟することを目指す。

(2) 症例検討会

クロザピン導入例に関して症例検討会を定期開催し、クロザピン治療に関わる一連のプロセス、効果判定、副作用防止のためモニタリングなどを共有し、症例選択や患者紹介、クロザピン治療に関わる体制整備等についての理解を深めることを目指す。

(3) 先進地における CPMS 連携病院等の視察

精神科病院にとって抵抗のあるクロザピン導入（新規投与）に関しては、沖縄等の先進地における連携病院（拠点病院ではない病院）の対応が大変参考になることから、（拠点病院ではなく）連携病院の視察を行う。視察においては（県立北病院以外の）県下精神科病院関係者に連携病院の現状を視察していただき、連携病院の役割や体制整備について関係者が認識を深めること、拠点病院としての役割や課題の明確化することを目指す。結果、今後の山梨県における難治性精神疾患治療体制づくりに関して関係者が共通の見解を持てるようにする。

(4) クロザピン治療についての普及啓発

難治性精神疾患の治療に関わる医師、看護師、ケースワーカー、居住施設スタッフ

を対象とした研修会等の主催、また、本人・家族に対しても自助グループや家族会などの場を借りてクロザピンの普及を目的とした勉強会等を実施していく。

クロザピン治療の啓蒙のための講義資料
クロザピン治療の普及・啓蒙をめざした講義資料（スライドセット）を作成した。この資料は、岐阜県の難治性精神疾患地域連携体制整備事業で実施されたクロザリル研修会（平成 31 年 1 月 18 日 OKB ふれあい会館）における分担研究者の講義内容にもとづくものである。

3) CPMS 登録施設のレベルについての検討

CPMS に登録された医療機関を、クロザピン投与体制整備や経験数、地域における役割の観点から、レベル 0 からレベル 4 までの 5 段階に区分し、レベル毎の達成課題を含めて一覧表「CPMS 登録施設の成熟レベルと課題」にまとめた（表 4）。

レベル 0 は、CPMS 未登録施設で、登録の可否検討を行う段階である。登録することが推奨されるものの、登録しない場合は、クロザピン適応のある症例を他の施設へ紹介する体制を整備することが今後必要である。レベル 1 は、CPMS に登録する段階である。登録に必要な手続きや内科病院との連携を確保することが必要になる。レベル 2 は、施設として 1～数例のクロザピン症例を経験する段階である。治療を経験し、クロザピン処方にかかる管理体制を動かし、必要に応じて、レベル 3 以上の施設から助言を受けながら、クロザピンを安定的に処方できる体制を整備することが必要である。レベル 3 は、施設としれ 20 例程度のクロザピン症例を経験する段階である。委員会やクロザピンパスなどを整備し、クロザピンによる治療経験を重ねる段階であ

る。レベル 4 は、経験症例数をさらに増やすか（レベル 4a）、地域におけるクロザピン普及に貢献する（レベル 4b）段階である。

クロザピンの普及には、レベル 4b の拠点病院が必要であり、特に、クロザピンの新規導入に関して地域のニーズに則したリーダーシップが発揮できるとよいと期待される。

4) さまざまな病態の重度慢性例に対する好事例病院医師のクロザピンへの態度に関する検討

ケースビネット 10 症例に対し、「典型例」の治療や対応について依頼により回答した 13 名の医師のうち 6 名が「クロザピンへ変更」を選択した。したがってクロザピン選択率は 46.2%であった。リストから「クロザピンへ変更する」を選択しなかったもののクロザピン治療に言及した医師が 1 名あり、これを加えると、「典型例」の治療に関してクロザピンを治療選択肢と考えた医師の割合は 53.8%と過半数を超えた（表 5）。

「典型例」10 例のうち、「クロザピンへ変更」が選択された 6 例のケース概要は、「多飲水が著しい例（ケース 3）」、「衝動行為が著しい例（ケース 4）」、「迷惑行為への対応を要する例（ケース 6）」、「自殺や自傷行為等の危険が高い例（ケース 7）」、「他害や触法行為の可能性が高い例（ケース 8）」、「精神症状に加えて生活障害が著しい例（ケース 9）」であり、「陽性症状（幻覚・妄想）が重度な例（症例 1）」には「クロザピンへ変更」が選択されず、1 名の医師に言及されるにとどまった。

D. 考察

1) 昨年度視察結果を踏まえての病院改革
山梨県立北病院が他院からクロザピン導

入目的の転院をスムーズに受け入れるためには、転院例（おそらくは病状不良で、隔離も要するような重症例）の対応に当たる空床を確保することが大切であり、令和元年度には当院の受け入れ候補病棟の改修により個室増床を計画している。からのうち（表 3）、沖縄モデルの実施に関してもっとも難易度の高い項目はであろう。クロザピン導入（新規投与）に対応する拠点病院では、紹介元病院との間で、導入後の症例をどこまで対応するのか、明確化しておくことも大切である。

2) 難治性精神疾患地域連携体制整備事業（地域医療介護総合確保基金）によるクロザピン普及事業

計画通りに本事業を実施することで山梨県におけるクロザピン治療をさらに拡大していけるとよいと考える。本事業を実施した場合、他の病院からどのような反応（批判等も含めて）が生じるかよく確認し、生じた課題については可能な限り他の地域のクロザピン普及においても活用されるように普遍的視点からも報告を行う予定である。

3) CPMS 登録施設のレベルについての検討

「CPMS 登録機関の成熟レベルと課題」の作成により、精神科病院をクロザピン投与の観点から明確化できたものと考えられる。各医療機関にとっては、自身の達成段階を客観的に評価可能となり、また、5 段階のレベルにもとづいて地域の CPMS 登録医療機関の整備状況を全国規模で比較検討できるものと期待される。

4) さまざまな病態の重度慢性例に対する好事例病院医師のクロザピンへの態度に関する検討

典型例の回答は、統括調整班が平成 29 年度研究で行った 1 次アンケート調査において、過去に「典型例」の治療経験（治療し、地域へ退院させた経験）ありと回答した医師による回答であり、日常臨床においてクロザピンの選択が自由に行える医療機関からの回答である。クロザピンの有効性は、治療に反応しない精神病症状への改善効果であり、ケースビネット症例 1（陽性症状（幻覚・妄想）が重度な例）についてクロザピンが明確に選択されなかったことについては、回答した医師が、クロザピン使用に適切かつ慎重であることをうかがわせ、ある意味、興味深い結果である。ケースビネット症例 1 の記載内容は、表 2 に示した通りで、過去の治療歴においてリスペリドン 6mg + オランザピン 10mg の併用（有効）及び、オランザピン 20mg（無効）と記載されている。つまり、ケースビネットにより提示された経過のみでは本ケースは治療抵抗性の基準を満たしていない上、リスペリドン中心の治療を行った場合、改善が期待できる症例である。いまの病状が極めて悪い、という点に判断がぶれることなく、このような微妙なケースに対し、本回答を行った医師 2 名はクロザピン投与に関して適正な判断を行ったものと言える。加えて、今後の抗精神病薬治療（クロザピン以外の抗精神病薬へ切り替える）に反応しなかった場合の次なる治療選択肢として、クロザピン投与や mECT への言及があったものである。

精神病症状以外の症状に対しては、治療のいきづまった重度慢性の「典型例」についてクロザピンが選択肢のひとつとして選ばれており、衝動性や興奮、自殺などの行動異常に対して、クロザピンへの期待が高いことをうかがわせる。

E. 結論

昨年度からの 2 年間の検討により、山梨県のクロザピン拠点病院必要数を 1 ないし 2 施設と試算し、これを踏まえて、クロザピン治療の地域連携体制に関する山梨県立北病院の役割や機能についての将来像を検討し、令和元年からの 2 年間に実施が決まった難治性精神疾患地域連携体制整備事業（地域医療介護総合確保基金）によるクロザピン普及事業について事業計画を立案した。また、木田班会議の合議を踏まえて CPMS 登録施設の達成レベルについて検討を行い、医療機関の CPMS 登録状況、及び、クロザピン治療実施状況により CPMS 医療機関を 5 段階 6 カテゴリーに区分した。さらに「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」にかかわる 5 班により作成の重度慢性統合失調症例ケースビネット調査における回答者のクロザピン選択率について検討を行い、回答した好事例病院医師のクロザピン選択率は 46.2% であり、クロザピンには精神症状の改善に加え病状と関連した行動異常（「多飲水が著しい例」、「衝動行為が著しい例」、「迷惑行為への対応を要する例」、「自殺や自傷行為等の危険が高い例」、「他害や触法行為の可能性が高い例」、「精神症状に加えて生活障害が著しい例」）への効果が期待されていることが確認された。国内におけるクロザピン普及がさらに進展するために本分担研究がその一助となることを期待したい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

1. 論文発表
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

謝辞

本調査にご協力をいただいた 12 病院の諸先生、事務担当の皆様にご場を借りて深く感謝申し上げます。また、資料作成に

あたり貴重なスライドをご提供いただいた岡山県精神科医療センターの矢田勇慈先生、慶應義塾大学医学部の内田裕之先生、琉球病院の木田直也先生、山梨県立北病院の藤井康男先生、三澤史斉先生に深謝申し上げます。ありがとうございました。

表 1. 「重度かつ慢性」例へのさまざまな治療や方策

領域	「重度かつ慢性」例へのさまざまな治療や方策
薬物療法／方策	抗精神病薬（現在投与中の薬剤）を増量する
	抗精神病薬（クロザピン以外）へ変更する
	クロザピンへ変更する
	新たな抗精神病薬（現在投与されていない薬剤）を追加／併用する。
	抗精神病薬以外の向精神薬（気分調整薬など）を追加／併用する。
	内服確認を強化する
	持続性抗精神病注射剤を導入する
	過去の処方歴を確認し、薬物治療方針について再検討する
	mECT（修正型電気けいれん療法）を実施する
	薬物療法について上記以外の対応策を実施する
心理社会的治療／方策	精神療法の回数を増やす
	質の高い精神療法を行う／さらに継続する（例えば、30分以上の面接を週1回以上）
	病棟／OTセンターで行われる作業療法への参加を勧める
	心理教育／疾患教育プログラムへの参加を勧める
	社会生活技能訓練（SST）への参加を勧める
	グループ療法（思いを語ったり、軽い運動を行ったり、当事者研究を行ったり）への参加を勧める
	精神病症状をターゲットとした認知行動療法のプログラムへの参加を勧める
	心理士等によるカウンセリングを勧める
	地域にある居住施設を見学してもらう
	地域生活準備プログラム（退院に向けた心理教育やSST）を実施する
	ピアサポーター（元入院患者等）の交流や支援を勧める
	地域移行バス（クリティカルバス）にもとづいて対応する
	ケアマネジメント（ないしケースマネジメント）を実施する
	多職種参加の院内会議（地域移行検討委員会など）で治療方針／対応方針を協議する
	退院前訪問を実施する
	キーパーソンとなる家族（退院に反対していても）をまじえて退院についての話し合いを行う
	福祉制度（障害年金など）の利用状況を確認の上、該当者には申請手続きを行う
退院後のクライシスプランを作成する	
地域関係者を含めたケア会議を地域移行のプロセス（入院中から退院後の地域定着まで）において定期的実施する	
（退院直後の）地域ケアにおける方策	退院後は、自院でフォローアップする
	退院後は、他院でフォローアップする
	障害者総合支援法による「地域定着支援」を利用してもらう
	精神科訪問看護により（病状悪化／再発防止のため）病状観察やケアを行う
	精神科訪問看護により服薬管理・指導を実施する
	精神科訪問看護により身体管理・指導を実施する
	頻回（週3回以上）の精神科訪問看護を実施する
	夜間休日でも電話や訪問が行える精神科訪問看護を実施する
	精神科外来による服薬管理・指導を実施する
	精神科デイケアへ通所してもらう
	精神科デイケア専門プログラムへ参加してもらう
	外来作業療法による個別プログラムへ参加してもらう
	通院等介助等（ヘルパー）による通院支援を導入する
	居宅介護（ホームヘルパーなど）を導入する
	グループホーム（共同生活援助）／福祉ホームなどの居住施設に入居してもらう
	自立訓練施設（機能訓練・生活訓練）を利用してもらう
	生活介護（日中活動の場としての）を利用してもらう
	就労継続支援（A型作業所、B型作業所など）へ通所してもらう
	地域活動支援センター（地域生活支援事業）を利用してもらう
	電話による相談に24時間365日対応する
	診療依頼（必要例に限る）に24時間365日対応する
	自院または地域の救急システムにより24時間365日対応する
	退院後一定期間24時間対応できる多職種チーム等が危機対応を行う
ショートステイを利用してもらう	
（自院／連携先の）精神科病院への短期入院ができる体制を確保しておく	
他科（内科、整形外科、泌尿器科など）に併診してもらう	
保健所等の行政機関職員に訪問してもらう	
上記選択肢にはないが先生なら必ず行うであろう治療／方策のご記載欄	

表2. ケースビネットの例（ケース1：陽性症状（幻覚・妄想）が重度な例

ケース1

①陽性症状（幻覚・妄想）が重度な例

45歳男性。23歳で精神科初回入院。統合失調症と診断された。身体合併症はない。5年前に両親が他界し、以後、2週に一度の訪問看護を受けながら、自宅で単身生活していた。県外に兄がいるが仕事が忙しくて休めない。障害年金2級受給中。

過去に数回の入院があり、3年前の退院時処方（リスパダール6mg + オランザピン10mg）で症状の安定が得られ、通院治療を受けながら週5日間、作業所に通所していた。ところが、2年前に主治医が交代すると、次第に内服しなくなり「A病院は患者の血液から健康食品をつくって販売している」との妄想を生じ、外来待合室でも騒ぐようになったため、1年半前に医療保護入院した。オランザピン20mg投与でも活発な幻覚妄想は改善せず、他患に過干渉になったり病院批判を声高に主張するときなど1～2日の短期隔離が必要となっている。薬はしぶしぶ内服しているが、検査や治療に拒否的で、職員の内服確認も週に2、3回は実施できないことがある。入院期間はすでに1年を超過しているが病状も悪く治療継続も見込めないことから退院の目処が立っていない。

表3. 沖縄モデルの山梨県における実施上の課題

沖縄モデルの要点		難易度	難易度判定に関するコメント	県立北病院で実施可能な対応等
①	拠点病院を中心としたクロザピン治療システム（沖縄モデル）の構築	困難	以下に記載したような多くの困難がある	普及事業に取組み、山梨県の実情も考慮しながら当院で行える役割を引き続き検討していく。
②	クロザピン治療の啓蒙	可能		症例検討会、精神科病院ネットワーク（情報共有や情報交換のための協議会）
③	すべての医療機関からクロザピン症例を受け入れる	やや困難	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。	全県下にアクセスしやすいCPMSの登録医療機関、通院医療機関を整備できるように、協議会などを通じて候補医療機関へ働きかける
④	クロザピン導入目的で長期入院例の転院を受け入れる	やや困難	転院依頼をまかなう空床の確保	空床確保のため、院内に個室を増床（予定）
⑤	クロザピン候補症例への事前面接	可能		現状においても実施可能
⑥	入転院を受け入れた患者には退院まで関わる	困難	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	退院まで関わることにこだわらず、導入後の改善状況等により、紹介元病院の事情をにらみながらケースごとに方針を考えるのが現実的
⑦	ケースマネジメント、デイケア、訪問による対応	可能		現状においてもほぼ実施可能
⑧	クロザピン非改善例を紹介元へ返さず入院治療を継続する	困難	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	十分改善しない例については、紹介元病院へ逆紹介し、クロザピン継続については、ケースごとに検討する
⑨	通院に移行したクロザピン症例の病状悪化時の入院対応	やや困難	通院中の医療機関でそれくらいは対処してほしいという思いが生じる中で、当院が誠実に対応することが負担になるかもしれない	悪化時の入院対応については、通院中の医療機関から特に依頼があれば対応する。
⑩	通院に移行したクロザピン症例の副作用発生時の入院対応	やや困難	同上	同上

表 4. CPMS 登録医療機関の成熟レベルと課題

CPMS登録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医療機関の課題
0	CPMS未登録	CPMS登録の要否について施設として検討する。
1	CPMSに登録する	CPMSに登録するため、連携施設を確保する。
		職員(医師、看護師、薬剤師)にCPMS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。
		院内にクロザピン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。
		所定の手続きにより、CPMS承認を得る
2	施設として1~数例のクロザピン症例を経験	文書による同意取得、クロザピン導入前検査、処方計画立案(前薬との切り替え)、CPMS入力、投与開始後の副作用モニタリングを含めたクロザリル治療を体験する。
		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。
3	施設として20例程度のクロザピン症例を経験	院内にクロザピン治療を支える体制を整備する(委員会、モニタリング)
		副作用対応についての経験を積む。
		クロザピンパスの導入を検討する。
		余裕があれば、クロザピン導入目的の入院/転院依頼を受け入れ、クロザピン例の紹介・逆紹介を体験する。
4a	経験例数をさらに増やす	症例数を増やし、医師を問わず、必要な症例にクロザピンが投与できる体制を充実させる。
4b	経験例数を増やすとともに、拠点病院として機能する	地域へのクロザリル普及をはかるため、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。
		地域のクロザピン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クロザピン治療の普及に貢献する。
		所轄地域のクロザピン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、継続的に実施できる体制を整備することを目指す。

表5. 重度慢性「典型例」のケースビネットにおける治療方策の選択状況とクロザピン

治療方策の選択状況とクロザピン

ケース	「典型例」のケース概要	薬物療法 / 方策の選択数	「クロザピンへ変更」を選択	クロザピンへの言及の有無	心理社会的治療 / 方策の選択数	地域ケアの方策の選択数
1	陽性症状(幻覚・妄想)が重度な例	3	なし	なし	9	10
1	同上	4	なし	あり	10	18
2	治療中断の可能性が大きい例	1	なし	なし	5	7
2	同上	1	なし	なし	11	17
3	多飲水が著しい例	3	あり	あり	9	8
4	衝動行為が著しい例	4	あり	あり	13	16
5	暴言への対応を要する例	1	なし	なし	6	8
6	迷惑行為への対応を要する例	2	あり	あり	8	14
7	自殺や自傷行為等の危険性が高い例	4	あり	あり	11	14
8	他害や触法行為の可能性が高い例	5	あり	あり	10	13
9	精神症状に加えて生活障害が著しい例	4	なし	なし	8	6
9	同上	4	あり	あり	4	7
10	重い身体合併症が存在する例	3	なし	なし	6	9

4. 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-クロザピン使用指針
研究（H29-精神-一般-005）」分担研究報告書

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CLZ処方割合の高い地域であったが、CLZ導入初期の副作用の不安などから施設間でのばらつきは大きかった。岡山大学病院、慈圭病院、当院をCLZ導入病院として拠点化し、スムーズな地域連携を行うことで、より多くの患者にCLZを提供できるようなシステムを整備していた。

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、緊急での身体科連携が必要となることも少なくない。導入に不安のある施設が経験豊富な施設に導入を依頼できるよう、難治性精神疾患地域連携体制整備事業などにより都道府県ごとの実情に合わせたネットワーク作りを行うことが有用であろう。

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254名（平成31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副作用対応ができるように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仕組みを整えている。

また、岡山県内で CLZ の使用経験の少ない病院からの依頼に応じて研修会を開催するなどして、地域の CLZ 治療の均質化に努めている。

実際の CLZ 患者紹介に関しては、地域連携室に相談窓口を設置しており、患者紹介・逆紹介がスムーズに行えるように整備されている。

2 . 岡山県における CLZ 治療の現状

CPMS 登録数 414 名（平成 31 年 3 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、平成 31 年 3 月末で 12 施設と増設された。CPMS 施設登録の新設に際しては、臨床経験の豊富な岡山県精神科医療センターが中心となって講師の派遣や見学の受け入れを行うなどして体制を整えていた。

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。年 2 回程度の 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料」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。平成 31 年以降は、「サイボウズ Live」のサポート終了となるため、同社の「kintone」へと移行し、さらなる情報インフラのためのネットワークを構築する方針を打ち出していた。

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 導入病院と位置付け、CLZ 導入期の副作用に安全に対応できるような体制を整備していた。つまり、岡山県内で CLZ 導入が必要なケースは、CLZ 導入病院に患者を転院させ、導入期を安全に乗り越えた後に、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 CLZ 処方割合の高い地域であったが、CLZ 導入初期の副作用の不安などから施設間でのばらつきは大きかった。岡山大学病院、慈圭病院、当院を CLZ 導入病院として拠点化し、スムーズな地域連携を行うことで、より多くの患者に CLZ を提供できるようなシステムを整備していた。

E . 結論

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、緊急での身体科連携が必要となることも少なくない。導入に不安のある施設が経験豊富な施設に導入を依頼できるよう、都道府県ごとの実情に合わせたネットワーク作りが急務である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

1. 論文発表

2. 学会発表

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レイアウト

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
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
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
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
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
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

平成31年3月20日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立病院機構琉球病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 福治 康秀



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 国立病院機構琉球病院・精神科医師
(氏名・フリガナ) 木田 直也・キダ ナオヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構琉球病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

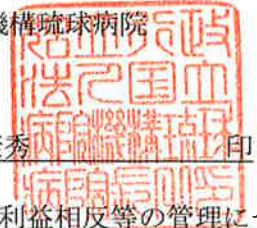
平成31年3月20日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立病院機構琉球病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 福治 康秀



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 国立病院機構琉球病院・副院長
(氏名・フリガナ) 大鶴 卓・オオツル タク

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構琉球病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

平成31年3月19日



機関名 独立行政法人
国立病院機構榊原病院

所属研究機関長 職名

院長 村田 昌彦

氏名

印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）国立病院機構 榊原病院 精神科医師
（氏名・フリガナ）村上 優 （ムラカミ マサル）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	榊原病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 20日

厚生労働大臣 殿

機関名 山梨県立北病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 宮田 量治 印



次の職員の平成 29 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 山梨県立北病院 院長
(氏名・フリガナ) 宮田 量治 (ミヤタ リョウジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	琉球病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

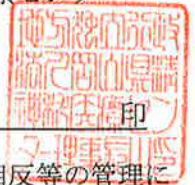
平成31年 4月 30日

厚生労働大臣 殿

機関名 地方独立行政法人
岡山県精神科医療センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 中島 豊爾



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）岡山県精神科医療センター 医師
（氏名・フリガナ）矢田 勇慈（ヤダ ユウジ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （無の場合はその理由：「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」に準拠して対応しているため）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：国立病院機構琉病院）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。