

厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業）
分担研究報告書

てんかんの地域診療連携体制推進のためのてんかん診療拠点病院運用ガイドラインに関する研究

服薬情報提供依頼書を用いたてんかん患者の服薬行動評価に関する研究

研究分担者：浦 裕之 湘南医療大学 臨床医学研究所 研究員

研究協力者：太組 一郎 聖マリアンナ医科大学 医学部 准教授

研究協力者：石丸 貴子 聖マリアンナ医科大学病院 てんかんセンター

研究要旨

てんかん拠点病院において良質な薬物療法を提供する上で、服薬アドヒアランス対策は極めて重要である。てんかん拠点病院と保険薬局間の連携（病診薬連携）はてんかん患者の服薬アドヒアランス対策において有用となり得るが、その効果については検討されていない。そこで令和元年度に実施した予備調査結果に基づき、令和2年度はてんかん拠点病院を受診するてんかん患者を対象として服薬情報提供依頼書を用いた病診薬連携の効果について検討した。服薬情報提供書の返信率は86.0%と極めて高かった。服薬情報提供書に基づく服薬遵守状況（MPR）はほとんどの症例で95%を超えており、てんかん拠点病院におけるてんかん患者の服薬アドヒアランスが極めて良好に保たれている現状が示された。また、服薬情報提供書における薬剤師所見には副作用情報や自己判断による服薬時間の変更、使用禁忌薬の情報など、てんかん薬物療法の適正化に向けて有用な情報が散見された。今後、てんかん拠点病院が病診薬連携を進める上で、服薬情報提供依頼書は有用な手段の一つとなり得る。

A. 研究目的

てんかんの薬物療法の治療効果を最大化する上で、服薬アドヒアランス対策は極めて重要である。てんかん患者の服薬アドヒアランスには薬局の利用のしやすさが影響を及ぼすことが示されている。我が国では、病院と保険薬局間でお薬手帳や服薬情報提供書などを活用した連携体制とその有用性が慢性腎不全患者やがん患者などで報告されている。てんかん患者においても病院と保険薬局間の連携（病診薬連携）によりてんかん患者の服薬行動がより詳細に検討可能となるため、服薬アドヒアランス対策において有用となり得るが、てんかん患者における病診薬連携の効果について検討した研究報告はない。

本研究では、てんかん患者の院外処方せんを応需する保険薬局に服薬情報の提供を依頼し、得られた服薬情報提供書からてんかん患者の服薬行動を評価した。また、てんかん患者の服薬アドヒアランス対策として服薬情報依頼書を用いた病診薬連携の有用性を検討し、てんかん拠点病院における効果的な運用方法について検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象患者

(1) 選択基準

聖マリアンナ医科大学病院てんかんセンターを受診しているてんかん患者で以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

①同意取得時において年齢が20歳以上のてんかん患者

②本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

③外来患者

(2) 除外基準

以下のいずれかに抵触する患者は本研究に組み入れないこととした。

①中等度以上の認知症と診断された患者

②その他、研究責任医師が研究対象者として不適当と判断した患者

(3) 中止基準

以下に該当する場合は試験対象者の試験参加を中止する。

- ①被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ②登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- ③その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

2. 実施期間

2021年1月28日から2021年3月31日（登録締切：2021年3月28日）

3. 方法

(1) アンケート調査

研究対象患者に対し外来受診時に説明文書を配布し、研究参加の自由、意義、利用目的、利用方法、調査項目、個人情報保護の保護、回収後の取扱い、問い合わせ先等を研究実施責任者より文書にて説明し同意を得たのちに質問票の回答を得た。回収は研究実施責任者が外来で直接回収を行った。

(2) 服薬情報提供書

同意を得た試験対象者に服薬状況提供依頼書（**図1**）を配布し、調剤薬局への持参を依頼する。抗てんかん薬の服薬状況とその妥当性について薬剤師と確認したのち、調剤薬局からFAXにより服薬情報提供書を受信することとした。

4. 観察および検査項目

(1) 患者背景

年齢、性別、学歴、婚姻状況、同居の有無、罹病期間、てんかん分類、てんかん外科の有無、抗てんかん薬の種類、副作用歴、併用薬、既往歴、合併症。

(2) 主観的服薬状況の確認（質問票）

発作頻度への考え方、発作頻度、副作用への考え方、現在服用中の抗てんかん薬による副作用の有無、副作用歴、服薬状況と抗てんかん薬への考え方。なお、服薬状況と抗てんかん薬への考え方については上野らの質問票を用いた（Ueno et al, 2018）。

(3) 客観的服薬状況の確認（服薬情報提供書）（**図1**）

おくすり手帳持参の有無、一包化の有無、現在服用中の薬剤数、抗てんかん薬の服用時間別の服薬遵守率、残薬の有無、残薬がある場合の理由、

薬の管理状況、主たる薬の管理者、薬学的所見と薬学的提案事項。

（倫理面への配慮）

本研究は、聖マリアンナ医科大学（承認番号：第5087号）および湘南医療大学（承認番号：医大研倫第20-006号）の倫理委員会における審査、承認をそれぞれ得て行った。

聖マリアンナ医科大学病院てんかんセンター
（担当：石丸 貴子）

保険薬局一てんかんセンター

服薬情報提供依頼書 兼 情報提供書

- 保険薬局の方へ
- ・現在、抗てんかん薬の服薬アドヒアランスに関する研究を実施しています。対象患者様の服薬状況に関する情報提供をお願い致します。
 - ・このFAXによる情報伝達で疑義照会はできません。ご注意ください。
 - ・緊急性のある問い合わせや疑義照会は直接処方医へお問い合わせください。

（処方医からのコメント）

服薬状況の確認と薬学的提案をお願いします。

患者名	保険薬局の名称・住所		
生年月日： 年 月 日	性別：男・女		
担当薬剤師： （かかりつけ薬剤師：□該当 □非該当）	TEL： _____ FAX： _____		

処方医氏名 _____ 医師 報告日： _____年 _____月 _____日

■報告事項

1. おくすり手帳の持参 なし あり
2. 処方薬の一包化 なし あり
3. 現在服用中の薬剤数： _____種類（複数規格は1種類としてカウント）
4. 抗てんかん薬の服用時間別の服薬遵守率
※全て正しく飲んでいる場合を100%、全く飲んでいない場合を0%としてください。
※服薬がない場合は×印をつけてください。
【朝】 _____% 【昼】 _____% 【夕】 _____% 【寝る前】 _____%
5. 残薬 なし あり（残薬日数： _____日分程度）
→ 残薬がある場合、残薬が生じた理由： _____
6. 薬の管理状況 良好 不良（理由： _____）
7. 主たる薬の管理者 患者本人 家族 その他（ _____）

■薬剤師所見および薬学的提案事項

図1 服薬情報提供依頼書

C. 研究結果

研究参加の同意が得られた50名のてんかん患者について解析を行った。

(1) 患者背景

患者背景を表1に示す。平均年齢は40.5歳（幅：21-78歳）で、罹病期間は平均17.3年（幅：1-53年）であった。独居が6名（12.0%）で44名（88.0%）は同居人がいるとの回答を得た。また、合併症の数は平均0.72（幅：0-11）であった。

対象患者が服用している抗てんかん薬の種類（**図2**）はレベチラセタム（LEV）がもっとも多く、28名（56.0%）の患者に対して使用されていた。また、ラコサミド（LCM）やペランパネル

(PER) といった新規抗てんかん薬も上位を占めていた。

てんかん拠点病院で把握している患者の服用薬剤について表 2 に示す。抗てんかん薬服用数は平均 2.5 剤（幅：1-5 剤）で、抗てんかん薬以外の併用薬剤数は平均 0.86 剤（幅：0-13 剤）であった。また、現在服用している薬剤は平均 3.3 剤（幅：1-17 剤）であり、6 剤以上服用している患者は 4 名（8.0%）であった。

	平均	幅
年齢(歳)	40.5	21-78
罹病期間(年)	17.3	1-53
合併症の数	0.72	0-11
	n	%
性別		
男性	26	52.0%
女性	24	48.0%
婚姻状況		
独身	26	52.0%
既婚	22	44.0%
離婚	1	2.0%
別居	0	0.0%
死別	1	2.0%
同居の有無		
なし	6	12.0%
あり	44	88.0%
てんかん分類		
特発性部分てんかん	16	32.0%
特発性全般てんかん	5	10.0%
症候性部分てんかん	9	18.0%
症候性全般てんかん	9	18.0%
未分類	20	40.0%
てんかん外科の有無		
あり	12	24.0%
なし	38	76.0%

表 1 対象患者 (n=50) の患者背景

(2) 主観的服薬状況の確認 (質問票)

質問票で得られた主観的服薬状況について表 3 に示す。発作頻度については 80.0%、副作用についても 86.0% の患者がおおむね満足していると回答した。現在の副作用発現状況では、眠気ももっとも多く、半数以上の患者で発現していた。また、イライラするといった精神症状も 24% の患者で発現していた。服薬遵守状況に関する項目では、

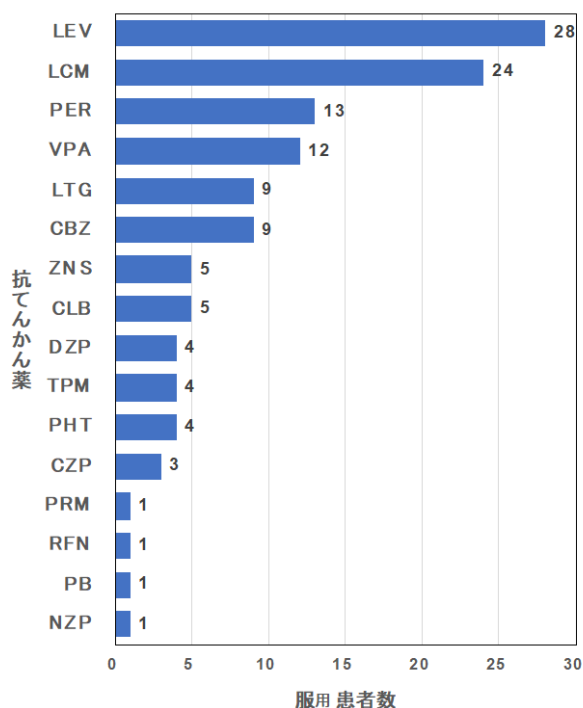


図 2 現在服用している抗てんかん薬

(CBZ：カルバマゼピン、CLB：クロバザム、CZP：クロナゼパム、DZP：ジアゼパム、LCM：ラコサミド、LEV：レベチラセタム、LTG：ラモトリギン、NZP：ニトラゼパム、PB：フェノバルビタール、PER：ペランパネル、PHT：フェニトイン、PRM：プリミドン、RFN：ルフィナミド、TPM：トピラマート、VPA：バルプロ酸ナトリウム、ZNS：ゾニサミド)

「薬を指示された回数・回数通りに使用している (質問 1) に対して「いつも/とてもあてはまる」と回答した患者の割合は 84.0% であったが、「薬を指示された時間通りに使用している (質問 2)」に対して「いつも/とてもあてはまる」と回答した患者の割合は 64.0% にとどまった。また「薬を自分だけの判断でやめることがある (質問 3)」と回答した患者はほとんどいなかった。医療従事者との関係性に関する質問 (質問 4-6) では、おおむね良好であると回答していた。「自分の使用している薬の効果や副作用について知っている (質問 7)」については 70.0%、「薬の副作用・アレルギー症状、いつもと違う症状について

	n	%
抗てんかん薬服用数		
1	10	20.0%
2	18	36.0%
3	13	26.0%
4	7	14.0%
5	2	4.0%
平均	2.5剤	(幅：1-5剤)
抗てんかん薬以外の併用薬剤数		
0	29	58.0%
1	12	24.0%
2	6	12.0%
3	2	4.0%
4	0	0.0%
5	0	0.0%
6≤	1	2.0%
平均	0.86剤	(幅：0-13剤)
現在使用中の薬剤数		
1	6	12.0%
2	13	26.0%
3	15	30.0%
4	6	12.0%
5	6	12.0%
6≤	4	8.0%
平均	3.3剤	(幅：1-17剤)

表2 てんかん拠点病院で把握している服用薬剤

報告している(質問8)については86.0%の患者が「いつも/とてもあてはまる」あるいは「だいたいあてはまる」と回答していたが、自分の薬に必要な情報を探したり利用したりしている(質問9)に対して同様の回答をした患者の割合は36.0%にとどまった。

「薬の必要性について納得している(質問10)」「薬の使用は食事、歯磨きのように自分の生活習慣の一部になっている(質問11)」に対しては9割以上の患者が「いつも/とてもあてはまる」あるいは「だいたいあてはまる」と回答していた。また、「毎日薬を飲み続けなければならないことについてイライラすることがある(質問12)」に対して「いつも/とてもあてはまる」あるいは「だいたいあてはまる」と回答した患者の割合は20.0%であった。

	n	%
発作頻度(有効性)に対する考え方		
とても満足している	19	38.0%
だいたい満足している	21	42.0%
あまり満足していない	8	16.0%
ほとんど満足していない	2	4.0%
発作頻度(有効性)		
月1回未満	30	60.0%
週1回未満	8	16.0%
1日1回未満	7	14.0%
毎日	5	10.0%
副作用に対する考え方		
とても満足している	15	30.0%
だいたい満足している	28	56.0%
あまり満足していない	6	12.0%
ほとんど満足していない	1	2.0%
現在の副作用発現状況		
眩気	29	58.0%
めまい・ふらつき	13	26.0%
だるさ(倦怠感)	11	22.0%
イライラ	12	24.0%
食欲がない	2	4.0%
その他	8	16.0%
副作用歴		
眩気	36	72.0%
めまい・ふらつき	20	40.0%
だるさ(倦怠感)	23	46.0%
イライラ	13	26.0%
食欲がない	5	10.0%
その他	11	22.0%

(1) 服薬遵守状況

- 質問1. この3週間、薬を1日に指示された回数・回数通りに使用している
- 質問2. この3週間、薬を指示された時間通りに使用している
- 質問3. 薬を自分だけの判断でやめることがある

(2) 医療従事者との関係性

- 質問4. 薬について、医師などの医療従事者に自分の質問を気兼ねなくしている
- 質問5. 薬の好みについて、医師などの医療従事者と共有できている
- 質問6. 薬について、医師などの医療従事者と自分のこれまでの治療経過を共有できている

(3) 薬の情報を活用することに対する意欲

- 質問7. 自分の使用している薬の効果や副作用について知っている
- 質問8. 薬の副作用・アレルギー・症状、いつもと違う症状について報告している
- 質問9. 自分の薬に必要な情報を探したり利用したりしている

(4) 服薬に対する受容性

- 質問10. 薬の必要性について納得している
- 質問11. 薬の使用は食事、歯磨きのように自分の生活習慣の一部になっている
- 質問12. 毎日薬を飲み続けなければならないことについてイライラすることがある。

	いつも/とてもあてはまる	だいたいあてはまる	どちらとも言えない	あまりあてはまらない	ほとんどあてはまらない
質問1	42	8	0	0	0
質問2	32	17	1	0	0
質問3	0	1	0	5	44
質問4	26	12	6	3	3
質問5	21	11	13	1	4
質問6	28	15	5	1	1
質問7	18	17	9	4	2
質問8	26	17	3	2	2
質問9	11	7	15	6	11
質問10	35	12	1	0	2
質問11	39	8	1	1	1
質問12	5	5	8	9	23

表3 主観的服薬状況の確認(質問票)

(3) 客観的服薬状況の確認(服薬情報提供書)

服薬情報依頼書に対する服薬情報提供書の返信率は86.0%(43件)であった。なお、以下n数で表記がない場合には返信のあった43件に対する割合で示す。情報提供者の内訳は、かかりつけ薬剤師が4.7%(2件)、かかりつけ薬剤師以外

が 90.7%、不明が 4.7%であった。情報提供のあった薬局は、門前薬局（てんかん拠点病院から半径 200m 圏内と定義）が 44.2%（19 件）、門前ではない一般薬局が 55.8%（24 件）であった。おくすり手帳の持参率は 95.3%（41 件）だった。また処方薬の一包化が行われていた割合は 14.0%（6 件）であった。薬局が把握している対象患者の服用薬剤数は 1 剤が 14.0%（6 件）、2 剤が 25.6%（11 件）、3 剤が 30.2%（13 件）、4 剤および 5 剤がそれぞれ 9.3%（4 件）、6 剤以上が 11.6%（5 件）であった。

服薬遵守率（MPR）の評価では、朝服用する薬剤（n=41）については MPR=100%が 87.8%（36 件）、95%≤MPR<100%が 9.8%（4 件）、MPR<95%が 2.4%（1 件）であった。以下、昼服用する薬剤（n=6）は MPR=100%が 83.3%（5 件）、95%≤MPR<100%が 16.7%（1 件）、夕服用する薬剤（n=32）では MPR=100%が 90.6%（29 件）、95%≤MPR<100%が 6.3%（2 件）、MPR<95%が 3.1%（1 件）、眠前に服用する薬剤（n=15）では MPR=100%が 80.0%（12 件）、95%≤MPR<100%が 20.0%（3 件）であると評価された。

残薬報告があったのは 60.5%（26 件）であり、残薬の理由としては「緊急時の予備」および「受診間隔と処方日数の差異」がそれぞれ 26.9%（7 件）でもっとも多く、以下「飲み忘れ」が 15.4%（4 件）、「薬剤変更に伴う残薬」および「その他」がそれぞれ 11.5%（3 件）、「不明」が 7.7%（2 件）であった。残薬日数は 1-6 日分が 26.9%（7 件）、7-13 日分が 34.6%（9 件）、14-20 日分が 19.2%（5 件）、21 日分以上が 7.7%（2 件）であった。

薬剤の管理状況については、良好と回答したのが 97.7%（42 件）で不良は 2.3%（1 件）のみだった。また、薬剤の管理者は患者本人が 88.4%（38 件）、患者家族が 11.6%（5 件）であった。服薬情報提供書による処方提案は 4.7%（2 件）あり、一包化の提案とバルプロ酸（VPA）徐放性製剤の服用回数変更の提案であった。また、残薬や服薬アドヒアランス以外の特記事項は 46.5%（20 件）あり、自己判断による服薬時間の変更に関する報告や服用間違いによる過量服用の経験、副作用報告であった。また、うち 1 件はすでに他院で処方されている使用禁忌薬（ケトチフェン）に関する情報提供が含まれていた。

D. 考察

本研究における対象患者の抗てんかん薬使用薬剤数は平均 2.5 剤であったのに対し、抗てんかん薬以外の併用薬剤数が 0.86 剤と少なく、併用薬剤数が 6 剤を超える患者は主治医および調剤薬局が把握できる範囲で共に 1 割程度であった（表 2）。これは、今回の対象患者の平均年齢が 40.5 歳であり比較的若年のてんかん患者が多く含まれていたこと、また、合併症のある患者の割合が少なかったことが反映されているものと思われる。しかし、近年脳血管障害などを契機とする高齢発症てんかん患者数が増加しており、今後てんかん患者の多剤併用例とそれに伴う服薬アドヒアランス対策が問題となる可能性が高い。

保険薬局薬剤師の評価による服薬遵守率は、概ね MPR≥95%に保たれており、てんかん拠点病院を受診するてんかん患者の服薬アドヒアランスが極めて良好に保たれていることが示された。通常、服薬アドヒアランス評価方法の一つとして錠剤の残薬を数える方法（残薬カウント法）が用いられるが、服薬情報提供書で残薬がある患者の割合は約 6 割であり、その多くは「緊急時の予備」あるいは「受診間隔と処方日数の差異」により生じていることが明らかとなった。そのため、残薬カウント法だけではなく、保険薬剤師による患者服薬状況の聴取や血中濃度測定などの客観的評価方法などを適宜組み合わせることで総合的に服薬アドヒアランスを評価する必要があるものと思われる。また、服薬情報提供書の薬剤師所見からは、てんかんに使用禁忌である薬剤（ケトチフェン）を患者が服用している可能性や、服薬アドヒアランスの詳細な状況などでてんかん薬物療法の適正化に有用な情報も散見された。また、医療用医薬品だけではなく現在上市されている市販薬の中には前述のケトチフェン内服薬のようにてんかん患者に使用禁忌である薬剤や抗てんかん薬との薬物相互作用が報告されている薬剤が含まれる。そのため、てんかん拠点病院と保険薬局だけではなく、ドラッグストアの薬剤師とも協働しててんかん薬物療法の適正化を目指すことが必要となる。

服薬遵守状況に関する質問票の結果で、「薬を指示された回数・回数通りに使用している（質問

1) 患者は 84.0%であったのに対し、「薬を指示された時間通りに使用している (質問 2)」患者の割合は 64.0%と減少していた。この結果から、1日に服用する抗てんかん薬の量や回数を遵守することに比べて、服用時間を遵守する意識が薄い患者が多いことが示された。また、いわゆる「抗てんかん薬の用法を守って服用している」という患者の回答に対しては服用量、服用回数、服用時間の異なる視点で確認することが服薬アドヒアランス対策として必要であると考えられた。

今回の調査結果では「薬を自分だけの判断でやめることがある (質問 3)」と回答した患者はほとんどいなかった。質問 10 と質問 11 の回答結果から、てんかん拠点病院を受診する患者は、服薬の必要性和服薬の習慣化が浸透しているものと思われ、このことが自己判断による怠薬を未然に防いでいるものと推察された。服薬アドヒアランスには意図的に服薬をしない (あるいはできない) 場合と、意図せず服薬を忘れてしまう場合があるが、てんかん拠点病院における服薬アドヒアランス対策を進める上で、今後は意図せず服薬を忘れてしまう場合における対応が求められる。ただし、質問 12 で見られたように、服薬に関して不満を持つ患者が少なからず存在しており、服薬の意義を継続して指導することも服薬アドヒアランス対策として重要であると思われる。

本研究における服薬情報提供書の返信率は 86.0%と極めて高かった。服薬情報提供書を用いた服薬情報等の提供については、保険薬局における地域支援体制加算の算定要件になっており、今後保険薬局に求められる重要な薬学的管理業務の一つである。現在、がん・緩和領域や吸入指導においては積極的に服薬情報提供書を活用する動きが見られるが、てんかん医療において運用されている例はほとんど報告されていない。しかし、本研究で見られるように、てんかん拠点病院からの依頼に対し多くの保険薬局は服薬情報等の提供に応じており、てんかん医療における病診薬連携に対する関心の高さが見受けられた。

てんかん拠点病院を受診するてんかん患者のおくすり手帳の持参率が 95.3%と極めて高いことが本研究により明らかとなった。このことは、主治医による服用薬剤数の評価と保険薬局の薬剤

師による服用薬剤数の評価が近似していることに繋がっている可能性がある。また、てんかん拠点病院におけるおくすり手帳の極めて高い活用率を活かして、おくすり手帳を用いた病診薬連携の新たな可能性についても今後検討する必要があると思われる。

てんかん拠点病院を受診するてんかん患者が利用する保険薬局のうち、門前薬局を利用している割合は 44.2%であることが明らかとなった。今後てんかん拠点病院における服薬情報提供書を用いた病診薬連携を進める上で、門前薬局に対するてんかん研修会の実施などは効果的であると思われる。一方、残りの 5割強は門前薬局以外の調剤薬局を利用しており、てんかん医療における病診薬連携の重要性をどのように啓発するかが課題となる。例えば、てんかん診療体制整備事業で実施する研修会等で日本薬剤師会などの薬剤師職能団体と協働して保険薬局薬剤師が参加しやすい環境を構築すること (例えば、研修認定薬剤師取得のための研修受講シールの発行など) も、てんかん拠点病院における病診薬連携を進める上で有効な手段であると考えられる。

E. 結論

本調査結果より、てんかん拠点病院を受診するてんかん患者の服薬アドヒアランスの実態が明らかとなった。また、服薬情報提供依頼書を用いた保険薬局による服薬情報の提供が、服薬アドヒアランス対策などでてんかん薬物療法の適正化に有用であることが示された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 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