

治療抵抗性統合失調症薬の安全性の検証による望ましい普及と体制構築に向けた研究
(20GC1017)

クロザピン治療に関する医療機関へのアンケート調査

研究分担者：古郡規雄（独協医科大学 精神神経医学講座 教授）

新津富央（千葉大学大学院医学研究院 精神医学 准教授）

研究要旨

本研究では、医療機関におけるクロザピン処方に関してどのような障壁が存在するか、また問題の解決に向けてどのように検討を進めていくべきか把握をするためにアンケート調査を行った。研究初年度には、どういった点でクロザピンの導入をためらっているのか調査を行った。またその基準を緩和すれば国内でクロザピンの普及が進むのかを検討するため、栃木県と千葉県すべての精神科病床をもつ施設にクロザピンの実施状況、及びCPMSに関する考えについてアンケート調査を行った。回答率は全体の75.3%であった。CPMSの登録状況は両県では31/82施設(38%)、栃木県では9/30施設(30%)、千葉県では22/52施設(42%)であった。

研究2年度目には、全国のCPMS登録医療機関に対して、精神科と血液内科との連携の実態を把握するため、Webアンケート調査を実施した。回答率は37.1% (203/547施設) であった。施設属性は、大学病院(20%)、有床総合病院精神科(15%)、単科精神科病院(63%)、精神科診療所(2%)だった。本研究により、大学病院や総合病院精神科が血液内科等との連携を仲介することで、CPMS未登録医療機関の新規登録を促進する可能性が示唆された。

A.研究目的

本邦でのクロザピン処方率が諸外国と比べて低い理由として、本邦のCPMSの基準の厳しさが考えられる。そこで、研究初年度に、どういった点でクロザピンの導入を逡巡しているのか、その基準を緩和すれば国内でクロザピンの普及が進むのかを検討する。

また、本邦でも諸外国と同様にクロザピンの使用に際し、好中球減少症・無顆粒球症及び耐糖能異常の早期発見を目的に Clozaril Patient

Monitoring Service (CPMS) を導入している。CPMS 登録医療機関は、好中球減少症や無顆粒球症および耐糖能異常、心筋炎などの重篤な有害事象が生じた際に、速やかに身体的精査加療ができるように血液内科および糖尿病内科、循環器内科との連携体制整備が必須となっている。

一方で、令和2年度の本研究班の調査において、千葉県および栃木県の精神科医療機関を対象に「CPMS へ未登録である理由」を調査したところ、

最も多い理由として挙げられたのが「血液内科との連携ができない」ことであった。

本研究では全国の CPMS 登録精神科医療機関を対象に WEB アンケート調査を実施して、血液内科との連携の実態調査を行った。本研究の結果に基づき、CPMS へ未登録の精神科医療機関に対して血液内科との良好な連携方法について情報提供することで、CPMS 登録の促進に寄与できると考えられる。またその結果、全国の治療抵抗性統合失調症患者がクロザピン治療を受けやすい精神科医療体制が整備されると期待できる。

B.研究方法

【研究初年度】

栃木県と千葉県すべての精神科病床をもつ施設にクロザピンの実施状況および CPMS に関する考えについてアンケート調査を行った。質問項目は CPMS 登録状況、未登録の要因、クロザピン使用状況、CPMS 基準緩和に関する意見、クロザピン血中濃度測定希望などである。なお、本調査は獨協医科大学病院、千葉大学医学部附属病院の倫理委員会で承認を受けている。

【研究2年目】

CPMS 登録精神科医療機関（574 施設 2021 年 6 月 30 日時点）の精神科医師（各施設 1 名、合計 574 名）を対象に、研究目的等の説明文書と WEB アンケート回答用の URL もしくは QR コードを、対象医療機関の院長もしくは精神科責任者に郵送した。

研究デザイン：WEB アンケート（Google フォーム）

調査期間：2021 年 10 月 1 日～10 月 31 日

医療機関情報：設置都道府県、医療機関 CPMS 登録番号、施設基準。

調査項目：

- ・クロザピンの使用状況、血液内科との連携状況、工夫
- ・クロザピン治療で有害事象（CPMS のイエロー基準、レッド基準）が生じた際の対応。

・保健医療計画における治療抵抗性統合失調症の位置づけ。

（倫理面への配慮）

本調査は千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会の一括承認（M10056）（連携施設：獨協医科大学病院）を受けて実施した。回答する責任精神科医師の個人情報は一切収集せず、施設の「CPMS 登録番号」で重複回答を除外した。

C.研究結果

【CPMS 未登録の理由について】

初年度の回答率は全体の 75.3%であった。CPMS の登録状況は両県では 31/82 施設（38%）、栃木県では 9/30 施設（30%、千葉県では 22/52 施設（42%）であった。CPMS 未登録の理由は以下の通りで、血液内科および糖尿病内科との連携の困難さが大多数であった。CPMS 基準緩和の希望項目は外来の採血間隔、導入時から 18 週間の入院であった。次に白血球/好中球の基準であった。

その他の事由記載として

- ・どの施設でもクロザピンを使えるように環境を整えてほしい。
- ・外来での採血間隔が 4 週に 1 回程度になると、患者、医療機関双方にとって負担が少なくなると思います。
- ・CPMS の基準がきつすぎる、ハードルが高すぎる(2)
- ・今後採用したいが日常業務で終わってしまう
- ・白血球増多の目的で使用される薬剤（セファランチン）の保健適応
- ・当院は CPMS 未登録のため使用できないが、対象患者が居た場合、転医・転院させなければならず、その後のフォローができないため二の足を踏んでしまう。特に、系列のグループホーム等に入所している患者を転院・転居させるのはとても難しい（僻地にあるため他院への通院は困難である）
- ・当院は認知症の方の診療が主となっております。このためクロザピンを必要とする患者様は診療しておりません。外来では統合失調症等の一般的な精神疾患の方が通院していますが（少数ですが）通院治療では

難しい方は近隣の他院へ紹介させて頂いております。
その他の質問として、クロザピン使用医療機関の 8 割が、CLZ 血中濃度測定の利用を希望していた。

【精神科医療機関と血液内科との連携について】

研究2年度目の回答率は全体の37.1%であった。施設属性は大学病院(20%)、有床総合病院精神科(15%)、単科精神科病院(63%)、精神科診療所(2%)だった。回答内容については以下の通りである。

【クロザピンの導入症例数】

0例(6%)、1~10例 (40%)、11~20例 (16%)
21~30例 (11%)、30例以上 (27%)

【現在のクロザピン使用状況】

未使用 (8%)、使用 (92%)

【クロザピン未使用の理由】

クロザピンを必要とする対象患者がない(16件)。

【連携先の血液内科の属性】

精神科のある他施設の血液内科 (61%)、自施設の血液内科 (32%)、精神科のない他施設の血液内科 (7%)

【当初の連携確立の負担感】

やや負担だった (35%)、やや容易だった (35%)、とても容易だった (19%)、とても負担だった (11%)

当初の血液内科との連携確立の負担感を、「大学病院+有床総合病院精神科」vs「単科精神科病院+精神科診療所」で比較すると、後者における負担感が有意に大きかった(p<0.001)。

【血液内科との連携確立の工夫】

- ・血液内科への情報提供(業務負担の具体化・明確化)
- ・大学病院との連携
- ・自施設血液内科との平時からのリエゾン連携
- ・他施設との平時からのリエゾン・研修連携
- ・血液内科を有する他施設の精神科との連携

- ・既存の CPMS 登録医療機関からの紹介による連携
 - ・知人を通じた連携
- (※件数が多いものより降順)

血液内科への情報提供により業務負担を具体的に説明することや、大学病院と連携することが多くあげられた。またクロザピン地域医療連携システムのモデル事業を通じた連携が有益との報告があった。

【血液内科との連携状況】

よくできている (55%)、あまりできていない (22%)、とてもよくできている (16%)、まったくできていない(7%)

概ね良好な連携が出来ているとの回答だった。

【連携できていない理由】

連携ができていないと回答した理由としては、「相談する案件の発生がない (47 施設)」が最も多く、連携の必要性自体が生じていないことがあげられた。

【血液内科との連携維持の工夫】

- ・精神科の相談窓口担当者の設定
- ・血液内科の相談窓口担当者設定
- ・必要時のみに臨時ミーティングを開催
- ・定期的なミーティングの開催(クロザピン委員会など)

(※件数が多いものより降順)

血液内科との連携維持の工夫として、精神科と血液内科双方の相談窓口担当者設定が重要だった。

【イエロー基準(顆粒球数の低下等)が生じた場合の対応】

- ・再度、採血をする
- ・炭酸リチウムを併用する
- ・クロザピンを減量する
- ・状態によって血液内科にコンサルトする
- ・アデニンやイノシン、L-システインを併用する。

- ・クロザピンを中止する
- ・全例を必ず血液内科にコンサルトする。
(※件数が多いものより降順)

再度、採血を実施している施設が多かった。イエロー基準が生じた際には、基準をクリアするまで繰り返し採血をして患者に負担を強いている可能性が示唆された。また炭酸リチウムの併用やクロザピンの減量をする施設が多かった。状態に応じて血液内科へのコンサルトも行われていた。採血前に患者に運動させるとの意見もあげられた。

【レッド基準（無顆粒球症）によるクロザピン投与中止例数】

0例:経験なし(57%)、1例(17%)、2~3例(15%)、4~5例(6%)、6例以上(5%)

半数以上の施設ではCPMSのレッド基準による無顆粒球症の経験はなかった。

【レッド基準を呈した患者の治療環境】

- ・自施設の精神科病床で治療
- ・他施設の精神科病床へ転院
- ・外来通院中に中止して外来治療を継続
- ・他施設の血液内科など一般病床へ転院
- ・自施設の血液内科など一般病床へ転科・転棟
(※件数が多いものより降順)

無顆粒球症を呈してレッド基準になった患者のほとんどは、自施設の精神科病床で治療をしており、血液内科など一般病床へ転科転棟・転院することはほとんどなかった。転院する場合もほとんどが精神科病床への転院となっていた。レッド基準が生じた際には、クロザピン投与中止と精神科病床での経過観察で概ね対応可能であることが示唆された。

【レッド基準（無顆粒球症）が生じた場合の治療内容】

- ・経過観察のみ

- ・G-CSFの投与
- ・抗生剤（抗菌薬）の投与
- ・無菌室やクリーンベッドの使用
- ・わからない

(※件数が多いものより降順)

血液内科に相談した上で、クロザピンを中止しての経過観察のみとした回答が多かった。次いで、G-CSFや抗菌薬の投与が行われていた。無菌室やクリーンベッドを使用したとの回答はごく少数だった。

【クロザピン中止による患者の精神症状の変化】

- ・とても悪くなった:中等度悪化(36%)
- ・変わらなかった:不変(28%)
- ・わずかに悪くなった:軽度悪化(25%)
- ・すっかりとても悪くなった:著明悪化(11%)

【血液内科の往診や助言など全面的協力がある条件でレッド基準が生じた場合、精神科病床でどのくらいの症例が対応可能と考えるか】

- ・ある程度は可能:51~75%(43%)
- ・ほとんど可能:76~100%(22%)
- ・とても難しい:0~25%(20%)
- ・やや難しい:26~50%(15%)

大半の施設では精神科病床でレッド基準も対応可能と考えていた。レッド基準への対応が未経験の施設に比べて、一度でもレッド基準への対応を経験した施設では、精神科病床でのレッド基準対応が可能と考える割合が有意に高かった(p<0.001)。

【施設所在地の都道府県の「保健医療計画」における「治療抵抗性統合失調症」の取り扱いに関する認識】

- ・知らない(66%)
- ・簡易な記載あり(15%)
- ・具体的な評価指標あり(11%)
- ・記載なし(8%)

大半の施設では各都道府県の保健医療計画における治療抵抗性統合失調症の取り扱いを認識していなかった。

【クロザピンやCPMSに対する要望(自由記載・5件以上)】

- ・CPMS 入力システムの改修 (15 件)
 - ・白血球数の検査間隔の延長と基準緩和 (18 件)
 - ・血糖・糖尿病の検査間隔の延長と基準緩和(7 件)
 - ・CPMS 登録医療機関の拡充 (5 件)
 - ・医師・スタッフへの教育普及啓発 (5 件)
 - ・検査間隔が延長されたことによる患者の利便性向上の報告 (5 件)
- などがあげられた。

D.考察

【研究初年度】

治療抵抗性統合失調症治療指導管理料では全国トップクラスの千葉県と最低クラスの栃木県の2県でアンケート調査を行った。興味深いことに、アンケートの主な結果は両県では、ほとんど差がなかった。このことからクロザピン導入に対する障壁は地域差によるものではないことが示唆された。両県ともにクロザピン導入の障壁になっている最も大きな理由は血液内科との連携であることが分かった。千葉県では千葉大学を中心に総合病院や精神科病院の連携(サターンプロジェクト)を推し進めている。今後は、大学病院などの特定機能病院が中心となり、地域ごとにクロザピン連携を確立していく必要がある。さらに血液内科と精神科医の連携を構築していく必要があると考えられた。

【研究2年度】

本邦のCPMS登録医療機関においては、血液内科との連携は概ね良好だった。大学病院や有床総合病院精神科と比べて、単科精神科病院や診療所では血液内科との連携確立の負担感が大きかった。

レッド基準が生じた場合も、大半が精神科病床での経過観察による治療が提供されており、実際の血液内科の業務負担は往診や助言で済んでいることが明らかになった。一方で、イエロー基準をク

リアするために、患者に複数回の採血の負担を強いている可能性があり、基準の見直しが必要と考えられた。

各地域の保健医療計画における治療抵抗性統合失調症の位置づけが低く、その周知も不十分である可能性が示唆された。

E.結論

CPMS登録医療機関およびクロザピン使用医療機関の割合は千葉県でやや多いが、両県で極端な違いは認めない。CPMS未登録の理由は、血液内科や糖尿病内科との連携困難が多い。クロザピン使用医療機関の8割が、CPMS基準の緩和を希望している。特に「外来での採血間隔の延長」の希望が多く、次いで「18週の入院期間」「白血球/好中球数の基準」の緩和の希望が多い。クロザピン使用医療機関の8割が、CLZ血中濃度測定の利用を希望している。

CPMS登録医療機関においては、血液内科との連携は良好だった。クロザピン地域医療連携システムの活用を含め、大学病院や総合病院精神科が血液内科等との連携を仲介することで、CPMS未登録医療機関の新規登録を促進する可能性が示唆された。

F.研究発表

1.論文発表

1) 古郡規雄、内田裕之、水野裕也、橋本亮太、クロザピン患者モニタリングサービスの国際比較-COVID-19対応を含めて- 臨床精神薬理 23: 1041-1049, 2020.

2) 篠崎将貴、佐々木太郎、佐々木はづき、古郡規雄、下田和孝、向精神薬の薬物代謝・動態に関する基礎知識、向精神薬の薬物代謝・動態、Pharmacokinetics/Pharmacodynamicsに関する概要、臨床精神薬理 24: 117-123, 2021.

3) 古郡規雄、西村勝治、久住一郎、新津富央、稲田健、上野雄文、木下利彦、三村将、中込和幸、下田和孝、橋本亮太. クロザピンモニタリング制度における学

会での活動臨床精神薬理 24. 295-302. 2021.

4) 古郡規雄、橋本亮太. クロザピンのモニタリング制度の現在と未来. 臨床精神薬理 24. 215-220. 2021.

5) 古郡規雄、下田和孝. 臨床における向精神薬の薬物動態と相互作用. 日本精神薬学会学会誌 (in press)

6) Yasui-Furukori N, Adachi N, Kubota Y, Azekawa T, Goto E, Edagawa K, Katsumoto E, Hongo S, Ueda H, Miki K, Watanabe Y, Kato M, Yoshimura R, Nakagawa A, Kikuchi T, Tsuboi T, Watanabe K, Shimoda K: Factors associated with doses of mood stabilizers in real-world outpatients with bipolar disorder. Clin Neuropsychopharmacol Ther 18: 599-606, 2020.

7) Yasui-Furukori N, Shimoda K. Recent trends in antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. Neuropsychopharmacology Reports. 40(3):208-210. 2020.

8) Tsukiji M, Sasaki T, Nakata Y, Ota K, Aoki T, Hara K, Mamada T, Nakane J, Kogure M, Seki R, Idemoto K, Hashimoto T, Koishikawa H, Moriyama T, Suzuki T, Kanahara N, Ishii I, Iyo M, Niitsu T. Risk factors for early-phase clozapine discontinuation: A nested case-control study. Asian J Psychiatr. 2021 Aug;62:102745.

2.学会発表

1) 古郡規雄, 下田和孝、臨床薬理専門医と依存症・違法薬物, 臨床薬理専門医の活躍の場は広がるの

か? 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会、2020 年 12 月 3 日-5 日、福岡 (hybrid)

2) 古郡規雄: 抗うつ薬の退院時処方の特徴. 第 30 回臨床精神神経薬理学会学術総会 (On line) 2021.1.

3) 古郡規雄、新津富央、クロザピン普及のためのアンケート調査、第 117 回日本精神神経学会学術総会、2021 年 9 月 19 日~21 日、京都 (hybrid)

4) 新津富央、築地茉莉子、佐々木剛、仲田祐介、太田貴代光、小暮正信、関亮太、井手本啓太、橋本佐、鈴木貴明、金原信久、石井伊都子、伊豫雅臣. クロザピン開始初期の中止要因に関するコホート内症例対照研究、第 117 回日本精神神経学会学術総会、2021 年 9 月 19 日~21 日、京都 (hybrid)、(同学術総会優秀発表賞受賞)

5) 築地茉莉子、佐々木剛、仲田祐介、太田貴代光、小暮正信、関亮太、井手本啓太、橋本佐、鈴木貴明、金原信久、石井伊都子、伊豫雅臣、新津富央、クロザピン開始初期の中止要因に関するコホート内症例対照研究、第 16 回日本統合失調症学会、2022 年 3 月 20 日~21 日 (On line)

G.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし