

## 薬剤師が担うチーム医療と地域医療の調査とアウトカムの評価研究：

### 2．地域（在宅）医療・かかりつけ薬局推進分担研究

### 3）精神科医療機関と調剤薬局の連携に関する実証的研究

研究分担者 稲垣 中（青山学院大学保健管理センター・副所長 / 国際政治経済学部・教授）

#### 要旨

向精神薬の服用中には過鎮静，錐体外路症状をはじめとした様々な副作用が出現する可能性があるため，主治医である精神科医はこれらを適切にモニタリングして，適切に対処することが望まれるが，さまざまな事情により臨床現場では副作用モニタリングは必ずしもうまくいっていない。本研究では調剤薬局の薬剤師による副作用モニタリングを行って，処方適正化することを企図して，試行的な介入研究を実施した。

対象患者：ひもろぎ心のクリニック，あるいは住吉病院で通院治療を受けていた 20 歳以上 70 歳未満の精神障害を有する患者のうち，両施設の近傍にある茜調剤薬局巣鴨店，萩原薬局，あるいは池川薬局のいずれかで院外処方を受けており，かつ，研究参加に書面での同意が得られた者

方法：研究登録時に 性別， 研究登録時満年齢， 当該調剤薬局の初回利用日， 診断に関する情報が収集された上で，研究終了日に至るまで当該調剤薬局で院外処方を受けるごとに 21 項目から成る自記式副作用評価尺度， 体重測定， 血圧測定， 薬剤師による面接による副作用モニタリングを実施した。モニタリング結果は主治医にフィードバックされ，処方に反映された。結果：対象患者は男性 45 名，女性 25 名の合計 70 名で，平均年齢は 45.1 歳であった。精神科主診断は統合失調症圏が 26 名，気分障害が 38 名，不安障害 5 名，てんかん 1 名であった。平均観察期間は 61.1 日であった。研究登録時と終了時を比較したところ，向精神薬，および身体疾患治療薬の投与剤数，投与量とも著明な変化が見られなかったが，患者，および薬剤師によって報告された副作用はともに若干減少する傾向が認められた。また，研究期間中に 9 回の疑義照会がなされ，そのうち 1 回は医療安全上極めて重要なラモトリギンによる皮膚障害に関する照会であった。

考察：今回の研究によって，調剤薬局の薬剤師による約 2 ヶ月間に呼ぶ副作用モニタリングによって，副作用が全体的に減少するとともに，医師による診察の際に患者が申告し損ねた医療安全上重要な副作用を検出できる可能性が示唆された。

#### 研究協力者氏名 所属研究機関名及び職名

吉尾 隆	東邦大学薬学部・教授
沼尾侑実	東邦大学薬学部・学生（5 年）
渡部芳徳	医療法人社団慈泉会・理事長
土井直人	ひもろぎ心のクリニック・院長
井尻章悟	ひもろぎ心のクリニック臨床 治験研究センター・センター長
比留間 真 由美	ひもろぎ心のクリニック臨床 治験研究センター・センター員
井尻直子	茜調剤薬局巣鴨店・管理薬剤師
萩原 恵美	萩原薬局・管理薬剤師

#### 子

中谷真樹	住吉病院・院長
宇都宮守	住吉病院・薬局長
須田修輔	住吉病院・薬剤師
内藤雅夫	池川薬局・薬局長
遠藤 洋	神経研究所附属晴和病院薬剤 部・主任

#### A．研究目的

厚生労働省により実施された患者調査によると，平成 23 年 10 月のわが国では 238 万人の精神障害者，32.5 万人のアルツハイマー型認知症

患者, 20.9 万人のてんかん患者, 37.9 万人の睡眠障害患者が通院治療を受けており, これらの通院患者の大半が何らかの向精神薬の投与を受けている<sup>1)</sup>。向精神薬を服用していると, 過鎮静, 錐体外路症状をはじめとした様々な副作用がもたらされる可能性があるため, 主治医である精神科医はこれらのモニタリングを行って, 適切に対処することが望まれるが, 現実の臨床現場では副作用モニタリングがうまくいっているとは言い難い。というのも, 第一に通院患者があまりにも多いため, 診察時間を十分確保することが困難なため, 第二に患者側の知識が十分でないために, 副作用を正しく副作用と認識できていないことが多いため, 第三に患者側が医師の多忙さに遠慮してしまって, 副作用について相談しそびれることが多いためではないかと思われる。

このような状況を改善するには, 患者一人一人に対する診察時間を十分に確保し, 患者側の副作用に関する知識を増やすべく啓蒙し, かつ, 患者側に無用の遠慮を強いることなく, 副作用について積極的に相談するように促す施策が求められるが, いずれも短期間で実現することは困難なので, 別の手段によって副作用モニタリングを強化することが望まれる。これらの現状に鑑みて, われわれは主治医ではなくて, 調剤薬局において自記式副作用評価尺度, および薬剤師による face-to-face の面接に基づいて副作用に関する情報を収集し, その情報を精神科医にフィードバックすることによって, 副作用モニタリングを強化することを考案したが, 現段階ではこれらの方策の有用性は臨床現場における検証を受けていない。そこで, 今回われわれは 2ヶ所の精神科医療機関に通院している患者を対象に調剤薬局薬剤師による副作用モニタリングを試行的に実施して, その有用性について検討した。

## B. 研究方法

### 1) 対象患者

医療法人社団慈泉会ひもろぎ心のクリニック (以下, ひもろぎ心のクリニック), あるいは公益財団法人住吉偕成会住吉病院 (以下, 住吉病院) のいずれかで通院治療を受けていた 20 歳以上 70 歳未満の精神障害を有する患者のうち, 両施設の近傍にある茜調剤薬局巣鴨店 (以下, 茜薬局), 萩原薬局, あるいは池川薬局のいずれかで院外処方を受けており, かつ, 本研究への参加に書面による同意が得られた患者を対象とした。

### 2) 方法

研究対象患者は, 研究登録時に背景因子として, 性別, 研究登録時満年齢, 当該調剤薬局の初回利用日, 診断に関する情報が収集され, 研究登録日から研究終了日に至るまで, 当該調剤薬局で院外処方を受けるごとに調剤薬局薬剤師による副作用のモニタリングを受けた。副作用モニタリングは, 21 項目から成る自記式副作用評価尺度 (別紙 1), 体重測定, 血圧測定, 薬剤師による face-to-face の面接より構成され, その結果は UKU<sup>2)</sup>に準拠した形 (別紙 2) で要約された後に, 主治医にフィードバックされ, 処方に反映されることとされた。なお, の自記式評価尺度は菊地ら<sup>3)</sup>が作成した 20 項目から成る自記式評価尺度である antidepressant adverse event scale (antiAS) に皮膚症状に関する 1 項目を追加して 21 項目としたものを採用した。

本研究は, 通常の診療の一環として実施されたため, 基本的に処方内容, 通院間隔は主治医の臨床的判断に基づいて決定され, また, 心理療法をはじめとした薬物以外の治療法についても制限は設けなかった。

本研究は, 研究登録時より少なくとも 2 ヶ月 (8 週) が経過した最初の調剤薬局利用日をもって完了するものとされ, 研究登録時から研究終了時に至る毎回の処方内容に関する情報も

収集された。また、研究終了時に、副作用モニタリングに関する患者満足度に関するアンケート（別紙3）、および医師側の満足度に関するアンケート（別紙4）が行われた。ただし、今回の報告では処方データについては研究登録時と終了時の比較のみとして、患者、および医師の満足度については検討しなかった。

### 3) 解析方法

本研究では、研究登録日から研究終了日に至る期間の疑義照会の回数、および研究登録日から研究終了日に至るまでの向精神薬の投与量の減少幅が主要評価項目、～で収集された副作用関連情報が副次評価項目とされた。向精神薬の投与量を検討する際には、抗精神病薬に関してはクロルプロマジン（CPZ）換算投与量、抗うつ薬に関してはイミプラミン（IMI）換算投与量、抗不安薬・睡眠薬に関してはジアゼパム（DZP）換算投与量<sup>4)</sup>を指標として採用した。

データの解析方法に関しては、本研究が対象患者数の少ない予備的検討であったことを考慮して、統計学的有意差の検定は行わず、通常のクロス集計のみを行った。

### 4) 倫理面への配慮

本研究の実施に際しては、研究実施施設の1つであるひもろぎ心のクリニックに設置された研究倫理審査委員会の承認を受けた。また、研究実施に際して、全ての対象患者より書面による同意を取得した。また、本研究はUMIN000017407として臨床試験登録された。

## C. 結果

### 1) 背景因子（表1）

2015年5月16日から2015年7月9日までの間に75名の患者に書面による同意が取得され、選択基準を逸脱した1名（77歳）を除く74名が本研究の対象とされた。

通院医療機関の内訳はひもろぎ心のクリニッ

クが49名、住吉病院が25名であった。ひもろぎ心のクリニックの通院患者が利用していた調剤薬局の内訳は茜薬局が45名、萩原薬局が4名であり、住吉病院の通院患者は全員が池川薬局で院外処方を受けていた。

これらの74名のうち、茜薬局で院外処方を受けていた4名は患者都合により研究登録時のみの副作用モニタリングとなっていたため、今回の検討対象から除外し、2回以上の副作用モニタリングを完了していた残りの70名を解析対象とした。

これらの70名の副作用モニタリング実施状況は、茜薬局36名、萩原薬局4名、池川薬局21名の合計61名は調査期間（2ヶ月以上）を完了しており、残りの茜薬局5名と池川薬局4名の合計9名は調査期間完了前に副作用モニタリングを終了していた。これら9名のモニタリング終了時期は2週であった者が1名、4週の者が2名、6週の者が3名、7週の者が3名で、6週でモニタリングを終了した2名は入院に伴うもの、残る7名は患者都合によるものであった。

解析対象患者の性別は、男性が45名、女性が25名であった。平均年齢（標準偏差）は45.1（10.7）歳、年齢の中央値（最小～最大）は43.5（27～69）歳であった。精神科主診断は統合失調症圏が26名、双極性障害が29名、うつ病が8名、気分変調性障害が1名、不安障害が5名、てんかんが1名であった。対象患者が研究協力薬局を利用した平均通算期間は6.0（5.6）年、中央値は4.0年（0.0～21.8）であった。

研究登録時を含めた副作用モニタリングの実施回数は、2回の者が8名、3回の者が35名、4回の者が13名、5回の者が7名、6回の者が2名、7回の者が3名、8回の者が1名、9回の者が1名であり、70名でのべ258回となっていた。研究登録から研究終了に至る期間（観察期間）の平均値は61.1（15.0）日、中央値は57（14～120）日であった。

## 2) 処方データ

研究登録時点において、70名全員が向精神薬の投与を受け、1人あたり平均2.73(1.61)種類の向精神薬が投与されていた。長時間作用型注射剤を含めた抗精神病薬は45名に使用されており、CPZに換算した抗精神病薬平均投与量は303(305)mg/日であった。抗うつ薬は26名に使用されており、IMIに換算した抗うつ薬平均投与量は116(82)mg/日であった。抗不安薬は17名に、睡眠薬は19名に使用され、DZPに換算した抗不安薬・睡眠薬の平均投与量は9.9(8.1)mg/日であった。この他に抗パーキンソン薬が8名に、気分安定薬が36名に、46名に身体疾患治療薬が処方されていた。身体疾患治療薬の1人あたり剤数は平均1.46(1.47)種類であった。

一方、研究終了の時点では、睡眠薬の頓服処方のみ受けていた1名を除く69名が向精神薬の投与を受け、1人あたり向精神薬投与剤数は平均2.80(1.63)種類であった。抗精神病薬は46名に使用され、CPZ換算平均投与量は285(294)mg/日であった。抗うつ薬は28名に使用され、IMI換算投与量は120(88)mg/日であった。抗不安薬は18名に、睡眠薬は20名に使用され、DZP換算平均投与量は10.0(7.9)mg/日であった。この他に抗パーキンソン薬が7名に、気分安定薬が37名に、身体疾患治療薬は50名に処方され、1人あたりの身体疾患治療薬投与剤数は平均1.57(1.57)種類であった。

すなわち、研究登録時と研究終了時を比較すると、向精神薬の処方頻度、投与量や身体疾患治療薬の処方頻度に大きな変化は見られなかったことになる。

## 3) 患者報告による副作用

ここでは患者による自記式副作用評価尺度である改訂版 AntiAS においてその存在が確認され、患者本人によって、使用している薬剤と「た

ぶん関係がある」、あるいは「絶対に関係がある」と判断されていた症状を『患者報告に基づく副作用』とみなした。

研究登録時点で患者報告による副作用は53人(61.4%)に見られ、1人あたり平均2.20(標準偏差:2.51, 最小~最大:0~9)種類存在した。研究終了時点では、患者報告による副作用は54人(62.9%)に見られ、平均1.97(2.69, 0~12)種類に減少していた。

## 4) 薬剤師報告による副作用(表2)

ここでは薬剤師による面接により副作用と判断された症状のことを『薬剤師報告による副作用』とみなした。

研究登録時点において、薬剤師報告による副作用が1つ以上存在した者は57名(81.4%)で、1人あたり平均2.93(2.63)種類の副作用が確認された。カテゴリ別にみてゆくと、45名(64.3%)で精神系副作用が、8名(11.4%)で錐体外路系副作用が、42名(60.0%)で自律神経症状が、9名(12.9%)で性機能障害が、18名(24.7%)でその他の副作用が見られた。

一方、研究終了時点では、少なくとも1種類の副作用の存在が確認された者は50名(71.4%)で、1人あたり平均2.00(1.98)種類の副作用が確認され、カテゴリ別にみると35名(50.0%)で精神系副作用が、5名(7.1%)で錐体外路系副作用が、38名(54.3%)で自律神経症状が、4名(5.7%)で性機能障害が、8名(11.4%)でその他の副作用が存在した。カテゴリ別に副作用が2種類以上存在した者を見てゆくと、精神系副作用に関しては登録時点で21名(30.0%)であったのが終了時点では9名(12.9%)に、錐体外路系副作用に関しては8名(11.4%)であったのが5名(7.1%)に、自律神経症状に関しては24名(34.3%)から17名(24.3%)に、その他の副作用に関しては18名(25.7%)から8名(11.4%)に減少していた。性機能障害に関してのみは、副作用が2種類以上存在した者

が0名から1名に増えていたが、1種類以上の性機能障害が存在する者について見てみると、9名(12.9%)から4名(5.7%)に減少していた。

このように、薬剤師報告による副作用を研究登録時と終了時で比較したところ、研究終了時の方が全体に副作用が少なくなる傾向が観察された。

#### 5) 疑義照会

研究期間中、のべ258回の院外処方に対して9名の患者に9回の疑義照会が行われた。これらの内訳は下剤の処方漏れが1件、用法に関する確認が5件、処方日数の記載漏れに関する確認が1件であり、残る3件は投与量に関する照会であった。

投与量に関連する3件の照会はいずれもラモトリギンに関連したもので、いずれも減量、あるいは投与中止となっていた。これらのうちの1件はラモトリギン服用中に皮膚症状が出ていたものの、患者の側では薬剤とは無関係であろうとの認識で、診察時に医師に申告しないままラモトリギンの処方が継続されていたといった、医療安全上、極めて重大なものであったが、薬剤師による面接の際に発見されて主治医にフィードバックされ、即座に投与が中止されたものであった。

#### D. 考察

精神科疾患の薬物治療を行うに際しては、錐体外路症状や過鎮静、代謝系副作用をはじめとした様々な副作用のモニタリングを行って、適切に対処することが好ましい。わが国ではこれまで副作用モニタリングは暗黙のうちに主治医が行うものとみなされてきたが、患者の数があまりにも多く、診察時間を十分確保できない上に、患者側から副作用に関する相談を持ち掛けにくい構造上の問題もあったこともあって、副作用モニタリングの体制は不十分であり、患者

の健康関連 QOL の上でも、医療安全の上でもさまざまな問題を孕んでいたように思われる。本研究はこれらの状況を改善するために患者に対する治療教育にも力を入れている2ヶ所の精神科医療機関の通院患者を対象に、主治医ではなくて、調剤薬局において薬剤師による副作用モニタリングを実施して、その結果を精神科医にフィードバックすることによって、処方内容を適正化して、患者の QOL を改善することを目指して実施された。

本研究では70名の通院患者を対象として、少なくとも8週間におよぶ薬剤師による副作用モニタリングの有用性を検証したが、研究期間中に向精神薬、および身体疾患治療薬の投与剤数、投与量とも著明な変化が見られなかったにも関わらず、患者報告、および薬剤師報告の副作用はともに若干減少する傾向が認められ、また、研究期間中に9回の疑義照会がなされて、そのうち1回は医療安全上極めて重要なラモトリギンによる皮膚障害に関する照会であったといった興味深い結果が得られた。

ラモトリギンとはてんかん、および双極性障害の治療に使用される薬剤であるが、5%以上の頻度で様々な皮膚障害が出現し、それらの中の一部はスティーブン・ジョンソン症候群(SJS)や中毒性表皮壊死融解症(TEN)などといった死に至る危険性を有する重篤な皮膚障害に進展することが問題視されている<sup>4)</sup>。このためにラモトリギンを使用する際には患者にSJSやTENの危険性を警告するとともに、皮膚症状が出現した場合には、理由の如何を問わず、投与を即座に中止することが要求されているが、必ずしもラモトリギンによる皮膚障害のコントロールはうまくいっていない<sup>5)</sup>。その背景には発熱や全身倦怠感などといった全身症状も伴っている場合であればともかく、単に皮膚に何らかの所見が見られるのみなのであれば、あまり深刻に考えることもなく、医師に申告せぬまま診察を終了してしまいがちであることや、医療従

事者が思っているほど服薬指導の内容を記憶しているとは限らないことが関与しているのかもしれない。しばしば、対応は遅れがちとなっている。したがって、今回のように事前に警告を受けていてもなお、医師による診察をすり抜けることは十分に起こりうることであり、今回検討対象となった調剤薬局の薬剤師による副作用モニタリングには一定の合理性があるものと考えられた。

なお、服薬指導の際には患者が服用している薬剤に関連した副作用について説明を受けるわけであるが、一般人にとって、それらの情報を頭の中で整理しておくことは医療従事者が考えるより困難と思われる。今回、副作用モニタリングでは Anti-AS や UKU などといった向精神薬の副作用モニタリングのために作成された尺度を試行的に採用したが、患者にとってはこれらを使用することによって、自分が服用している薬剤の副作用に関する情報を整理できるという点で有用であったかもしれない。

ところで、今回の研究にはさまざまな限界があったように思われる。まず、今回の研究は予備的検討であったので、対象患者は 70 名、平均観察期間も 61.1 日にとどまり、処方変更の余地も比較的小さくならざるを得なかった。このために観察期間中の状態の変化を評価する際の統計学的検出力も小さくならざるを得ず、今回の検討はクロス集計のみとせざるを得なかった。したがって、副作用モニタリングによって副作用はともに若干減少する傾向があり、医師による診察をすり抜けた副作用を検出できるかもしれないという結果が確実と言えるのかを確認するために、より大規模、かつ長期にわたる介入研究を行う方が好ましいと思われる。次に、今回の研究では、診察終了から調剤薬局で薬を受け取るまでの時間を利用して Anti-AS や UKU などといった向精神薬の副作用評価尺度を紙媒体で使用して副作用評価を行ったが、症状項目の構成などにまだ検討の余地があるし、臨床実

地における利便性なども考慮すると、タブレット PC やスマートフォンなどを利用した方が合理的であったかもしれない。3 つ目の問題は、薬剤師による副作用評価のための面接には一定の時間を要するが、利用患者の多い調剤薬局では面接に要する時間が副作用モニタリングを行うにあたっての障壁となるかもしれない。この問題については、診療報酬制度上の配慮を要するであろう。

#### E. 文献

- 1) 厚生労働省: 平成 23 年 (2011) 患者調査の概況。  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/>
- 2) 千葉 茂, 高橋道宏: The UKU side effect rating scale (UKU 副作用評価尺度) 日本語版およびその作成経緯. 臨床精神薬理 8 (12): 1939-1961, 2005.
- 3) Kikuchi T, Suzuki T, Uchida H, et al.: Subjective recognition of adverse events with antidepressant in people with depression: a prospective study. J Affect Disord 135 (1-3): 347-53, 2011.
- 4) 添付文書 抗てんかん薬 ラミクタール®錠小児用 2mg, ラミクタール®錠小児用 5mg, 抗てんかん薬, 双極性障害治療薬 ラミクタール®錠 25mg, ラミクタール®錠 100mg (2015 年 9 月改訂 (第 10 版))  
[https://www.healthsk.jp/content/dam/global/Health/Master/ja\\_JP/products-basic-info/lamictal/lamictal.pdf](https://www.healthsk.jp/content/dam/global/Health/Master/ja_JP/products-basic-info/lamictal/lamictal.pdf)
- 5) 安全性速報 ラミクタール®錠小児用 2mg, 5mg, ラミクタール®錠 25mg, ラミクタール®錠 100mg による重篤な皮膚障害について。  
<https://www.pmda.go.jp/files/000198343.pdf>

#### F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表
  2. 学会発表
- ともになし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

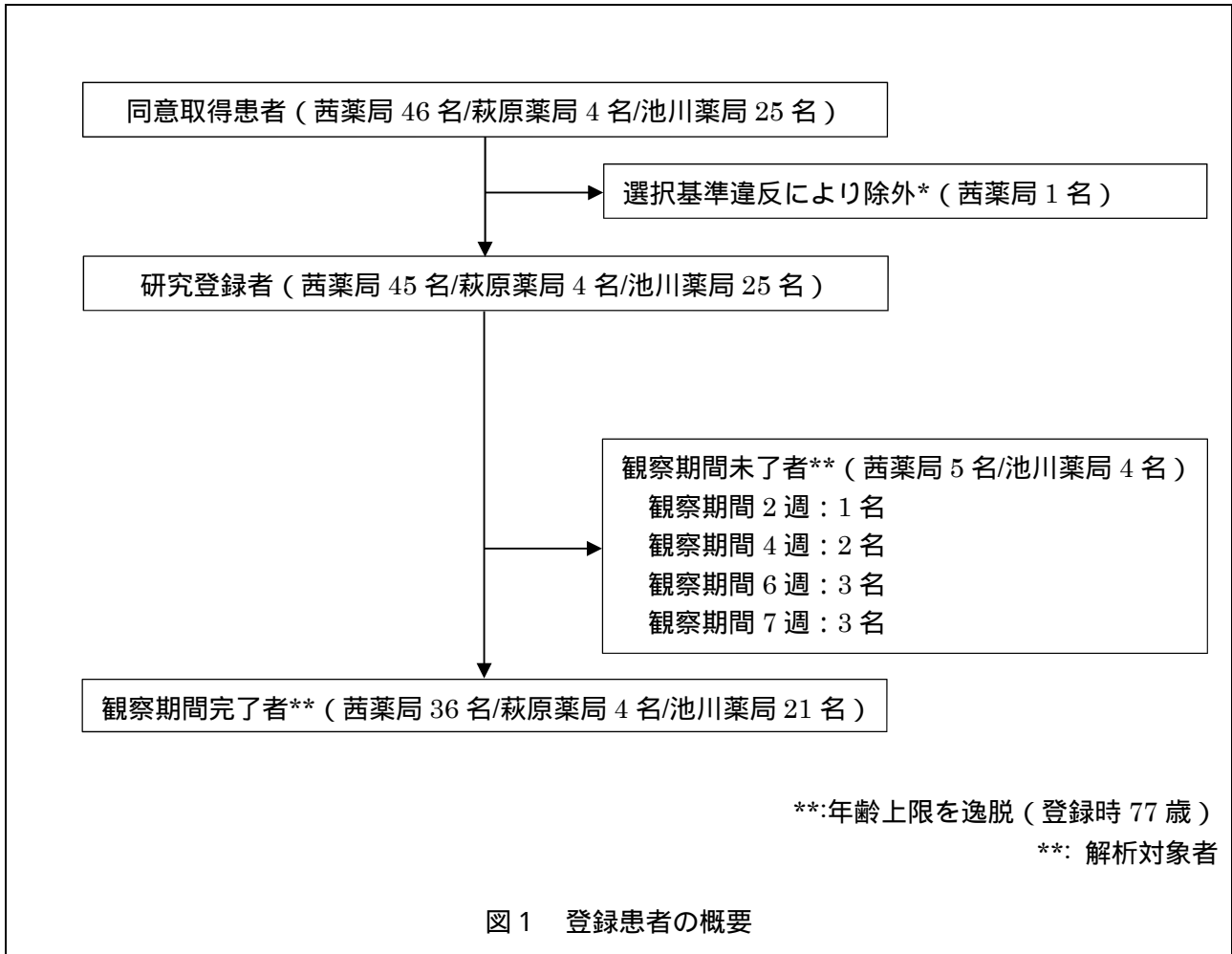


表 1 対象患者の背景因子

性別	
男性	45 (64.3%)
女性	25 (35.7%)
平均年齢 (標準偏差)	
中央値 (最小～最大)	45.1 (10.7)
43.5 (27～69)	
精神科主診断 (ICD-10)	
統合失調症圏 (F2)	26 (37.1%)
気分障害 (F3)	38 (54.3%)
双極性障害 (F30/F31)	29 (41.4%)
大うつ病性障害 (F32/F33)	8 (11.4%)
気分変調性障害 (F34)	1 (1.4%)
不安障害 (F4)	5 (7.1%)
てんかん (G40)	1 (1.4%)
施設	
ひもろぎ心のクリニック	
茜調剤薬局巣鴨店	41 (58.6%)
萩原薬局	4 (5.7%)
住吉病院	
池川薬局	25 (35.7%)
平均薬局利用期間 (年, 標準偏差)	
中央値 (年, 最小～最大)	6.0 (5.6)
4.0 (0～21.8)	
副作用モニタリング実施回数	
2回	8 (11.4%)
3回	35 (50.0%)
4回	13 (18.6%)
5回	7 (10.0%)
6回以上	7 (10.0%)
平均観察期間 (日, 標準偏差)	
中央値 (日, 最小～最大)	61.1 (15.0)
57 (14～120)	



表2 薬剤師報告による副作用の出現頻度

(1) 精神系副作用

副作用	なし	1種類	2種類	3種類	4種類
登録時	25 (35.7%)	24 (34.3%)	12 (17.1%)	7 (10.0%)	2 (2.9%)
終了時	35 (50.0%)	26 (37.1%)	6 (8.6%)	3 (4.2%)	0 (0.0%)

(2) 錐体外路系副作用

副作用	なし	1種類	2種類
登録時	62 (88.6%)	5 (7.1%)	3 (4.3%)
終了時	65 (92.9%)	2 (2.9%)	3 (4.3%)

(3) 自律神経症状

副作用	なし	1種類	2種類	3種類	4種類	5種類	6種類	7種類
登録時	28 (40.0%)	18 (25.7%)	13 (18.6%)	7 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
終了時	32 (45.7%)	21 (30.0%)	7 (10.0%)	5 (5.7%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

(4) 性機能障害

副作用	なし	1種類	2種類
登録時	61 (87.1%)	9 (12.9%)	0 (0.0%)
終了時	66 (94.3%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)

(5) その他の副作用

副作用	なし	1種類	2種類
登録時	52 (74.3%)	16 (22.9%)	2 (2.9%)
終了時	62 (88.6%)	8 (11.4%)	0 (0.0%)