

伊 豫 構 成 員 提 出 資 料

重度慢性統合失調症患者への良質かつ適切な医療についての提言

千葉大学大学院医学研究院精神医学/社会精神保健教育研究センター 伊豫雅臣

(平成 25 年 8 月 9 日)

はじめに

近年、国際的に、通常の抗精神病薬治療に反応しない、または錐体外路系副作用のために使用できない統合失調症（または統合失調感情障害）患者は治療抵抗性統合失調症患者（treatment-resistant schizophrenia, TRS）と定義され(1)、クロザピンや修正型電気痙攣療法（mECT）により一部の患者の精神症状や社会的機能が改善することが報告されている(2)。特にクロザピンは自立度や就業率、治療継続率を増加させ、再入院率や自殺率を低下させ、精神医療費も減少させることが報告されている(3)。また、ドパミン過感受性精神病（dopamine supersensitivity psychosis, DSP）は抗精神病薬の効果への耐性により大量投与となり、服薬中断や服薬量減量、ストレスなどで容易に再発再燃を来す病態で、再発を繰り返すことが DSP 形成につながるとともに、TRS の半数を占めるとの報告もある。最近、我々は DSP の予防法及び治療法を提案し(4)、この理論に基づいて第二世代抗精神病薬（SGA）の持効性注射薬（SLAI）を用いたところ、TRS の中の DSP に極めて有効であることを見出した(5,6)。さらに近年、海外では統合失調症治療のより早期にクロザピンを導入するようになってきているが(3)、これは DSP 形成を防ぐためと考えられる。

一方、我が国ではクロザピン普及が諸外国よりも大幅に遅れているが、これは導入が極めて遅かったことと、重篤な副作用への懸念や副作用モニタリングの煩雑さによるものと思われる。また mECT が実施できない精神科病院も多数存在しているが、これは麻酔科医との連携が困難なためと考えられる。このようなことから、本邦における TRS 患者の治療は極めて不十分であると考えられる。さらに本邦における入院中の統合失調症患者への抗精神病薬の多剤大量投与が指摘されており(7)、長期在院している重度慢性統合失調症患者の多くに TRS 患者が含まれている可能性が高いが、DSP の予防法や治療法も十分には普及しておらず、DSP への適切な予防や治療がされていない。このようにクロザピンや mECT の普及の低迷、DSP 予防や治療が確立していないことが、本邦において多くの統合失調症患者が症状の改善が乏しいために長期入院している原因と考えられる。また、症状を改善させない状態での地域ケアは困難を極めるものと思われる。従って、長期入院患者の退院を促進し、退院後も安定した地域生活を維持するためには、TRS 患者に良質かつ適切な医療を提供する体制を整備することが重要である。

そこで平成 24 年度精神科病院調査を参考として、重度慢性統合失調症患者への良質かつ適切な医療の提供について提案する。

I. 現状－平成 24 年度精神科病院調査から－

平成 24 年度に実施された精神科病院を対象とした調査（#1）では 4978 名の患者が対象となっており、「精神症状が極めて不安定」なために退院できない長期入院患者は 60.9%であった。調査対象者全体の 79.4%が統合失調症とされ、それを参照すると「精神症状が極めて不安定」なために退院できない長期入院統合失調症患者はその中の 48%と推定される。

本調査結果から長期入院統合失調症患者の 80.9%がクロザピンの適応にあらず、88.4%が mECT の適応にあたらないと報告されている。一方、これらの患者は、「精神症状が極めて不安定」で「長期入院」となっている統合失調症患者が多く含まれていることから国際的な分類では TRS となる可能性が高い。クロザピン及び mECT は TRS 患者の症状を改善させることが知られており、もし適応であったとすれば良質かつ適切な医療としてはこれらの治療を提供できる体制を整える必要がある。しかし、本調査においてはクロザピン及び mECT の適応ではないとされた患者が多いことを考えると、適応の判断が困難な患者が多く含まれている可能性及びクロザピンの副作用への懸念が大きい可能性、mECT に関しては麻酔科との連携の困難さがある可能性がある。

ところで、統合失調症患者では服薬コンプライアンスが不良であることが知られており、また再入院率も高いことが知られているが、本調査でも「退院後に服薬中断による再発や症状悪化が懸念される患者」が半数を超えていた。一方で、抗精神病薬の持効性注射薬(8)やクロザピン(3)は服薬アドヒアランスを向上させ、再発再入院予防に効果が高いことが知られている。さらに多剤大量投与されている統合失調症患者の多くに DSP が存在する可能性が高く、この精神病は再発しやすいことが知られているが、近年、クロザピンや適切な DSP 治療により精神病症状も生活機能も著明に改善することが示唆されており、その導入はやはり多くの患者に福音をもたらすものと考えられる。しかし、本調査の対象となった患者の多くはクロザピンや持効性注射薬が使用されておらず、その導入に何らかの困難が存在するとともに DSP の診断が困難である可能性がある。さらに最近、再発早期発見と早期介入により再入院が 60%-90%減少することが報告されており(9,10)、それらを参考にすることも重要と考えられる。

II. 方向性

重度慢性とされる統合失調症患者についてクロザピンまたは mECT、持効性注射薬等による治療の適否を明らかとし、適応患者に対する積極的な使用を推進して、退院を促進していくことが、良質かつ適切な医療として極めて重要である。また地域での生活の質の向上を考えると再入院予防法を確立することが望まれる。

なお、重度慢性統合失調症は様々な要因によって生じている可能性が高いため、ここでは GAF (Global Assessment of Functioning) 評点による精神症状または機能レベルでの評価によって行うこととし、1年以上に亘って GAF 評点が 41 点以上に相当する

状態になったことがない統合失調症患者を重度慢性統合失調症患者とする。また、治療抵抗性統合失調症は重度慢性統合失調症に含まれ、クロザリル添付文書における適応基準（反応性不良の基準または耐溶性の基準）を満たす統合失調症とする。

III. 問題点

- ① クロザピンや mECT を使用できる施設は限られている。
- ② クロザピンでは無顆粒球症という重篤な副作用が 1%強出現する。
- ③ TRS や DSP の診断やクロザピン等の適応の判断が難しい可能性が高い。
- ④ 抗精神病薬の過量投与や再発・再入院を繰り返すことより DSP が形成され、治療抵抗化する可能性が高い。
- ⑤ 外来での服薬中断による再発・再入院の可能性が高い。

IV. 対策

重度慢性統合失調症患者に対して TRS や DSP の診断及びクロザピンや mECT、DSP 治療の適否を判断し、適応者には本人、家族、主治医が安心してそれらの医療を提供できる体制を構築する。また、抗精神病薬のより適切な使用を推進し、再入院予防のための再発早期発見、早期介入の体制を構築する。（表 1）

表1 重度慢性統合失調症治療の問題点と対策

✓ クロザピンやmECTを使用できる施設は限られている。	⇨地域ネットワーク
✓ クロザピンでは無顆粒球症という重篤な副作用が1%強出現する	⇨総合病院との連携
✓ TRSやDSPの診断やクロザピン等の適応の判断が難しい可能性が高い。	⇨SCS review board
✓ 抗精神病薬の過量投与や再発・再入院を繰り返すことよりDSPが形成され、治療抵抗化する可能性が高い。	⇨抗精神病薬の適正使用
✓ 外来での服薬中断による再発・再入院の可能性が高い。	⇨クロザピンやデボ、ITAREPS

① 重度慢性統合失調症地域医療連携

クロザピン、mECT、DSP 治療を用いた治療抵抗性統合失調症患者の入院治療医療機関を地域毎に設け、他の病院やクリニックと地域医療ネットワークを構築して、重度慢性統合失調症の診断や治療方針策定を共同で行い、治療抵抗性統合失調症患者としての治療が必要とされた場合には紹介・受入を行う。なお、以下のクロザピン・サターン・プロジェクト方式を援用する（図 1）。

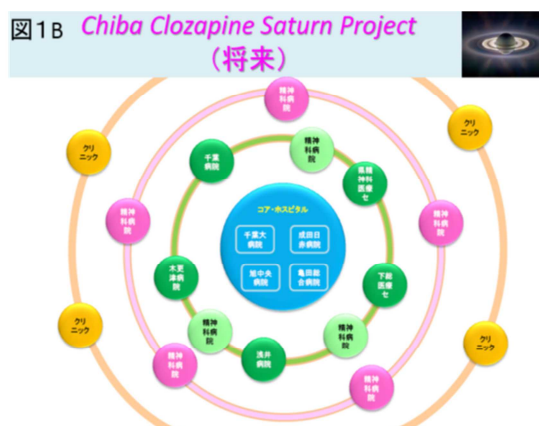
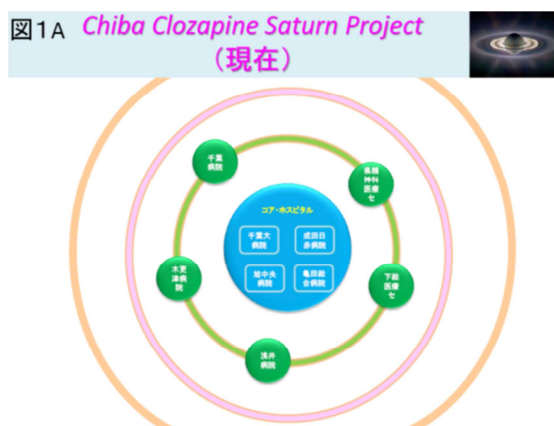


図1 千葉クロザピン・サターン・プロジェクト

図1A 現在、精神科病床を有する複数の総合病院がコア・ホスピタル群（青色）となり、クロザピン使用が可能な単科精神科病院（一次リング・ホスピタル、緑色）においてクロザピン使用時に無顆粒球症など重篤な副作用が出現した場合には、コア・ホスピタルのいずれかが受け入れるという連携体制。なお、このプロジェクトは平成24年にスタートし、平成25年7月末でクロザピン使用患者が全国で1774名程度に対して、千葉県では128例であり、内71例がこのプロジェクト病院により治療されている。

図1B 将来、一次リング・ホスピタル（黄緑色）を増やすとともに、クロザピンが使用できない単科精神科病院（二次リング・ホスピタル、ピンク色）に入院中のクロザピン適応者を一次リング・ホスピタルに転院させてクロザピン投与を行う体制としていく。またクロザピンを外来で利用できるクリニック（オレンジ色）を増やし、クロザピンを試用中に入院が必要となった場合には一次リング・ホスピタルへ入院させ、重篤な副作用が出現したときにはコア・ホスピタルのいずれかの病院へ転院して入院治療を行う。

② 治療抵抗性統合失調症の入院治療

治療抵抗性統合失調症（統合失調感情障害）患者は、幻覚妄想や精神運動興奮、連合弛緩、易刺激性、強い希死念慮、陰性症状などの重篤な精神病症状を呈している可能性が高く、その精神症状に伴う拒絶や暴力行為、解体した行動、自殺企図、無為などがみられ、また重篤な急性・遅発性錐体外路症状などに伴う身体機能の低下がみられる可能性も高い。これらに加えて、治療として用いられるクロザピンや mECT、持効性注射薬等では、重度の流涎や白血球減少、心筋炎、糖尿病、mECT の施術前後の管理などの身体的問題に関する頻回のモニタリングと高度な対応、さらに多剤大量投与されている抗精神病薬の計画的な長期的に亘る調整などやはり高度な対応が求められる。さらに症状及び日常生活機能を評価しながら退院に向けての身体的なりハビリや社会生活機能の向上、退院先の調整など様々な支援を要する。従って、治療抵抗性統合失調症患者には専門的な入院治療を行う施設が必要である。

③ 重度慢性統合失調症治療検討委員会

重度慢性統合失調症の診断や TRS 治療の適応の判断が困難である可能性が高いため、①に提案した地域医療ネットワークを利用して、地域で重度慢性統合失調症治療検討委員会（Severe Chronic Schizophrenia Review Board; SCS Review Board）を設置する

(図2)。このことにより、各病院における TRS や DSP の診断精度を向上させ、より円滑に重度慢性統合失調症の治療が提供できる体制を作る。なお、診断及び治療選択については図3のアルゴリズムを叩き台として提案する。

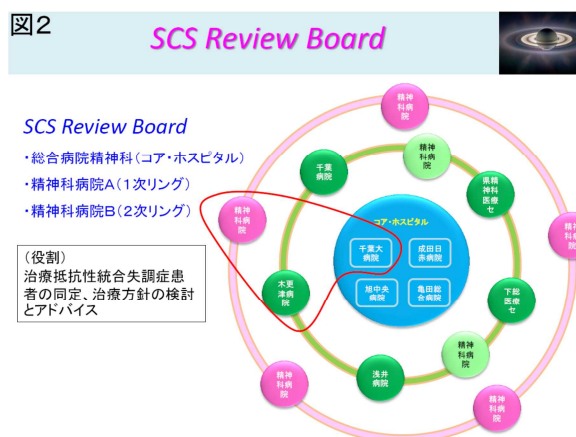


図2 重度慢性統合失調症治療検討委員会(SCS Review Board)の例

クロザピンや mECT が使用可能な治療抵抗性統合失調症入院治療機関と、重度慢性統合失調症の診療を行っているがクロザピンや mECT が使用できない精神科病院から、それぞれ精神科医や看護師で委員を構成し、重度慢性統合失調症患者について診断と治療方針の策定を行う。治療抵抗性と診断された場合には医療機関に転院して治療を行うことが推奨される。

図3 重度慢性統合失調症(統合失調感情障害)治療アルゴリズム

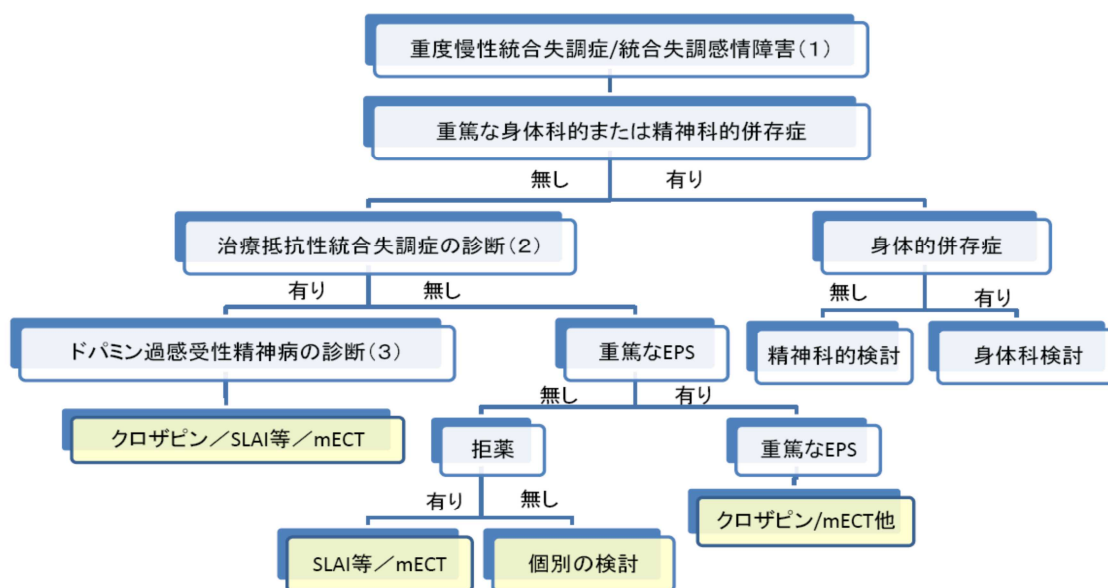


図3 重度慢性統合失調症・統合失調感情障害治療アルゴリズム

- (1) 1年以上に亘って GAF 評点が 41 点以上に相当する状態になったことがない統合失調症患者者を重度慢性統合失調症患者とする。
- (2) クロザリル添付文書の適応基準参照
- (3) Chouinard の診断基準(12)参照

なお、SLAI 等は Second generation antipsychotic long acting injectable drug (第二世代抗精神病薬の持効性注射薬)や長時間消失半減期または徐放性の第二世代抗精神病薬など脳内ドパミン D2 受容体の占拠率を安定して維持できるものを意味する。現時点では、脳内の D2 受容体を

一定の占拠率で安定して遮断できる SGA などが考えられる。mECT は修正型電気痙攣療法。

④ クリニックでのクロザピン使用可能要件の整備

クロザピンにより安定化した患者を地域のクリニックで安心して支援できるように、クリニックにおけるクロザピン使用の要件を早急に整備する。

⑤ 治療効果の乏しい患者への対応

クロザピンや mECT、DSP 治療などを用いた治療の適応外と判断された患者や上記治療によっても改善が乏しい患者に対する地域での手厚いケアシステムを構築する。

⑥ 再入院予防システムの導入

アウトリーチによる再発早期発見及び早期介入の方法として、ITAREPS（#2）の手法を導入する。また、DSP は抗精神病薬の過剰投与により形成される可能性が高いため、急性期や維持期など症状に応じて抗精神病薬の用量を適切に調整して DSP の形成を予防する(3)。

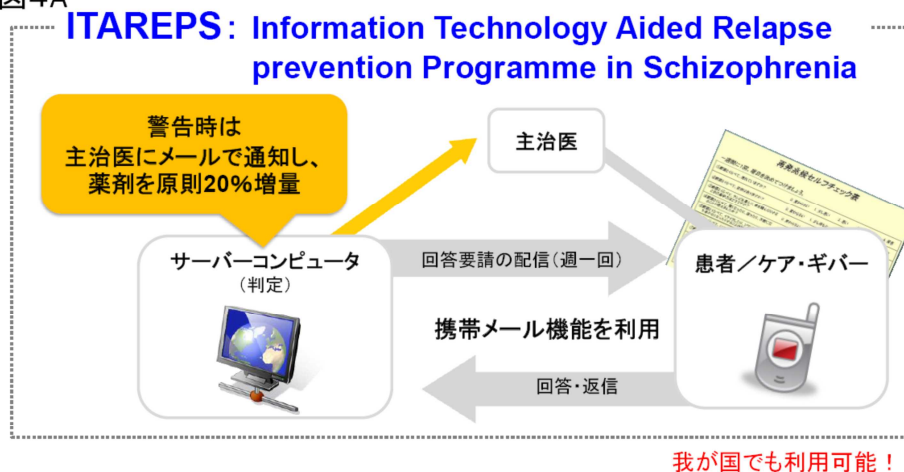
備考

#1) 1618 施設に依頼し 663 施設 (41.4%) から回答を得た調査。認知症を除いた 1 年以上入院している患者から無作為に 10%抽出したものであり、4978 名であった。そのうち統合失調症患者は 3953 名 (79.4%) (または 4001 名)。

#2) チェコで開発された統合失調症の再発早期兆候検出プログラムと早期介入法で、携帯電話のショートメッセージサービスにより 10 項目よりなる再発早期兆候チェックリストを週に 1 回ずつチェックし、もし再発兆候が出た場合には早期介入 (再発兆候出現 24 時間以内から抗精神病薬の服用量を 3 週間または兆候消失まで 20%増量して内服する) するというもので、これによって再入院率 60-90%減少することが報告されている (図 4 A ; 8)。

我々は外来通院中の統合失調症患者を無作為に、訪問看護師が固定電話を用いて週に 1 回、再発早期兆候チェックリストについて質問し、コンピューターで再発早期兆候を判断し、兆候が出現したと判定された時には、予め処方してある頓服薬 (抗精神病薬の定期内服量の約 20%増量相当) の内服を促し、訪問看護を行う群 (ITAREPS 群) と、訪問看護師が同じ質問をして対応は通常通りとする群 (対照群) に分け、1 年間の比較試験を行った。ITAREPS 群は 22 名で対照群は 23 名と予備的研究ではあるが、ITAREPS 群では対照群に比較して約 75%再入院率が改善し、一回の入院も 89 日から 19 日に減少することを見出しました (図 4 B ; 9)。

図 4A



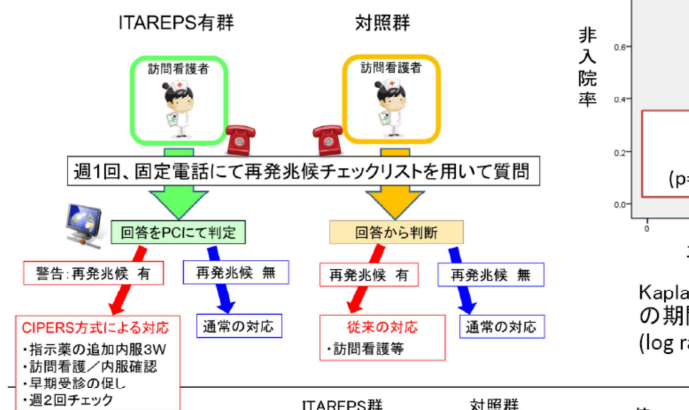
再発を徴候の段階で識別して、
早期の薬物療法を行うことが可能



入院数が約60%減少
(導入前後の各2年間を比較)

図4B

ITAREPS: 無作為化対照試験(1年間)

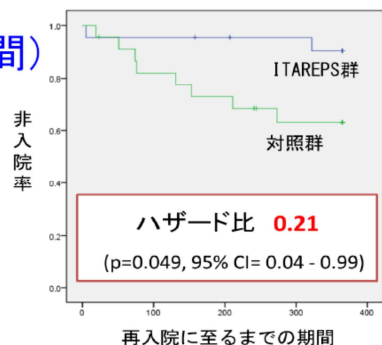


	ITAREPS群 n=22	対照群 n=23	p値
再入院数	2	8	0.071 ^a
合計入院日数	37	710	0.023 ^b
平均入院日数(mean ± SD)	18.5 ± 12.0	88.8 ± 57.0	0.036 ^b
再発数	7	9	0.758 ^a
入院数 / 再発数	2 / 7	8 / 9	0.035 ^a
入院時BPRS上昇得点(mean ± SD)	9.0 ± 1.4	18.3 ± 6.1	0.135 ^c
再発時BPRS上昇得点(mean ± SD)	11.3 ± 5.6	17.2 ± 6.5	0.019 ^c

^aFisher's exact test

^bMann-Whitney U test

^canalysis of covariance



Kaplan-Meier法により、再発までの期間はITAREPS群で有意に長い(log rank=4.53, p=0.033)

再入院率 75%↓
総入院日数 95%↓
一回当たり 79%↓

引用文献

1. Juarez-Reyes MG, et al.. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatr Serv.* 1995 Aug;46(8):801-806.
2. Pompili M, et al.. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res.* 2013;146(1-3):1-9. (Review)
3. Wheeler A, et al. Outcomes for schizophrenia patients with clozapine treatment: how good does it get? *J Psychopharmacol.* 2009;23(8):957-65.
4. Iyo M, et al. Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(3):398-404.
5. Kimura H, et al. Potential treatment strategy of risperidone in long-acting injectable form for schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res.* 2013; 145(1-3):130-1.
6. Kimura H, et al. A prospective comparative study of risperidone long-acting injections for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. (submitted) [厚生労働省科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (代表研究者 清水栄司)「向精神薬の処方や対策に関する実態調査と外部評価システム (臨床評価) に関する研究」(平成 24 年度)]
7. Xiang YT, et al. Antipsychotic polypharmacy in inpatients with schizophrenia in Asia (2001-2009). *Pharmacopsychiatry.* 2012 Jan;45(1):7-12.
8. Agid O, et al. Long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: their role in relapse prevention. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Oct;11(14):2301-17.
9. Španiel F, et al. Effectiveness of the information technology-aided program of relapse prevention in schizophrenia (ITAREPS): a randomized, controlled, double-blind study. *J Psychiatr Pract.* 2012 Jul;18(4):269-80.
10. Komatsu H et al. Effectiveness of Information Technology Aided Relapse Prevention Programme in Schizophrenia excluding the effect of user adherence: A randomized controlled trial. (under revision) [厚生労働省科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (代表研究者 三辺義雄)「統合失調症の再発予防の確立に関する研究」(平成 20-22 年度)]
11. 厚生労働省科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (代表研究者 伊豫雅臣)「精神医療の質的実態把握と最適化に関する総合研究」(平成 19-21 年度)
12. Chouinard G. Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophr Res.* 1991; 5(1):21-33.