

認知症の人やその家族の視点を重視した
認知症高齢者にやさしい薬物療法のための研究

溝神 文博（国立研究開発法人国立長寿医療研究センター薬剤部・薬剤師）

研究要旨

ポリファーマシーは単に多剤併用という問題でなく、不適切な薬剤投与が問題となる。入院時に用いた問診表をもとに後方視的に調査し、患者・家族が減薬を希望する剤数を明確化することを目的として研究を行った。2020年8月1日から2020年11月30日の期間中に国立長寿医療研究センターに入院開始し、基準を満たした患者を対象とし、薬剤減薬希望群と非希望群において減薬を希望する剤数と患者背景因子を調査した。対象症例は薬剤減薬希望群68例、非希望群245例の計313例であった。多変量解析の結果、家族管理の調整オッズ2.33（95% CI 1.12–4.83, $P = 0.02$ ）、持参薬数の調整オッズ1.23（95% CI 1.12–1.34, $P < 0.01$ ）について有意差を認めた。自己管理のカットオフをROC曲線にて解析した。自己管理のカットオフは6種類（AUC = 0.73, 95% CI 0.64–0.81, $P < 0.01$ ）、家族管理に限定した場合では8種類（AUC = 0.66; 95% CI 0.50–0.82; $P = 0.04$ ）をカットオフとして減薬希望が増えることが明らかとなった。特に家族管理の患者には潜在的に減薬希望がある場合が多く、薬学的な観点をもとに減薬にむけて処方見直しを行う必要がある。

A. 研究目的

ポリファーマシーは単に多剤併用という問題でなく、不適切な薬剤投与が問題となる。多剤併用は有害事象発生率上昇や、再入院の増加、予定外受診の増加、フレイル合併等を認めている。不適切な多剤併用を回避するために医師、薬剤師などのチーム医療の中で定期的に処方内容を見直すことが重要であり、入院中の処方介入だけでなく、退院後も多職種による継続的なアプローチが重要である。しかし、一律的な介入ではなく、疾患などを考慮した処方介入が必要である。国立長寿医療研究センター（以下;当院）では多剤併用患者に対して、多職種で総合的にアプローチを行うポリファーマシーチー

ムによる処方介入が行われており、減薬・処方適正化が図られている。当院薬剤部では、入院時に薬剤管理指導を行うために必要なアレルギー歴、副作用歴、薬剤管理方法、転倒歴、減薬希望の有無等を問診表に基づいて聴取している。処方剤数が3剤以上になると患者が服薬負担を軽減するために内服薬の一包化を希望する報告があるが、その根底にある多剤併用に対して、患者や服薬を介助する家族がどの程度の服薬数から負担に感じ薬剤数を減らす希望を訴えるのか調査した報告はない。今回、我々は入院時に用いた問診表をもとに後方視的に調査し、患者が減薬を希望する薬剤数を明確化することを主目的とする研究を行った。また、副次的

に減薬を希望する場合の薬剤数と背景因子との関連性を調査することで、多剤併用患者へのアプローチに必要な患者群の特定を検討する研究を行った。

B. 研究方法

1. 対象患者

2020年8月1日から2020年11月30日の期間中に当院に入院開始し、入院時に薬剤部で使用している問診表を用いて聴取した患者のうち、2泊3日の短期入院など当院の基準により減薬希望の聴取を行わなかった患者、および減薬希望の有無を聴取できなかった患者を除外した。なお本研究においての持参薬とは、入院前より毎日内服している薬剤と定義した。また、ポリファーマシーは諸外国においては5種類以上との報告が多いが、日本においては診療報酬上の薬剤総合評価調整加算において6種類以上が加算対象となっており本研究においては6種類以上をポリファーマシーと定義した。合剤は1銘柄あたり1種類と算出した。調査項目は、電子カルテより入院時の年齢、性別、副作用歴、アレルギー歴、一般用医薬品・サプリメント、お薬手帳の活用状況、自宅等での薬剤管理方法、かかりつけ薬局の有無、減薬希望、半年間の転倒歴、半年間の予定外受診歴、処方機関数、受診診療科数、入院時の内服薬とした。評価項目は、主要評価項目として、薬剤減薬希望群と非希望群において減薬を希望する剤数を明確化した。副次評価項目として患者背景因子と薬剤減薬希望についての関連、および減薬希望剤数のカットオフを調査した。統計解析について、薬剤減薬希望群と非希望群での各因子単独の比較を次のように行った。連続変数はすべて平均

±標準偏差にて示した。両群間での各因子単独での比較は、性別、副作用歴、アレルギー歴、一般用医薬品・サプリメント、お薬手帳の活用状況、自宅での薬剤管理方法、かかりつけ薬局の有無、薬剤調整希望、半年間の転倒歴、半年間の予定外受診歴、薬効は χ^2 二乗検定を用いた。入院時の年齢、処方機関数、受診診療科数、入院時の内服薬剤数、1日の服用回数はMann-Whitney'U-testを用いた。群間での各因子間の影響を考慮した比較は、ステップワイズ法($P < 0.2$)にて多変量ロジスティック回帰分析を行った。持参薬数と薬剤減薬希望とのカットオフ算出はROC曲線を用いた。いずれの検定も有意水準は5%(両側)とした。統計ソフトは株式会社 社会情報サービスのエクセル統計 Ver.3.20を使用した。

倫理的配慮

本研究は当院倫理委員会の承認を得て、個人情報保護に配慮し行った(当院承認番号:1504)。なお、本研究を遂行するにあたり「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C. 研究結果

対象症例は薬剤減薬希望群68例、非希望群245例の計313例であった。表1に各群の患者背景と基本統計量を示す。薬剤減薬希望群と非希望群の単変量解析において、年

表1 各患者群の患者背景と基本統計量

	薬剤減薬希望群 (n = 68)	非希望群 (n = 245)	P 値
年齢 (歳)	77.4 ± 7.7	76.0 ± 10.4	0.31
性別 (n = 男性)	35 (51.5%)	130 (53.1%)	0.82
副作用歴あり	6 (8.8%)	18 (7.3%)	0.69
アレルギー歴あり	4 (5.9%)	22 (9.0%)	0.42
OTC・健康食品あり	13 (19.1%)	51 (20.8%)	0.62
お薬手帳あり	52 (76.5%)	180 (73.5%)	0.65
自己管理	39 (57.4%)	175 (71.4%)	0.03*
自己+家族補助で管理	5 (7.4%)	8 (3.3%)	0.14
家族管理	19 (27.9%)	28 (11.4%)	<0.01**
施設管理等	5 (7.4%)	34 (13.9%)	0.15
かかりつけ薬局あり	46 (67.6%)	169 (69.0%)	0.85
転倒歴あり(6か月以内)	25 (36.8%)	59 (24.1%)	0.05
予定外受診歴あり(6か月以内)	17 (25.0%)	64 (26.1%)	0.88
処方機関数	1.7 ± 0.8	1.6 ± 0.9	0.34
処方診療科数	2.0 ± 1.0	1.8 ± 1.0	0.17
持参薬数	7.8 ± 3.0	5.5 ± 3.3	<0.01**
1日の服用回数	3.8 ± 2.8	3.1 ± 2.5	<0.01**

性別,副作用歴,アレルギー歴,一般用医薬品・サプリメント,お薬手帳の活用状況,自宅での薬剤管理方法,かかりつけ薬局の有無,薬剤調整希望,半年間の転倒歴,半年間の予定外受診歴,薬効: χ^2 乗検定

入院時の年齢,処方機関数,受診診療科数,入院時の内服薬剤数,1日の服用回数:Mann-Whitney'U-test

*:P < 0.05 **:P < 0.01

年齢 77.4 ± 7.7 vs 76.0 ± 10.4 (P = 0.31),性別 (男性) 35 vs 130 (P = 0.82),副作用歴あり 6 vs 18 (P = 0.69),アレルギー歴あり 4 vs 22 (P = 0.42),OTC・健康食品あり 13 vs 51 (P = 0.62),お薬手帳あり 52 vs 180 (P = 0.65),かかりつけ薬局あり 46 vs 169 (P = 0.85),転倒歴あり(6か月以内)25 vs 59 (P = 0.05),予定外受診歴あり(6か月以内)17 vs 64 (P = 0.88),処方機関数 1.7 ± 0.8 vs 1.6 ± 0.9 (P = 0.34),処方診療科数 2.0 ± 1.0 vs 1.8 ± 1.0 (P = 0.17)と有意差を認めなかった。自己管理 39 vs 17 (P = 0.03),家族管理 19 vs 28 (P < 0.01),持参薬数 7.8 ± 3.0 vs 5.5 ± 3.3 (P < 0.01),1日の服用回数 3.8 ± 2.8 vs 3.1 ± 2.5 (P < 0.01)において有意差を認めた。

次に,それぞれの因子についてステップワイズ法(P < 0.2)にて多変量ロジスティック回帰分析を行った結果を表2に示す。多変量解析の結果,解析に組み入れられた因子は家族管理 調整オッズ 2.33(95% CI 1.12-4.83, P = 0.02),持参薬数 調整オッズ 1.23(95% CI 1.12-1.34, P < 0.01)につ

いて有意差を認めた。

項目名	調整オッズ	95%信頼区間		P 値
		下限値	上限値	
家族管理	2.33	1.12	4.83	0.02*
持参薬数	1.23	1.12	1.34	<0.01**

ステップワイズ法(P < 0.2)
*:P < 0.05 **:P < 0.01

次に,薬剤調整希望と持参薬数においてカットオフをROC解析にて求めた。での評価を図1に,家族管理を行っている症例に限定して行ったものを図2にそれぞれ示す。自己管理では6種類(AUC = 0.73; 95% CI, 0.64-0.81; P < 0.01),家族管理に限定した場合では8種類(AUC = 0.66; 95% CI 0.50-0.82; P = 0.04)がそれぞれカットオフとなった。

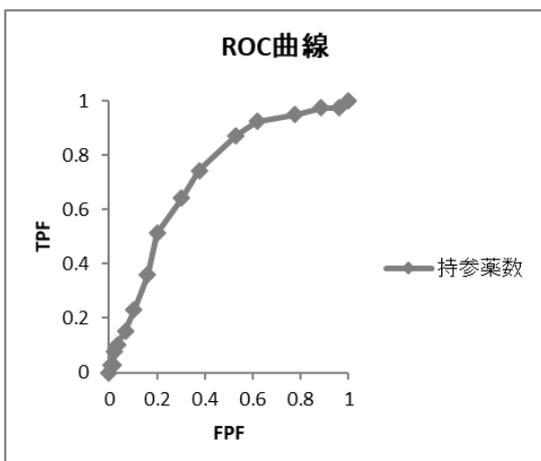


図1 減薬希望と薬剤数の ROC 曲線（自己管理）

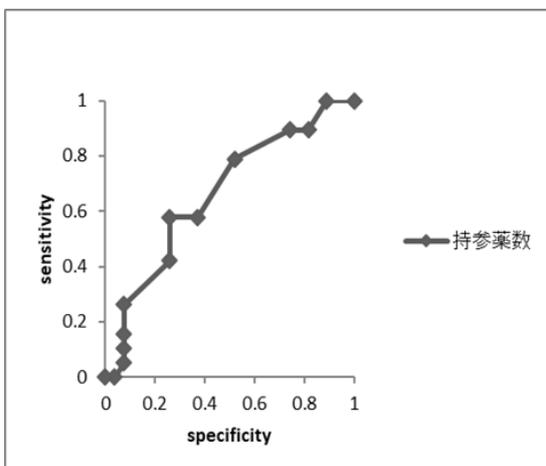


図2 減薬希望と薬剤数の ROC 曲線（家族管理のみ）

D. 考察

本研究において持参薬数が1種類増える毎に1.23倍減薬希望が増えること、特に自己管理においては6種類をカットオフ、家族管理では8種類をカットオフとして減薬希望が増えることが明らかとなった。高齢者においては服用薬の種類が増える程、薬物関連問題が起きることが報告されており、3種類以上で要支援率が増加、3.5種類以上で認知機能が低下、4.5種類以上で死亡リスクが上昇、6種類以上で要介護率が増

加、6.5剤以上でフレイルのリスクが上昇すると報告されている。多種類の服薬は様々なリスクを引き起こすことがわかっており、処方介入する一つの目安となっているが、6種類以上の患者においては医療者側からのリスク軽減メリットだけでなく、患者側からのニーズも高くなる傾向が明らかとなり、介入するか否かのスクリーニングにおいて一指標として有用であると考えられる。

自宅等で介護を行う患者家族において、鈴木らは約70%の介護者が服薬準備に負担を感じ、服薬管理と服薬介助の程度が服薬介助の負担感に有意に影響を与え、さらに服薬遵守の使命感がより負担を助長している可能性があるとして報告している。本研究においても、薬剤管理が家族の場合、2.33倍減薬を希望する結果となった。また、家族が管理する薬剤が8種類をカットオフとして減薬希望が増加する結果となった。経口与薬の実施・確認の負担度は体位変換や衣類の着脱介助と同程度であると報告されており、介護において服薬困難時の対応や薬の種類が多いときに負担感がより増大すると報告されており、今回の結果は既報を支持している。

しかし、当院では薬剤総合評価調整加算の算定にあたり、ガイドラインに基づいて患者個々の状態から不適切な処方を検討するが、一日の服薬回数が多いほど、薬剤が正しく服用されにくくなるとの報告や服薬回数が少ないほど服薬介護者が管理しやすいとの理由から、まず服薬回数を減らす方針で改善を試みる傾向にある。しかし、本研究において減薬希望と1日の服用回数の間には単変量解析時は有意に差があったが、多変量解析時では有意な差はなく、1日の服用

回数は減薬希望に影響しているとは言えない結果となった。この要因として患者本人は服薬回数が多いほど負担感が増すことは容易に想像できるが、服薬介助者においては、一包化などにより軽減される服薬準備に対する負担度合よりも口の中に薬剤を入れる、飲み込みを確認するなどの行為に対しより負担度合が増加する傾向があり1剤毎の与薬に対しより負担感を感じている可能性が示唆された。今回の結果は既報からみても妥当と思われ、家族が服薬介助している患者においてはより積極的に減薬希望について確認し介入していく必要があると考える。

E. 結論

本研究よりポリファーマシーの患者では、6種類以上の薬剤を服用している患者や、特に8種類以上の薬剤を服薬介護をされる患者には潜在的に減薬希望がある場合が多く、薬学的な観点をもとに減薬にむけて処方見直しを行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Farhad Pazan, Yana Gercke, Christel Weiss, Martin Wehling, FORTA Raters(Hiroshi Akazawa, Taro Kojima, Ryota Kumaki, Masahiro Akishita, Yasushi Takeya, Yoshiyuki Ohno, Takashi Yamanaka, Koichi Kozaki, Yusuke Suzuki, Katsuyoshi Mizukami, Fumihito Mizokami, Yoshiyuki Ikeda, Atsuya Shimizu) c The JAPAN-FORTA (Fit fOR The Aged) list: Consensus validation of a clinical tool to

improve drug therapy in older adults. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2020, 104217.

2. Masanori Nakanishi, Tomohiro Mizuno, Fumihito Mizokami, Takenao Koseki, Kazuo Takahashi, Naotake Tsuboi, Michael Katz, Jeannie K Lee and Shigeki Yamada, Impact of pharmacist intervention for blood pressure control in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized clinical trials Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2020 in press.
3. Kojima T., Mizokami F., Akishita M. Geriatric management of older patients with multimorbidity. Geriatrics & Gerontology International. 2020 in press.
4. 有原 大貴、間瀬広樹、加賀谷尚史、溝神文博、秋山哲平 高齢者へのナファモスタットメシル酸塩の投与による高カリウム血症発現リスク 医療薬学 46(10): 561-566, 2020.
5. 早川 裕二、溝神 文博、鈴木 亮平、間瀬 広樹、平野 隆司 高齢者におけるポリファーマシーと関連する処方背景の後ろ向き多施設共同研究 日本老年薬学雑誌 2020年 3(2), 35-40.
6. 溝神 文博、磯貝 善蔵 薬剤誘発性褥瘡の全国調査～薬物投与が褥瘡発生に与える影響に関する意識調査～ 日本褥瘡学会機関誌 22(4), 385-390, 2020
7. 吉富淳, 春田純一, 鈴木裕介, 林祐一, 溝神文博, 中村真潮, & 小池春樹. (2020). 専門医部会 支部セミナーか

- ら 第 28 回東海支部教育セミナーまとめ (企画: 専門医部会) 高齢者の薬物療法. 日本内科学会雑誌, 109(10), 2206-2214.
8. 木ノ下智康, 長谷川章, 溝神文博 認知機能障害を有する患者の服薬管理に影響する因子の探索 日本老年薬学雑誌 2020 年 3 巻 3 号 p. 41-47
 9. 池田武史, 亀谷由隆, 水野智博, & 溝神文博. (2020). ポリファーマシーによる薬物有害事象 (低血圧症) の発生を予測する規則分類器の評価. In 人工知能学会全国大会論文集 第 34 回全国大会 (2020) (pp. 2E1GS1304-2E1GS1304). 一般社団法人 人工知能学会.
2. 学会発表
 1. 溝神文博 高齢者の医薬品適正使用の推進～高齢者の特性に則したポリファーマシー解消に向けて～(分科会 7) 第 53 回日本薬剤師会学術大会 2020/10/10
 2. 溝神文博 ポリファーマシー対策の課題と今後の展望 第 30 回日本医療薬学会年会 2020/10/25
 3. 溝神 文博、藪 武志、永久 晴弘、長井 昭彦 薬効分類番号による多剤投与抽出法 (MAP 法) を用いたレセプトデータ上の不適切処方検出に関する研究 第 4 回日本老年薬学会学術大会 2020.6.26
 4. 溝神文博、松井康素、佐竹昭介、千田一嘉、渡邊 剛、竹村真里枝、飯田 浩貴、小林 真一郎、原田 敦、山本 有厳、荒井秀典 ロコモフレイル外来受診者におけるサルコペニアと薬物投与の影響に関する考察 第 6 2 回日本老年医学会学術集会 2020.8.4
 5. 溝神文博 ポリファーマシーに対する多職種協働による患者中心の処方適正化 「高齢者の医薬品適正使用の指針の活用～多職種連携・CGA などを利用した総合評価～」 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会 2020.12.03
 6. 長谷川 章、木下 智康、溝神 文博、櫻井 孝、小林 智晴 認知機能障害を有する患者への服薬管理に影響する因子の探索 第 4 回日本老年薬学会学術大会 2020.6.26
 7. 池田 武史、亀谷 由隆、水野 智博、溝神 文博 ポリファーマシーによる薬物有害事象 (低血圧症) の発生を予測する規則分類器の評価 2020 年度人工知能学会全国大会 (第 3 4 回) 2020.6.9
 8. 溝神文博 『薬剤誘発性褥瘡を深める』薬剤誘発性褥瘡の現状と留意点 第 3 回皮膚褥瘡外用薬学会 2021.2.14
- 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 : なし