

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～30年度 総合研究報告書

研究代表者 木田 直也

（国立病院機構 琉球病院）

令和1（2019）年 5月

目 次

I . 総合研究報告

1. 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) 木田 直也	----- 1
---	---------

2. 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 村上 優	----- 15
--	----------

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 大鶴 卓	----- 19
--	----------

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 宮田 量治	----- 24
---	----------

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 矢田 勇慈	----- 39
---	----------

. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 42
------------------	----------

別紙 3

総合研究報告

1. 総括報告書 平成29～30年度 厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業(精神障害分野)) 重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究 -クロザピン使用指針研究

研究代表者 木田 直也 国立病院機構 琉球病院 精神科医師

研究要旨

本研究は、精神障害者が入院生活から地域生活に円滑に移行できるようにするために、治療抵抗性統合失調症の治療薬であるクロザピン (CLZ) の地域連携体制に関する実態把握を行い、その指針を提示することを目的とする。好事例病院については下記の4つの方法で選択した。

厚生労働省の難治性精神疾患地域連携体制整備事業のモデル事業に選ばれた地域が6か所あり(千葉県・三重県・大阪府・兵庫県・岡山県・沖縄県) それぞれの地域で拠点病院と協力病院が存在する。これらの病院は好事例病院である。

CLZ 症例数の多い病院(150例以上)から好事例病院を選択する。

統括調整班で実施する一次調査の結果から好事例病院を選択する。

厚生労働省ナショナルデータベース(NDB)でCLZ処方率の高い好事例二次医療圏に属する拠点病院から好事例病院を選択する。

これらの好事例病院に対してヒアリング調査を行った。また、全国のCPMS(Clozaril Patient Monitoring Service)登録されている医療機関(平成30年6月時点で441施設)²⁾に対して、CLZ治療に関連したアンケート調査を行った。アンケートの内容は、CLZ治療を行った累計患者数、CLZ治療をする上での障壁などである。

好事例病院では、CLZクリニカルパス、CLZ委員会、CLZ血中濃度測定体制などの院内体制も整備されているところが多かった。好事例地域では拠点病院や協力病院の役割があり、多施設での連携会議が定期的に行われ、血液内科(腫瘍内科・感染症内科)・糖尿病内科などの身体科との良好なネットワークなどの仕組みが整備されていた^{4,5,6,7)}。また医師・看護師・ケースワーカー・臨床心理士・薬剤師などの多職種が連携したチーム治療が行われていた。好事例病院からの情報発信により、各地域でのCPMS登録の医療機関や患者数が増え、精神科病院間の良好な地域連携や精神科病院と総合病院身体科との良好な地域連携の仕組みも存在していた。

全国のCPMS登録の医療機関に対して行ったアンケート調査については、222施設からの有効回答が得られた。施設毎のCLZ治療の累計患者数は、0人が17施設(7.7%)であり、1人～9人のあったのは107施設(48.2%)と多く、10～19人は19%(42施設)となった。つまり施設毎の累計患者数は9人以下が半数を超え、19人以下で75%を超えた。100人以上であったのはわずか5施設(2.3%)と少なかった。CPMS登録の施設であっても、多くの施設ではCLZ治療がそれほど行われていない現状がわかった。CLZ治療の障壁については、血液検査が頻回であること、無顆粒球症などの副作用が心配であるなどを挙げている施設が多かった。

国内外の調査から治療抵抗性統合失調症へのCLZの治療効果は高いことは明らかであり、厚生労働省では精神病床における入院需要および地域移行に伴う基盤整備量の目標値設定を行い、2025年までに治療抵抗性統合失調症治療薬の処方率を治療抵抗性統合失調症患者の25%～30%に普及させることを目指して検討する、としている。2019年4月時点でのCPMSの延べ登録患者数は8399人であり、治療抵抗性統合失調症患者全体の4%程度に留まっている。2019年1月時点での各都道府県別の人口10万人あたりのCPMS登録患者数を見ると、登録患者数が最も少ない埼玉県と最も多い宮崎県の比は19.6倍となり、都道府県で大きな格差があることがわかった(図3)。宮崎県、沖縄県、岡山県ではそれぞれ登録患者数が200人を超える拠点病院があり、地域でのCLZ治療を牽引していた。国際的にみても国内でのCLZ使用頻度は非常に低いことがわかっている。

地域でのCLZ治療の均てん化を図り、CLZ治療を普及させるためには、共通の指標が必要である。好事例病院への調査と全国のCPMS登録の医療機関へのアンケート調査の結果から、経験症例数により、CPMS登録の医療機関の成熟レベルを0～4bまでの6段階に分け、それぞれのレベルで達成すべき課題を表2に挙げた。CPMS登録の医療機関は、まず症例数20例(図3より、上位25%の施設が該当)成熟度としてはレベル3を目標とするのが適当であると考えられた。

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

分担研究者

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

研究協力者

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

A. 研究目的

本研究は、精神障害者が入院生活から地域生活に円滑に移行できるようにするために、治療抵抗性統合失調症の治療薬であるクロザピン（CLZ）の地域連携体制に関する実態把握を行い、その指針を提示することを目的とする。

B. 研究方法

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

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

好事例病院については下記の4つの方法で選択する。

厚生労働省の難治性精神疾患地域連携体制整備事業のモデル事業に選ばれた地域が6か所あり（沖縄県、岡山県、兵庫県、大阪府、三重県、千葉県）それぞれの地域で拠点病院（琉球病院、岡山県精神科医療センター、兵庫県立ひょうごこころの医療センター、大阪精神医療センター、榊原病院、千葉大学医学部附属病院）と協力病院が存在する。これらの病院は好事例病院である。CLZ症例数の多い病院（150例以上）から好事例病院を選択する。

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

厚生労働省ナショナルデータベース（NDB）でCLZ処方率の高い好事例二次医療圏に属する拠点病院から好事例病院を選択する。これらの好事例病院に対してヒアリング調査を行う。

また全国のCPMS（Clozaril Patient Monitoring Service）登録の医療機関へのアンケート調査を行う。

これらの調査結果から、CLZ治療の実践ガイドをまとめる。

平成29年度は研究計画書作成、倫理審査、研究会議開催、好事例調査の計画、好事例病院への訪問調査、CPMS登録の医療機関へのアンケート調査票の作成などを行った。好事例病院については難治性精神疾患地域連携体制整備事業のモデル事業に選ばれた6地域にあるそれぞれの拠点病院への訪問とヒアリングを中心とした調査を行った。

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

（倫理面への配慮）

重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究-クロザピン使用指針研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、倫理面の適切な配慮を行い実施するものである。本研究は介入を伴わない観察研究である。調査にあたっては、調査対象者の人権に十分な配慮した研究計画書を作成し、琉球病院倫理委員会に申請し、承認を得て研究を実施している。

C. 結果

1. 厚生労働省の難治性精神疾患地域連携体制整備事業のモデル事業に選ばれた6地域でのCLZ治療と地域連携

1) 沖縄県での取り組み

琉球病院でのCLZ治療257症例の概要

沖縄県のCLZ地域連携体制における拠点病院は琉球病院である。同院では2010年2月から2019年1月までに延べ257例のCLZ治療を行っている。この3年間は年に31~35例のCLZ導入をしている。対象となる医療圏は沖縄県内全域である。施設別の症例数としては国内で2番目に多い。これらの症例の概要は、性別は男性が162例を占め、開始時年齢は18歳から73歳まで分布していた。治療抵抗性の分類は反応性不良が239例、耐容性不良が18例を占めた。開始時病棟を見ると、一般精神科病棟が215例、医療観察法病棟が42例であった。CLZ治療目的での紹介例は18医療機関から135例となり、全

体の53%となった。CLZ導入後の経過としては、治療継続例は198例となり、通院に移行した症例も147例となった。休薬や転医などによりCPMS（Clozaril Patient Monitoring Service）に再登録となったのは10例、治療中止となったのは48例であった。中止例のうち、有害事象によるものが37例であった。有害事象では白血球減少症・好中球減少症が10例、無顆粒球症が10例であり、これらはCLZ治療中止後にすべて回復した。同意撤回は8例であり、主診断名の変更による中止は2例であった。効果不十分で中止をしたものはわずかに1例のみであった。

琉球病院でのCLZ治療目的での紹介患者数の推移

2010年2月から2019年1月までに、琉球病院では18医療機関から135例のCLZ導入目的の紹介患者を受け入れ、CLZ治療を行ってきた。年別の紹介患者数を見ると、2010年は2例であったが、CLZの地域連携体制の立ち上げにより、2015年は24例、2016年は27例、2017年は23例、2018年は25例となり、この4年間は当院の新規導入数の7割以上を占めた（図1）。

琉球病院でのCLZ導入期の入院治療

琉球病院では2015年7月に本邦初となるCLZ治療専門病棟（56床）を新設した。医療観察法病棟の入院患者を除く、すべての患者の入院治療はこの専門病棟で行っている。ここでは専用のクリニカルパスを使用し、CLZによる薬物治療をベースにして、多職種チームが疾病教育、服薬指導、生活指導、家族教室などの治療を行っている。CLZの血中濃度測定も適宜行い、最適用量となるようにしている。CLZ導入期では6か月程度の入院治療後の退院を目指している。

CLZ地域連携事業「沖縄モデル」

琉球病院ではこれまで他施設から治療抵抗性統合失調症患者のCLZ治療の依頼があったときは、長期入院中や暴力行為や多飲水などで隔離継続中であっても、家族の同意と患者本人からのある程度の了解が得られる場合は同院に転院してもらい、CLZ治療を行ってきた。退院後も患者はCPMS登録施設に定期的に通院し、血液検査を受ける必要がある。2014年時点で県内にはCPMS登録医療機関としては、同院の他には、沖縄本島南部の那覇市（近郊も含む）に2つの単科精神科病院があった。同院は沖縄本島中部にあり、人口の多い那覇市からは高速道路を使用しても車で1時間以上要するため、本島南部在住の患者が退院した場合は2施設のどちらかに紹介して、そこでCLZ治療を継続しているこ

とが多かった。

2014年9月にこれまでの5年間の地域連携の実績を踏まえ、同院を拠点とするCLZ地域連携事業「沖縄モデル」を立ち上げている。このネットワークでは琉球病院が精神科病院・クリニックから適応患者の紹介を受けてCLZ導入のための入院治療を行う。退院後はCPMS登録施設からの紹介例であれば、その施設に通院し、CPMSの未登録施設からの紹介であれば、患者の居住地や交通の便に合わせて、通院先を決めていく。通院移行後に精神症状が悪化し、再入院が必要な場合は当院CLZ治療病棟に再入院する。血液内科との連携先は、本島の南部地域の病院は県立南部医療センター、中部・北部地域の病院は県立中部病院である（図2）。

2015年2月から県庁でのCLZ治療の連携会議をスタートさせた。同年には厚労省の難治性精神疾患地域連携体制整備事業のモデル事業に指定された。その後も年2~3回の多施設連携会議を開催し、情報共有を行っている。会議への参加病院数も毎年増えて15施設となった。CPMS登録病院も増えて計14病院となり、2019年も数施設増える予定である。

2) 岡山県での取り組み

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

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

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

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

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

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

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

3) 兵庫県での取り組み

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

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

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

2015年に難治性精神疾患地域連携体制整備事業のモデル事業に指定され、多施設との連携会議もスタートさせた。2017年も10病院が参加して、年に3回開催予定である。そのときにCLZ中止例の検討などの講演会も行っている。県外の先進的な施設への見学も年に1回行っている。連携会議の参加病院でメーリングリストを作り、情報共有をしている。

4) 大阪府での取り組み

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

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

5) 三重県での取り組み

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

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

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

6) 千葉県での取り組み

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

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

2. 難治性精神疾患連携体制整備事業の6つのモデル地域の状況

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

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

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

3. その他の好事例病院におけるCLZ治療と地域連携

1) 若草病院（宮崎県）での取り組み

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

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

2) 桶狭間病院（愛知県）での取り組み

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

3) 山梨県立北病院（山梨県）での取り組み

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

4) 秋田大学医学部附属病院精神科（秋田県）での取り組み

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

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

5) 新垣病院（沖縄県）での取り組み

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

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

6) 平安病院（沖縄県）での取り組み

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

4. CPMS 登録されている医療機関へのアンケート調査結果の概要

2018 年 6 月時点でクロザリル適正使用委員会ホ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

D. 考察

1. CLZ の治療対象

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

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

2. CLZ治療による「重度かつ慢性」患者への地域移行支援

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

3. 好事例病院への調査からわかる望ましい院内体制の整備

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

4. 多職種でのチーム医療の重要性

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

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

医師・看護師・ケースワーカー・臨床心理士・薬剤師などの多職種チームが連携し、本人・家族を含めた多職種でのケア会議のなかで治療内容を定期評価しながら、治療を進めていくことが重要である。

5. CLZ治療を支える精神科病院間のネットワークと身体科との連携

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

6. CPMS登録の医療機関の成熟レベルと課題(表2)

地域でのCLZ治療の均てん化を図り、国内でCLZ治療を普及させるためには、共通の指標が必要である。好事例病院調査と全国のCPMS登録の医療機関へのアンケート調査の結果から、経験症例数により、CPMS登録の医療機関の成熟レベルを0~4bまでの6段階に分け、それぞれのレベルで達成すべき課題を表1に挙げた。CPMS登録の医療機関は、まず症例数20例(図3より、上位25%の施設が該当)成熟度としてはレベル3を目標とするのが適当と考えられた。また各レベルの課題を達成した施設は次のレベルへステップアップすることが望ましい。

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

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

7. CPMS登録をしていない医療機関の課題

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

8. CLZ使用頻度の国内地域差と国際比較（図3）

各都道府県別の人口10万人あたりのCPMS登録患者数（2019年1月時点）²⁾を見ると、最も少ないのは埼玉県1.7人、次いで宮城県2人、群馬県2.8人、最も多いのは宮崎県33.4人、次いで沖縄県27.8人、岡山県21人となり、全国平均は6.3人となっている。人口比での登録患者数が最も少ない埼玉県と最も多い宮崎県の比は19.6倍となり、都道府県で大きな格差があることがわかる。

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

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

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

E. 結論

当班を含む5つの研究班が連携して、好事例地域および好事例病院の実態を調査し、「重度かつ慢性」患者の包括支援実践ガイドを作成した。クロザピン班では調査結果をもとにCLZ療法の実践ガイドをまとめた。この実践ガイドが全国の医療機関で活用され、CLZ治療が普及すれば、多くの長期入院患者の退院促進と地域移行に繋がると考えられる。

参考文献

- 1) Bachmann CJ, Aagaard L, Bernando M et al.: International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand*, 136: 37-51, 2017.
- 2) クロザリル適正使用委員会ホームページ：CPMS登録されている医療機関。 <http://www.clozaril-tekisei.jp/iryokikan.html>
- 3) 藤井康男：Q32. 世界各国のクロザピンの使用状況と日本での可能性について教えてください。クロザピン100のQ&A（藤井康男 編），pp95-97, 星和書店, 東京, 2014.
- 4) 木田直也, 大鶴卓, 高江洲慶 他：Clozapine治療の現在と将来 - Clozapine地域連携「沖縄モデル」の発展を目指して - . *精神科治療学* 30; 51-56, 2015.
- 5) 木田直也, 大鶴卓, 高江洲慶 他：Clozapine治療の現在と将来 - Clozapineの有効性と地域連携「沖縄モデル」への取り組み - . *精神科治療学* 31（増刊）；133-138, 2016 .
- 6) 木田直也, 村上優, 宮田量治 他：平成29年度厚生労働科学研究費補助金 障害者政策総合研究事業（精神障害分野）「重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究 - クロザピン使用指針研究（研究代表者：木田直也）」. 平成29年度総括・分担研究報告書, 2018.
- 7) 木田直也, 村上優, 大鶴卓 他：地域におけるclozapine治療ネットワーク-琉球病院を拠点とした沖縄モデル . *臨床精神薬理*, 21; 1439-1449, 2018.
- 8) 木田直也, 村上優, 大鶴卓 他：クロザピン療法の実際の運用-クロザピン専門病棟を中心とした琉球病院での取り組み . *精神医学*, 60; 1339-1347, 2018 .

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 木田直也, 村上優, 大鶴卓, 高江洲慶, 久保彩子, 石橋孝勇, 中原辰雄, 橋本喜次郎: Clozapineの最適治療用量と維持治療用量の選定 - 琉球病院での臨床経験から - .臨床精神薬理 21: 1037-1045, 2018.
- 2) 木田直也, 村上優, 大鶴卓, 高江洲慶, 石橋孝勇: 地域におけるclozapine治療ネットワーク - 琉球病院を拠点とした沖縄モデル - .臨床精神薬理 21: 1439-1449, 2018.
- 3) 木田直也: Clozapineが白血球数・好中球数の減少のために使えなくなった場合はどうすればいいのでしょうか?.精神科治療学 33(増刊): 34-35, 2018.
- 4) 木田直也, 村上優, 大鶴卓, 久保彩子, 石橋孝勇, 福治康秀: クロザピン療法の実際の運用 - クロザピン専門病棟を中心とした琉球病院で

- の取り組み.精神医学, 60: 1339-1347, 2018.
- 5) 木田直也: 「沖縄モデル」による治療抵抗性統合失調症に対する地域連携体制の構築.地域連携 入退院と在宅支援 11: 54-59, 2018.

2. 学会発表

- 1) 木田直也, 大鶴卓, 村上優: 糖尿病を合併した治療抵抗性統合失調症患者のクロザピン治療中の経過: 第113回日本精神神経学会, 愛知県, 2017年6月22日.
- 2) 木田直也, 大鶴卓, 高江洲慶 他: クロザピン治療中にけいれん発作が出現した統合失調症例についての検討: 第39回沖縄精神神経学会, 沖縄県, 2018年2月3日.
- 3) 木田直也, 大鶴卓, 村上優, 新里穂鷹, 久保彩子, 高江洲慶, 福治康秀: クロザピン治療中にけいれん発作が出現した治療抵抗性統合失調症23例の報告. 第114回日本精神神経学会学術総会(口頭発表), 2018年6月21日, 神戸市.
- 4) 木田直也: クロザピン専門病棟での治療と地域連携「沖縄モデル」への取り組み - 琉球病院での242例の経験から - .第26回日本精神科救急学会学術総会(ランチョンセミナーでの講演), 2018年10月12日, 那覇市.
- 5) 木田直也, 大鶴卓, 村上優, 久保彩子, 石橋孝勇, 吉田和史, 中原辰夫, 橋本喜次郎: クロザピン血中濃度が1000ng/ml以上の高値を示した治療抵抗性統合失調症の症例群の検討.第71回九州精神神経学会(口頭発表), 2019年1月31日, 福岡市.
- 6) 木田直也, 大鶴卓, 村上優, 久保彩子, 石橋孝勇, 吉田和史, 福治康秀, 中原辰夫, 橋本喜次郎: クロザピン血中濃度が1000ng/ml以上の高値を示した治療抵抗性統合失調症の症例群の検討. 第40回沖縄精神神経学会(口頭発表), 2019年2月9日, 沖縄県南風原町.

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

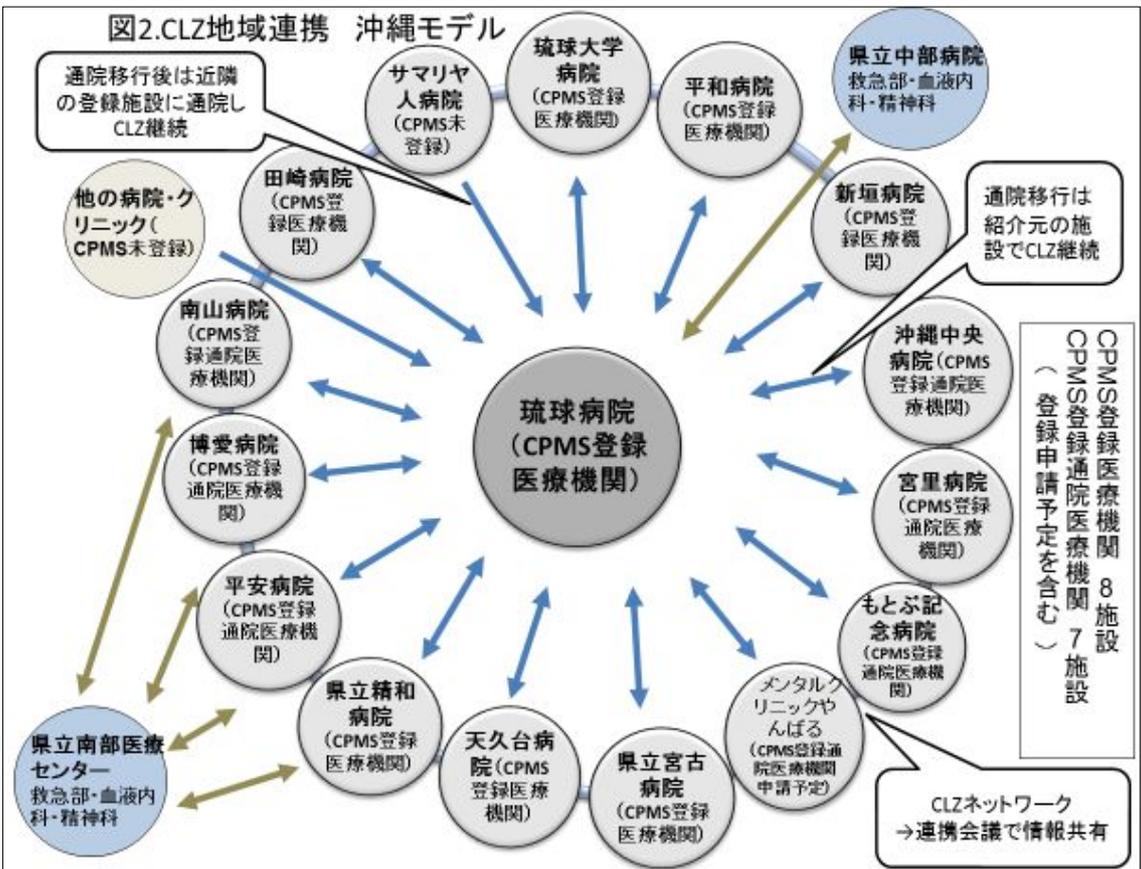
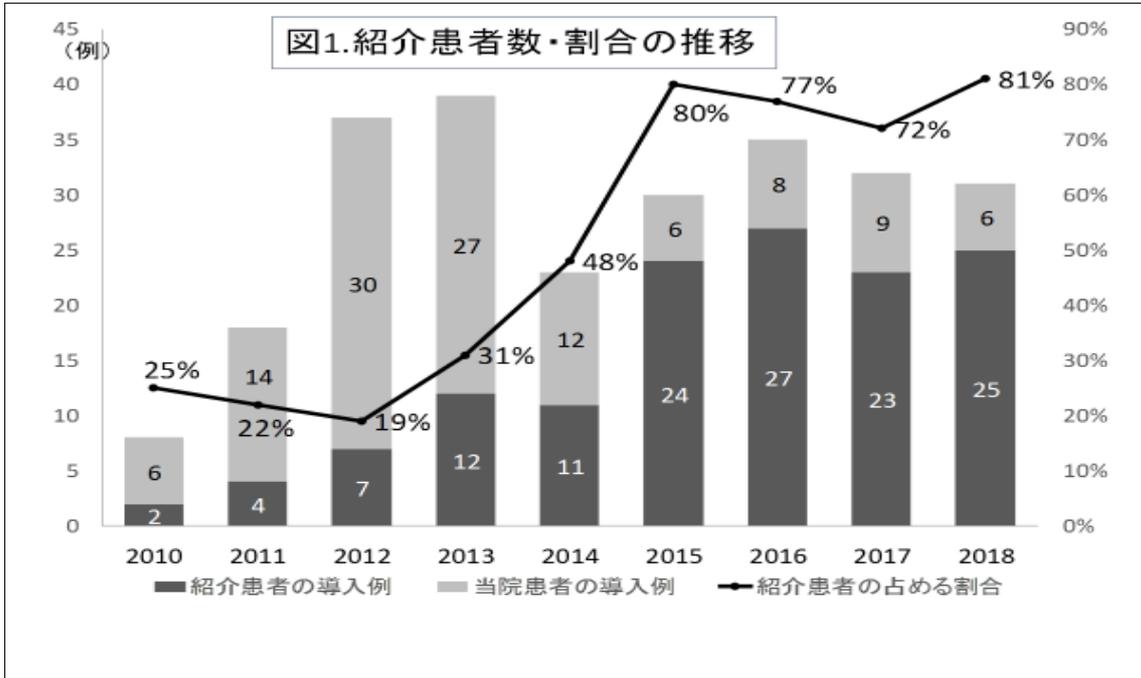


図3. CLZ治療の累計人数(有効回答220)

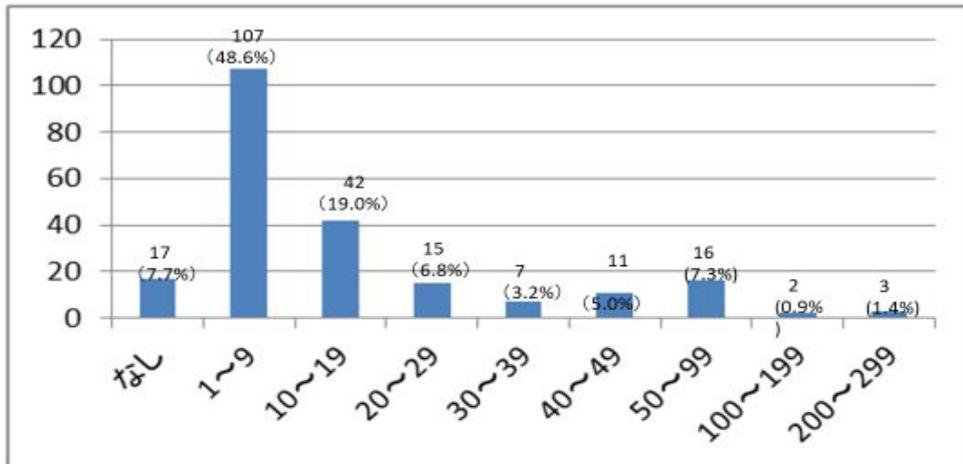
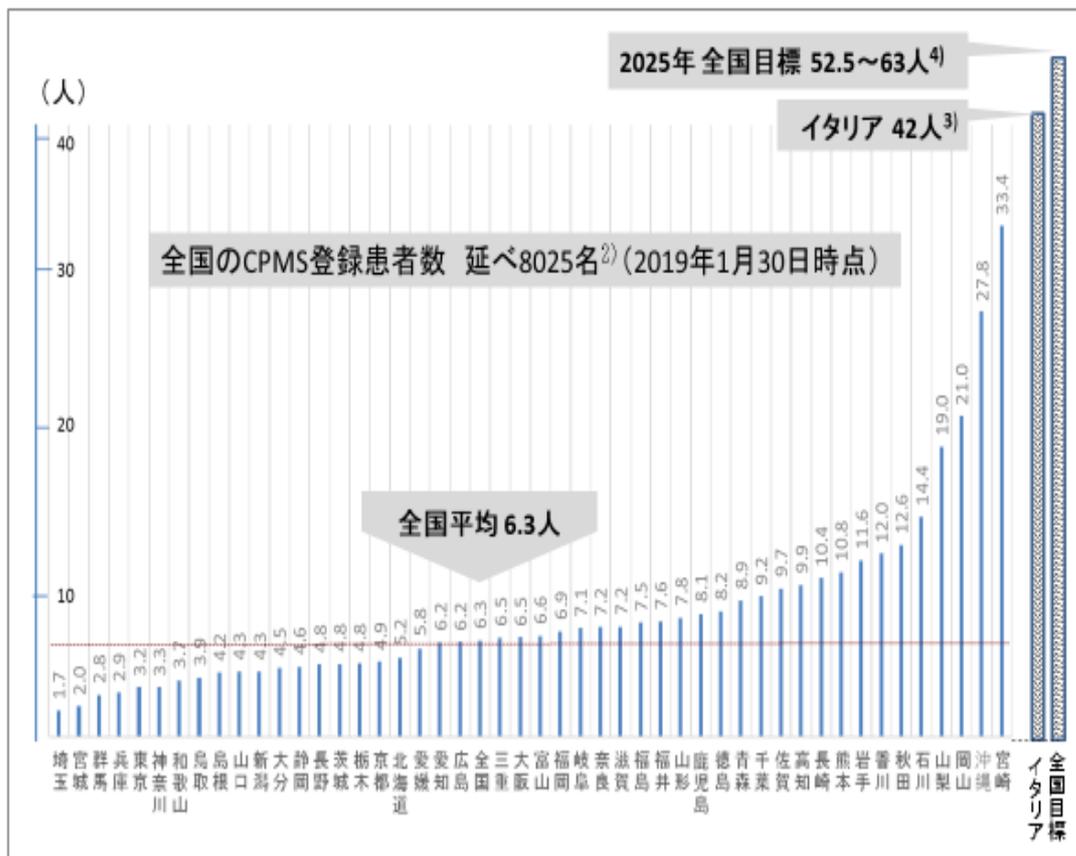


図4. 都道府県別のCPMS登録患者数(人口10万¹⁾対)



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

表2．CPMS登録の医療機関の成熟レベルと課題

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

2. 分担研究報告書

- 1) 平成 29～30 年度厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業(精神障害分野))
「重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究-クロザピン使用指針
研究 (H 2 9 -精神-一般- 0 0 5)」

クロザピン治療の地域連携体制に関する三重県を中心とした好事例の調査研究
分 担 研 究 者 村 上 優 榊原病院 精神科医師

研究要旨

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

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

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

A. 研究目的

本研究は、精神障害者が入院生活から地域生活に円滑に移行できるようにするために、治療抵抗性統合失調症の治療薬であるクロザピン（CLZ）の地域連携体制に関する実態把握を行い、その指針を提示することを目的とする。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究-クロザピン使用指針研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、倫理面の適切な配慮を行い実施するものである。本研究は介入を伴わない観察研究であり、調査にあたっては、調査対象者の人権に十分な配慮した研究計画書を作成し、榊原病院倫理委員会に申請し、承認を得て研究を実施している。

C. 結果

1. 榊原病院でのクロザピン治療

榊原病院は2014年10月にCPMS（Clozaril Patient Monitoring Service）登録医療機関となり、2019年3月までに78例の治療抵抗性統合失調症患者にCLZ治療を行った。このうち、他施設からのCLZ治療目的での紹介例は18例であった。この2年間の年間導入数は、平成29年度は19例（うち他施設

からの紹介6例）、平成30年度は22例（うち他施設からの紹介5例）であった。CLZ導入後の転帰は、中止が13例であり、そのうち無顆粒球症は1例のみであった。精神症状が軽快し、退院したのは24例であった。電気けいれん療法（ECT）の併用は5例であった。CLZ治療中は国立病院機構の多施設共同研究によるCLZ血中濃度測定や重度慢性基準による精神症状・生活障害・行動障害による評価も定期的に行っている。

2. 三重県での難治性精神疾患地域連携事業

三重県では榊原病院が拠点となり、2016年からCLZ治療の地域連携体制を立ち上げ、2017年には厚生労働省の難治性精神疾患地域連携体制整備事業のモデル地域に指定された。現在、6つのCPMS登録医療機関（コア病院）と1つのCPMS登録通院医療機関（維持病院）、いくつかのCPMS未登録病院（協力病院）があり、総合病院血液内科・糖尿病内科とも連携して緩やかな連合体を作っている（図1）。それぞれのコア病院が維持病院と連携し、患者紹介を受け、CLZ導入を行う。また紹介患者の通院移行後はコア病院の支援の下で原則として維持病院で治療を継続する。地域連携事業の事務局を榊原病院に置き、連携事業による多施設での連携会議・研修会を年に2回程度開催している。また連携している精神科病院と総合病院の担当者間で三重クロザピンメーリングリスト（MCML）を作り、50人以上がメンバーとなっている。ここで副作用情報の交換、CLZの適応についての相談などを行っている。

3. 「重度かつ慢性」暫定基準による評価

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

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

D. 考察

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

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

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

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、 $20(万人) \times 0.2 \times 0.8 \times 0.6 \times 500(万円)$ という計算式から960億円の医療費削減が期待できる。CLZ治療により削減できた医療費は、安全で安心して実施できる治療環境へ投資したり、退院後の地域生活を支援する医療に投資することができる。

E. 結論

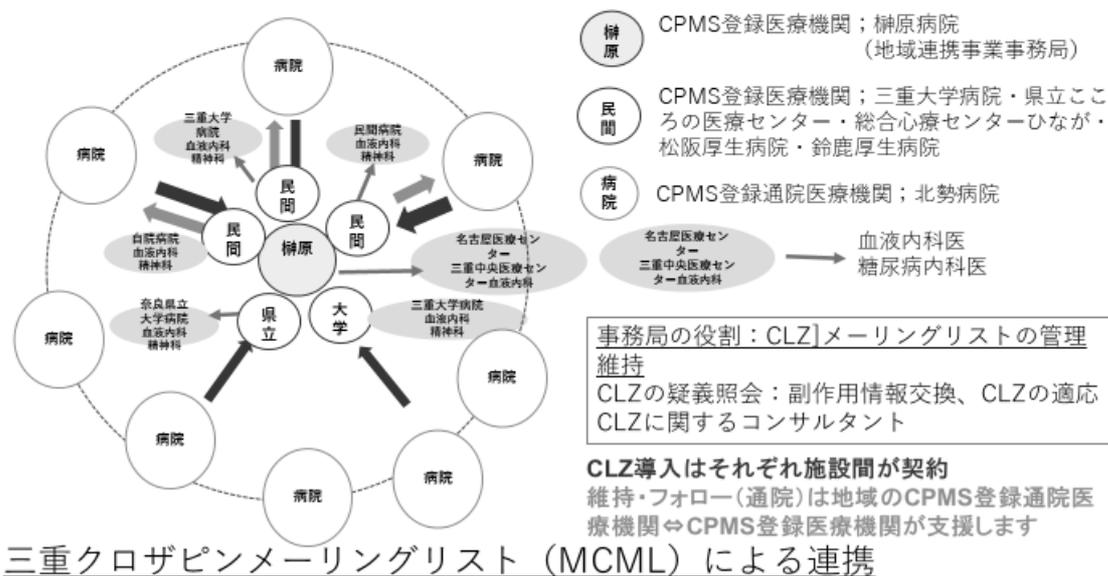
榊原病院および三重県でのCLZ治療と地域連携体制についての分析を行い、課題を挙げた。「重度かつ慢性」患者に対してもCLZ治療は効果的である。「重度かつ慢性」状態とは固定された不可逆的な状態ではなく、CLZ治療を初めとした効果的・先駆的な方法により治療可能なものであることを理解する必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

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



2) 平成 29～30 年度厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業(精神障害分野))
「重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究-クロザピン使用指針
研究 (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。また、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が、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。

平成 29、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

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(図1)は、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(図2)は、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。

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。

本分担研究班で検討を重ねた結果、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）が必要であることが明らかになった（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：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

2) 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

3) 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

図1 A総合病院：無顆粒球症・好中球減少症発症時

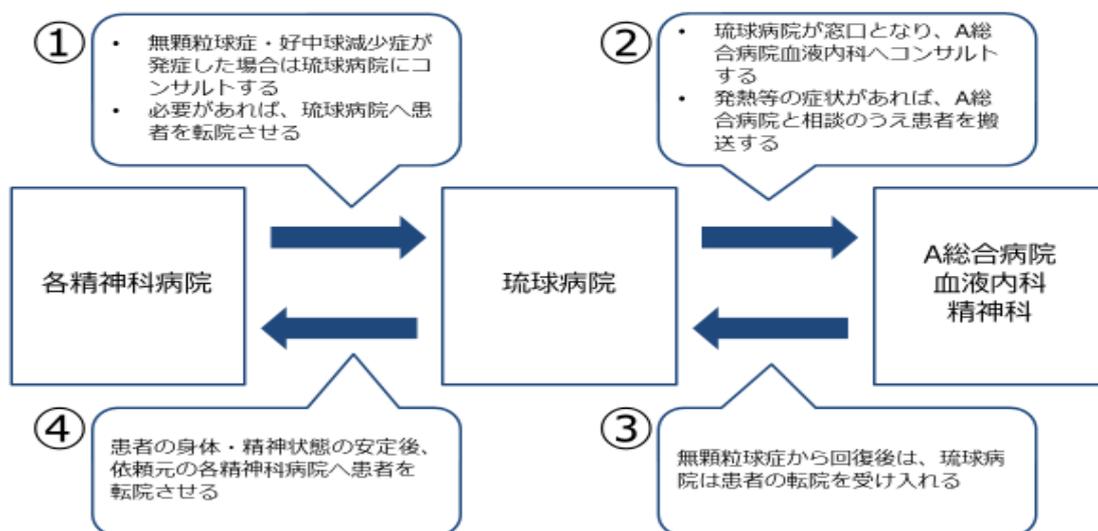


図2 B総合病院：無顆粒球症・好中球減少症発症時

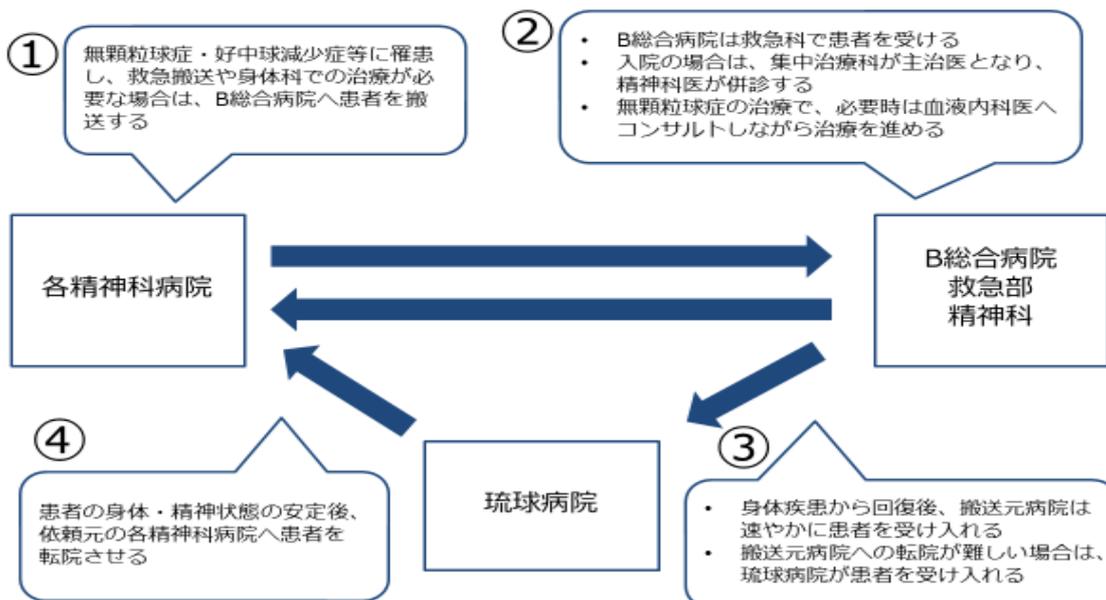


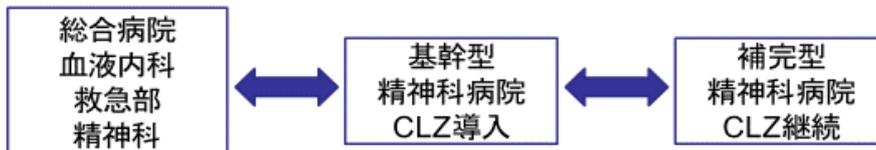
図3 2つの連携・3つの役割

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 29～30 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)」分担研究総合報告書

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

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治療抵抗性統合失調症の治療薬であるクロザピン（CLZ）の山梨県における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。

平成 29 年度検討により、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。

従って 2 年目においては、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) 山梨県立北病院におけるクロザピン投与状況

病院資料から調査時におけるクロザピン投与例の投与量、併用状況、他院からの紹介例数をまとめた。

2) 山梨県におけるクロザピン（CLZ）基幹施設の必要数

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。

3) 昨年度視察結果を踏まえての病院改革

H29 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処が可能か、体制整備等の課題を含めて議論した結果をまとめた。

4) 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

5) 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。

6) 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

¹ ケースビネットは、概ね 400 字で記載された仮想の統合失調症例で、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。

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) 山梨県立北病院におけるクロザピン投与状況

2018年1月1日時点のクロザピン投与例数は98例であり、54例が投与継続中であった(継続率:55.1%)。54例のうち1例は維持量がまだ定まらない導入直後の例であり、この1例を除く53例の処方内容は当院資料により以下の通りである。

クロザピン投与状況

53例のクロザピン平均投与量:367.5mg(130.8mg)で、1日最大投与量:600mg、最小投与量:100mgであった。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。

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が併用されていた。この46例における併用薬剤数の平均は2.0剤であった。

ベンゾジアゼピン併用がもっとも多く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%)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受け入れる病棟(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た。

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、口頭で家族同意が得られていること、白血球数が低値でなく、クロザピン導入が可能なことなどが含まれていた。

2) 山梨県におけるクロザピン(CLZ)基幹施設の必要数

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。

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。

計算式: $15.6 \times 82.3580 = 128.47848$

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。

計算式: $164000 \times 0.006497 = 1065.508$

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。

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。

計算式： $1066 \times 0.457 \times 0.2 = 97.4324$

山梨県において令和 2 年 (2020) 年から令和 7 (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には、年あたり 16 名の新規導入、ないし、22.5 日 (約 3 週間) ごとに 1 名の新規導入が必要となる。

計算式： $365 \div (97 \div 6) = 22.57732$

CLZ 基幹施設必要数

令和 2 年 (2020) 年から令和 7 (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 3 の通りとなる。最大値は東京都の 1625 例であり、令和 2 年 (2020) 年から令和 7 (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) 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 4 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。

4) 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。

5) 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 登録機関の成熟レベルと課題」にまとめた（表 5）。

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などを受けながら、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りリーダーシップが発揮できるとよいと期待される。

6) 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 6）。

「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) 山梨県立北病院におけるクロザピン投与状況

CLZ 治療は単剤治療が原則だが、本調査による単剤比率：84.9%であり、15.1%の例では 2 剤併用が行われていた。これは 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率はそれぞれ 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、白血球減少症への対応として炭酸リチウム投与が行われているためである。

2) 山梨県におけるクロザピン (CLZ) 基幹施設の必要数

入院例の 2 割に CLZ の適応がある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に移行しており、の中には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ピルの新たな適応となる症例は、家族から同意が取得出来ない例などを除くとすでにほとんど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 導入が行われたと仮定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 倍程度の患者に CLZ が届いていないことになる。クロザピン普及にはさらなる努力が必要である。

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

3) 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4) 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。

4) 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。

5) 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。

6) 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、事務担当の皆様はこの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 . 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		

表 4. 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	普及事業に取り組み、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 5. 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。 クロザピンバ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 6. 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 29～30 年度 厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業(精神障害分野))
「重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究-クロザピン使用指針
研究 (H29-精神-一般-005)」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 入院と在宅支援	11	54-59	2018