令和4年度厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）
併存疾患に注目した認知症重症化予防のための研究
分担研究報告書

認知症者の併存疾患調査と服薬管理に影響を及ぼす因子の検討

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

加齢に伴い併存疾患と薬剤数は増加し、認知症者も例外ではないと考えられるが、その実態はよくわかっておらず、認知症者の多疾患併存にどう対応するかはコンセンサスも無い。そこで本研究では、「認知症者の併存疾患管理の手引き」の作成を目的とし、以下の 2 つの項目に関して分担研究を行った。薬剤師の役割として 2 つの CQ を立てた。1 つ目として、「認知症者に薬剤師はどのようにかかわるとよいか？」である。回答として、「薬剤師単独もしくは、認知症ケアサポートチームなどへ薬剤師が積極的に参画し、処方見直しや薬物関連問題に対する介入をすることで、向精神薬などの処方が適正化され、再入院回数の減少や医療費の削減につながる。」2 つ目として「服薬アドヒアランスの低下した認知症者に薬剤師はどのようにかかわるとよいか？」とし、回答として、「定期的なフォローアップ及び介護者に対する教育を行うことで服薬アドヒアランスの向上につながる可能性がある。」とした。本研究を進め、認知症者の併存疾患管理、特にポリファーマシー状態の認知症者への薬剤師の処方見直しのアプローチおよび服薬アドヒアランスへのアプローチ検討することが重要である。

研究協力者

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　長谷川　章

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　天白　宗和

独立行政法人国立病院機構長良医療センター　薬剤部・薬剤師　岩田あやみ

A. 研究目的

加齢に伴い併存疾患と薬剤数は増加し、認知症者も例外ではないと考えられるが、その実態はよくわかっておらず、認知症者の多疾患併存にどう対応するかはコンセンサスも無い。また、薬剤師が認知症者に対してどのように関わったらよいかなど不明な点も多い。そこで本研究では、「認知症者の併存疾患管理の手引き」の作成を目的とし、以下の 4 つの項目に関して分担研究を行った。

1. 文献検索
2. 認知症者の併存疾患の実態調査
3. 認知症者の服薬管理に影響を及ぼす因子に関する解析

B. 研究方法

1. 文献検索

CQ：認知機能低下患者に対する薬剤師の介入は有効か？に対する調査を行った。

＜対象文献＞

2012 年 1 月 1 日から 2021 年 12 月 31 日までに出版された英語文献（Pubmed）

②検索式

認知症関連キーワード

"Dementia"[Mesh]、dementia[TIAB] OR dementi*[TIAB]、"Cognitive Dysfunction"[Mesh]、cognitive dysfuncti*[TIAB] OR cognitive decline*[TIAB] OR cognitive impair*[TIAB] OR cognitive functi*[TIAB]、

"Alzheimer Disease"[Mesh]、Alzheimer*[TIAB]

pharmacists[MeSH Terms]、Pharmacy[MeSH Terms]、pharmacist-led、intervention[MeSH Terms]、medication review, medication adherence [MeSH Terms]

＜文献の二次選択＞

上記で検索された文献のサマリー等を参考に、構造化抄録の作成に値する文献を選択した。二次選択された文献を詳読し、手引の

のアウトライン作成のため構造化抄録を作成する。

＜倫理面への配慮＞

文献検索に関しては、特別な倫理的配慮は必要ないと考える。

2. 認知症者の併存疾患の実態調査

入院・外来認知症者の重症度と併存疾患、薬剤数などを診療データベースないし前向き登録で調査する。

＜選択基準＞

外来・入院患者のうち認知症者

＜除外基準＞

担当医が研究対象として登録に適さないと判断した者。

＜調査項目＞

入院時の年齢、性別

・認知症病型・重症度

・併存疾患、疾患指標

・薬剤数・薬剤種類、PIM

・血圧、血液検査（HbA1c、Cr）

・入院日数

＜研究期間＞

実施許可後から 2026 年 11 月 30 日

＜倫理面への配慮＞

東京大学大学院医学系研究科・医学部 倫理委員会の倫理審査を申請し調査を行った。

3. 認知症者の服薬管理に影響を及ぼす因子に関する解析

国立長寿医療研究センターに入院した患者を対象として、調査を行った。

＜選択基準＞

国立長寿医療研究センターもの忘れ病棟に入院患者を対象。

＜除外基準＞

担当医が研究対象として登録に適さないと判断した者。

＜調査項目＞

入院時の年齢、性別

・認知症病型・重症度

・併存疾患、疾患指標

・薬剤数・薬剤種類、PIM

・MMSE および IADL

＜調査対象期間＞

2017 年 1 月から 2018 年 12 月

＜倫理面への配慮＞

国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の倫理審査で承認を得て実施した。

＜解析方法＞

目的変数を IADL の服薬責任とし、説明変数は、年齢、持参薬数、性別、MMSE の構成要素または機能ごととした。機械学習は prediction one ver.3.2（Sony）を用いた。

C. 研究結果

1. 文献検索

文献調査結果を表 1 に示す。薬剤師の役割として 2 つの CQ を立てた。1 つ目として、「認知症者に薬剤師はどのようにかかわるとよいか？」である。回答として、「薬剤師単独もしくは、認知症ケアサポートチームなどへ薬剤師が積極的に参画し、処方見直しや薬物関連問題に対する介入をすることで、向精神薬などの処方が適正化され、再入院回数の減少や医療費の削減につながる。」とした。その理由として、2012 年から 2022 年までの文献で、認知症キーワードとして認知症、薬剤師、薬局、薬剤師介入、処方見直しのキーワードにて検索した。55 文献がヒットした。55 文献中、入手可能でアブストラクト上重要と判断した文献は 27 文献であった。RCT：11 文献、システマティックレビュー：5 文献、観察研究その他：11 文献を精読した。

RCT では、プロトコール等を除く 2 文献が該当した。K van der Spek らによる認知症者の精神症状に対する向精神薬使用の適切性に対する年 2 回の投薬レビューの効果に関する文献では、多施設共同研究で認知症を有するナーシングホーム居住者（平均年齢 84 歳）380 名を対象としオランダで行われた。介入群 222 名、対象群 158 名と割付られた（追跡率 92.6%）。介入方法は、投薬レビューおよび向精神薬の有効性と副作用に関するトレーニングを受けた学術的チーム（医師、薬剤師、看護師）が、介入時、6 ヶ月、12 か月に投薬レビューを行い、評価を行った。認知症における適切な向精神薬使用指数（APID） の合計スコアが 6 か月、12 か月、18 か月間の平均改善は介入群の方がすべてにおいて有意に大きかった。また、すべての向精神薬の処方で大幅に改善した（−5.28、 P = 0.005）。

また、Sjölander, Maria らによる研究では、認知症または認知障害のある高齢患者の薬物関連再入院数に対する臨床薬剤師の関与の影響および経済的評価を行っている。スウェーデンで行われた多施設研究で 65 歳以上の認知症または認知障害がある入院患者 460 名を対象とし、介入群 212 名、対照群 217 名に割付けられた（追跡率 93%）。3 人の臨床薬剤師が病棟ラウンドにて投薬調整、投薬レビ

表 1　文献調査　認知症者に対する薬剤師関与

CQ：認知機能低下患者に対する薬剤師の介入は有効か？

P(patients):高齢患者
I/C(intervention/comparison):薬剤師介入あり/薬剤師介入なし

#	検索式	文献数	
#1	"Dementia"[Mesh]	173,200	認知症キーワード
#2	dementia[TIAB] OR dementi*[TIAB]	124,561	認知症キーワード
#3	"Cognitive Dysfunction"[Mesh]	33,486	認知症キーワード
#4	cognitive dysfuncti*[TIAB] OR cognitive decline*[TIAB] OR cognitive impair*[TIAB] OR cognitive functi*[TIAB]	168,624	認知症キーワード
#5	"Alzheimer Disease"[Mesh]	103,069	認知症キーワード
#6	Alzheimer*[TIAB]	170,519	認知症キーワード
#7	pharmacists[MeSH Terms]	16,058	薬剤師
#8	Pharmacy[MeSH Terms]	7,928	薬局
#9	pharmacist-led	1,545	薬剤師介入
#10	intervention[MeSH Terms]	495,201	介入
#11	medication review	54,224	処方見直し
#12	medication adherence[MeSH Terms]	23,961	服薬アドヒアランス
#13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND (#7 OR #8) AND (#9 OR #10 OR #11 OR #12)	66	
#14	#13 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	13	#15のRCT
#15	#13 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "meta-analysis"[TIAB])	1	#15のメタ解析
#16	#13 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[MH] OR (guideline*[TIAB] NOT medline[SB]))	2	#15の診療ガイドライン
#16	#13 AND ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR ((clinical trial*[TIAB] OR observational stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	18	#15のうち臨床研究、観察研究
#17	#13 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[MH] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort stud*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR case control*[TIAB]) NOT medline[SB]))	26	#15のうち疫学研究、観察研究、比較試験、他施設研究
#18	#13 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "systematic review"[TIAB])	5	#15のうちシステマティックレビュー

ューへの介入を行った。介入群で 180 日後の薬物関連再入院のリスクは有意に減少しなかったが（HR=0.80、 95% CI: 0.53-1.21）、心不全のない患者のサブグループ分析では、薬物関連再入院の数は有意に減少した（HR=0.49、95% CI: 0.27-0.90）。このサブグループの 1 人あたり 950 ユーロの費用が削減され、30 日以内の薬物関連の再入院は、サンプル全体で減少し、この介入グループのコスト削減は 1 人あたり 460 ユーロであった。

K van der Spek らによる研究は多職種による介入であるが、Sjölander, Maria らによる研究では、複数の薬剤師による介入であり介入方法が異なるが薬剤師による介入の一定の効果が示されているためである。

2 つ目として「服薬アドヒアランスの低下した認知症者に薬剤師はどのようにかかわるとよいか？」とし、回答として、「定期的なフォローアップ及び介護者に対する教育を行うことで服薬アドヒアランスの向上につながる可能性がある。」とした。その理由として、2012 年から 2022 年までの文献で、認知症キーワードとして認知症、薬剤師、薬局、薬剤師介入、処方見直しのキーワードにて検索した。9 文献がヒットした。9 文献中、入手可能でアブストラクト上重要と判断した文献は 7 文献であった。精読結果 2 文献が該当した。Balli らによる前向き横断研究では、認知症治療アドヒアランスと介護者の知識に対する臨床薬剤師の介入の効果を検証している。トルコで行われた研究で大学病院の老年科で、服薬アドヒアランスの評価と認知症知識評価ツール（Dementia Knowledge Assessment Tool Version Two, DKAT2）を薬剤師が研究開始時および 4 か月後に行った。 94 人の患者と 91 人の介護者が研究に参加した。アドヒアランスは、研究開始時では 70.2% であったが、4 ヶ月後のインタビューでは 95.7% （P ＜ 0.001）と上昇した。DKAT2 の平均スコアは、研究開始時で 15.53 ± 2.44、4ヶ月後では 19.11 ± 1.25（P＜0.001）と上昇した。薬剤師の介入により、認知症治療へのアドヒアランスと介護者の認知症に関する知識が有意に増加した。

Campbell らは、認知障害のある高齢者の服薬アドヒアランス:に関するシステマティックレビューを行っている。10 件の服薬アドヒアランスに対するバリアに関する研究があり、新しい治療の方向性を理解すること、一人暮らし、毎日の生活に投薬スケジュールを組み入ること、不適切な可能性のある投薬の使用、および非協力的な患者がバリアとして検出された。介入研究では、服薬のリマインダーシステムを評価したが、効果がみられなかった。また、電話やテレビビデオのリマインダーを通じてアドヒアランスが改善した。本研究では、服薬アドヒアランスに対するバリア、リマインダーシステムによる頻繁なコミュニケーションが、アドヒアランスを改善する可能性が高いことを示唆していた。

以上のことから限定的なエビデンスであり、認知症者に対する服薬アドヒアランスの改善は、定期的なフォローアップ及び介護者に対する教育を行うことで服薬アドヒアランスの向上につながる可能性があるとした。

2. 認知症者の併存疾患の実態調査

結果として、699 名の患者を登録した。詳細は表 2 に示す。平均年齢 80.5 歳で平均処方薬剤数は 4.4 剤であり、平均 PIMs 数は 1.8 剤であった。さらに、MMSE の平均点数は 17/30 点であり、Barthel Index の平均点数は 83.6 で、DBD13 が 14.4 点であった。

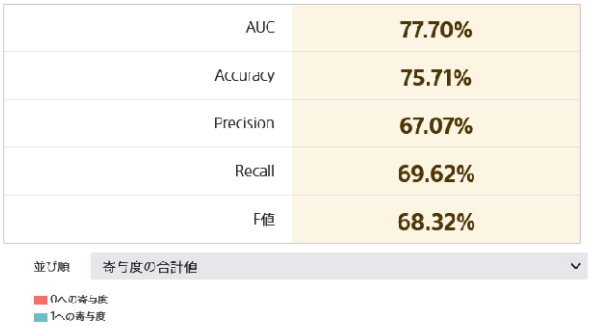
表２認知症患者の併存疾患の実態調査　結果

患者数	699
平均年齢	80.5
身長	153.9
体重	51.4
BMI	21.8
疾患	
心不全	98(14.0%)
糖尿病	129(18.5%)
高血圧	280(40.1%)
がん	83(11.9%)
肺疾患	51(7.3%)
脂質異常症	73(10.4%)
抑うつ	45(6.4%)
慢性腎障害	15(2.1%)
脳卒中	79(11.3%)
不眠	76(10.9%)
肝疾患	18(2.6%)
MMSE　合計点　平均	17
Barthel Index_総合点　平均	83.6
DBD13　合計　平均	14.4
平均薬剤数	4.4
平均PIMs数	1.8

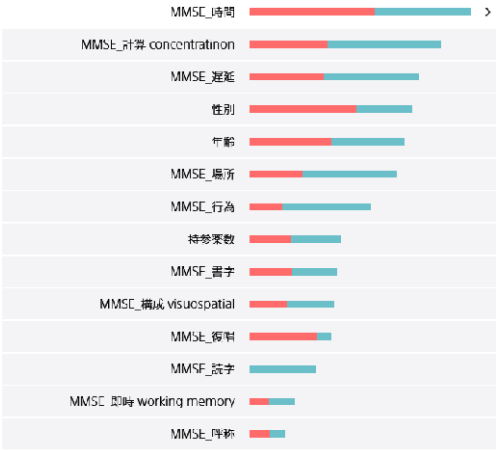
名）で、平均年齢 79.6±7.0 歳、平均持参薬数 5.6±3.4 剤、平均 MMSE 総合点数 20.8±6.8、平均 IADL 点数　男性 3.1±1.7、女性 4.4±2.5 であった。

図1に機械学習を用いた服薬責任を目的変数とした MMSE 要素ごとの精度・寄与度を示す。図 2 に MMSE 機能ごとの精度・寄与度を示す。認知機能低下における、見当識障害と服薬管理の責任との関連が明らかとなった。

図1　機械学習　結果（ＭＭＳＥ要素ごと　精度・寄与度）



※1は服薬に責任が持てる、0は持てない



各疾患の併存疾患の罹患率は、高血圧症が 40.9%と最も高く、糖尿病が 18.5%、心不全 14.0%という結果であった。詳細は現在解析中である。

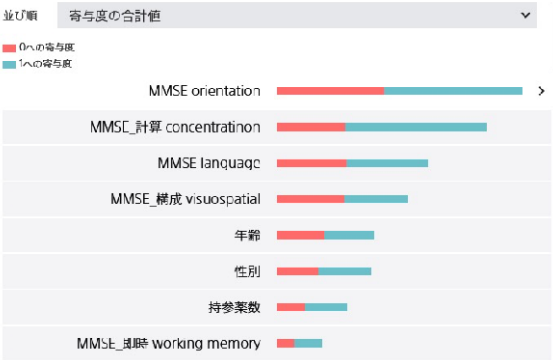
3. 認知症者の服薬管理に影響を及ぼす因子に関する解析

対象患者は 210 名（男性 88 名、女性 122

図2　機械学習　結果（ＭＭＳＥ機能ごと　ｰ精度・寄与度）

AUC	78.02%
Accuracy	72.38%
Precision	60.40%
Recall	77.22%
F値	67.78%

※1は服薬に責任が持てる、0は持てない



D. 考察

1. 文献検索

「認知症者の併存疾患管理の手引き」に向けて文献調査が完了した。文献調査では、薬剤師の関与した研究としてRCTは2文献が最終的に検出された。処方見直し（medication review）に関する内容であった。

認知症者に対する処方の適正化に関する内容であり、認知症ケアサポートチームなどへの薬剤師が積極的に介入し、処方見直しや薬物関連問題に介入することで向精神薬などの処方が適正化され、再入院回数の減少や医療費の削減につながるといった内容であった。一方で、日本の処方見直しに関する前向き調査研究は検出されなかったため、日本での検討を進める必要がある。

服薬アドヒアランスに関する研究に関しては、認知症者の介護者へのアプローチが多かった。認知症者の場合、多くは介護者が管理をしており、老老介護なども多いため、適切な介護者への介入も必要不可欠であると考えられる。介護者への教育プログラムなどの開発も必要ではないかと考える。

2. 認知症者の併存疾患の実態調査

認知症者の併存疾患の実態調査としては、症例収集を終了した。データの解析を行っている最中である。

3. 認知症者の服薬管理に影響を及ぼす因子に関する解析

認知機能低下における、見当識障害と服薬管理の責任との関連が明らかとなった。内服薬の種類による見当識障害が服薬管理に影響する可能性もありので詳細な検討が必用である。特にベンゾジアゼピンや向精神薬、抗コリン作用薬といった薬剤の調査が必要である。しかしながら、暴露期間が重要であるとの報告もあり検討をすすめる予定である。さらにアルツハイマー病とレビー小体型認知症では、進行度による服薬管理の責任への影響が異なる可能性があり病型ごとの調査なども必要と考える。

E. 結論

本研究を進め、認知症者の併存疾患管理については、多職種連携による処方介入や介護者を含めた服薬支援が必要であるが、日本での介入が少ないため、さらなる調査が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 溝神文博　患者の自発性を引き出す服薬支援　服薬アドヒアランスの評価　看護技術, 2022(1) 73-77.
2. 溝神文博　患者の自発性を引き出す服薬支援　高齢者への服薬支援の主な方法. 看護技術, 2022(2) 174-180.
3. 溝神文博　患者の自発性を引き出す服薬支援　認知症を伴うパーキンソン病患者看護技術,2022(3) 272-277.
4. 溝神文博　しくじり処方提案　薬物治療のよくある落とし穴　Case18 服薬管理を患者の妻が行なうよう、教育的指導を行います？, Page269-282. 2022.
5. 早川裕二,溝神文博,長谷川章,天白宗和,間瀬広樹,小林智晴. 患者および介護者からの減薬希望剤数と患者背景因子に関する研究. 日本老年薬学会雑誌, 5.1 (2022): 1-6.
6. 西澤達哉, 亀谷由隆, 薮武志, 溝神文博. レセプトデータを用いた老年症候群の発症予測モデルの構築・評価, 人工知能学会全国大会論文集,2P1-GS-10-04

2. 学会発表

1. 溝神文博　あらためてポリファーマシーにおける処方解析を考える. 第 6 回日本老年薬学会学術大会, 2022.5.15.WEB
2. 溝神文博　シンポジウム 15 これからの時代に求められるポリファーマシー対策を考える″第 64 回日本老年医学会学術集会,2022.6.3.大阪
3. 溝神文博　褥瘡発生と薬剤について　第 24 回 日本褥瘡学会学術集, 2022.8.28.横浜
4. 溝神文博　薬剤師とリハビリテーション職種との連携について　第 24 回 日本褥瘡学会学術集会, 2022.8.28. 横浜
5. 溝神文博,加藤雅斗,磯貝善蔵.Levodopa の服薬アドヒアランス不良が誘因となった歩行可能な仙骨部褥瘡の 2 症例　第 24 回日本褥瘡学会学術集会, 2022.8.28. 横浜
6. 溝神文博　サルコペニア・フレイル指導士に関するアンケート調査報告　第 9 回日本サルコペニア・フレイル学会大会,2022.10.29. 滋賀
7. 西澤達哉, 亀谷由隆, 薮武志, 溝神文博 レセプトデータを用いた老年症候群の発症予測モデルの構築・評価, 人工知能学会全国大会（第 36 回）, 2022.6.15.京都
8. 溝神文博　医薬協業と AI による医薬協業と AI によるポリファーマシー対策　近未来のポリファーマシー対策を考える″ IT ヘルスケア学会第 15 回大会, 2022.10.15. 千葉
9. 溝神文博　薬剤誘発性褥瘡と褥瘡発生を考える　第 4 回皮膚褥瘡外用薬学会学術集会, 2022.6.12. WEB
10. 溝神文博　明日から実践！薬剤師からの処方提案～ポイント教えます～.近畿薬剤師合同学術大会 2023, 2023.2.4. WEB

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