

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当事者・家族へのアンケート

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）

宇野準二（桶狭間病院藤田こころケアセンター 薬剤部 薬剤部長）

### 研究要旨

本研究では、クロザピン処方が必要な当事者、及び家族にとって、クロザピン治療に際してどういった点が治療の障壁となり得るのかアンケート調査を行った。研究初年度には2週間隔の採血に伴う通院の患者と家族に与える負担について調査を行った。アンケートは88名の患者あるいは家族に行った。

研究2年度目にはクロザピン導入時の入院治療に対する患者家族の希望、更には糖尿病併発患者における2週間隔の採血の希望について調査を行った。アンケートは89例から得ることができた。アンケートの結果より、採血間隔は2週間隔より4週間隔の通院を希望されていたことが分かった。2021年6月に、本研究課題の他の研究班によるCPMSの緩和検討会の積極的な働きにより、クロザピンの添付文書改訂にいたった。改訂に至った理由の一つに、上記アンケートの結果も起因していると考えられる。クロザピンの添付文書改訂により、血液モニタリングが、52週以降、条件付きで4週間隔の検査とすることが可能となった。これにより、クロザピン治療を必要としている当事者、及び家族の負担が軽減されることが推測される。

### A.研究目的

本邦ではクロザピンを使用するにあたり、無顆粒球症及び耐糖能異常の早期発見を目的にクロザピン患者モニタリングサービ（Clozaril Patient Monitoring Service: CPMS）を導入している。しかしながら本邦のCPMSの基準は諸外国のものとは異なる点が多く、より厳格な基準となっている。安定期に入った後は、本邦の採血間隔は最長で2週に1回に対して、諸外国では採血間隔を最長4週間にしている。いつから4週間隔になるのかは国ごとに異なり、オーストラリアとニュージーランドでは18週後と比較的早期から4週間隔となり、アメリカ、イギリス、カナダでは52週後から4週間隔となっている。これは、クロザピンによる無顆粒球症・好中球減少症は治療開始後18週間に多く、その後有意に減少

し、特に52週以降は無顆粒球症・好中球減少症の新規発症が稀となるというデータに基づいているためである。本邦においても治療開始後の時期に応じた発現パターンが認められ、Matsuiらの報告によると52週以降の無顆粒球症の発現は観測されていないが、本邦では52週を過ぎても2週間隔の採血を続けている。そこで本研究では2週間隔の採血に伴う通院の患者と家族に与える負担について調査を行う。

また、クロザピンの導入の際に入院を義務付けており、今回の調査では導入時の入院治療に対する患者家族の希望、さらには糖尿病併発患者における2週間隔の採血の希望についても調査を行った。

### B.研究方法

獨協医科大学病院、東京女子医大病院、千葉大学

医学部附属病院、国立精神・神経医療センター病院、国立肥前精神医療センターに通院中で、クロザピンによる治療を受けている患者またはその家族のどちらかにアンケートを行った。

研究初年度には、調査項目は通院間隔の希望、治療説明の有無、通院間隔と負担について、2週の間隔か4週の間隔のどちらを希望するか。研究2年度目には、治療導入時の入院あるいは通院希望者と糖尿病における2週間間隔希望者と4週間間隔希望者の比を求めた。臨床的人口動態学的情報として年齢、性別、来院区分（外来、入院）、就労状況、通院に付き添う人などであった。なお、本アンケート実施にあたり、各研究機関の倫理委員会で承認を受けている。

（倫理面への配慮）

獨協医科大学病院臨床研究審査委員会で承認を受け、患者および当事者から書面にて同意を得た。

## C.研究結果

### 【研究初年度】

アンケートの回答者は88名であった。

20歳未満＝0名、20～40歳＝35名、40～60歳＝50名、60歳以上＝3名であった。

現在仕事をしている＝3名、作業所に通っている＝12名、デイケアに通っている＝13名、あまり外出しない＝23名だった。

通院に付き添うのは父＝19名、母＝33名、妻＝2名、夫＝3名、子供＝1名、その他の人＝10名、一人で通院している＝39名であった。

詳細は以下のとおりである。

通院間隔は2週と4週どどちらが良いかでは、2週おきでやむを得ない14名(16%)、どちらかといえば2週おきが良い8名(9%)、どちらでもよい5名(6%)、どちらかといえば4週おきが良い29名(33%)、4週おきが良い30名(34%)、無回答2名(2%)であった。

自由記載では、

- ・家事や買い物を手伝っているから
- ・通院するのに時間と距離が遠いので
- ・2週に一回の通院は体力的に億劫
- ・付き添う夫の方も採血で通院と影響が大きい

などであった。

特に2週おきの通院に対する負担については、病院まで遠い、診療や薬をもらうまでの待ち時間が辛い、めんどうだから、時間とお金がかかる、金銭面の負担、交通費、仕事と、当事者・家族に大きな負担が掛かっていることを明らかにした。

### 【研究2年目】

89例からアンケート得た。治療導入時に「外来がよい」が29例(33%)、「どちらかといえば外来がよい」が17例(19%)、「どちらでもよい」が10例(11%)、「どちらかといえば入院がよい」が17例(19%)、「入院がよい」が12例(13%)であり、半数以上が外来での導入を希望していた。

## D.考察

### 【採血間隔の希望について】

全般的に患者、家族ともに4週間を希望していることが分かった。自由記載から分かるように遠方で通院するのに時間がかかり、更に採血結果を待ってから診察が始まる仕組みなので、通院すると1日が潰れてしまうことが想定される。一人で通院できない患者は家族が付き添っているのだが、働いている家族が仕事を2週に1回のペースで休まざるを得ないことは経済的にも負担が大きいものと考えられる。

### 【クロザピン導入時の入院治療の希望について】

本研究からクロザピン導入時は外来希望が多いことが分かった。しかし、入院でも構わないと答えた症例も多く、一概に外来でなければならぬとも言えない。一方、入院によるクロザピン導入を拒否し、クロザピン以外で治療した症例は対象に入っていないため、過小評価している可能性は考慮しなければいけない。入院か外来かは患者の希望だけでなく、安全性や精神症状の管理など総合的に判断すべきものなので、今後慎重に検討を加えていきたい

## E.結論

今回のアンケートで多くの患者や家族は2週間隔より4週間隔の通院を希望していることが分かった。理由としては通院に時間がかかる、病院が遠い、仕事などの日常生活に支障がでるなどが多かった。

また、多くの患者や家族はクロザピン治療の導入時には外来の希望が多いということが分かった。

## 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)Yasui-Furukori N, Muraoka H, Hasegawa N, Ochi S, Numata S, Hori H, Hishimoto A, Onitsuka T, Ohi K, Hashimoto N, Nagasawa T, Takaesu Y, Inagaki T, Tagata H, Tsuboi T, Kubota C, Furihata R, Iga J-I, Iida H, Miura K, Matsumoto J, Yamada H, Watanabe K, Inada K, Shimoda K, Hashimoto R: Association between examination rate of treatment-resistant schizophrenia and clozapine prescription rate in a nationwide dissemination and implementation study. Neuropsychopharmacol Rep. 42(1):3-9, 2022.

9)Katagai H, Yasui-Furukori N, Kawashima H, Suwa T, Tsushima C, Sato Y, Shimoda K, Tasaki H: Serial case report of high seizure threshold patients that responded to the lengthening of pulse width in ECT. Neuropsychopharmacol Rep 42:105-108, 2022

### 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.

## 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