

令和5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

薬剤師介入と認知症に関する研究

研究分担者 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

本研究では、認知症者の多疾患併存状況とその管理に焦点を当て、薬剤師の役割と介入の効果を検証した。文献調査から薬剤師の多職種介入の効果があることが示された。認知症の重症度が進行するにつれて、薬剤数と有害薬物事象(Adverse Drug Events, ADE)のリスクが増大することが確認された。特に、重度認知症患者では、多職種チームによる薬剤師の介入が薬剤数の有意な減少をもたらし、これにより ADE の発生率が低下することが示された。退院時の薬剤数の減少は、薬剤師の介入が認知症患者の薬物療法の質を向上させる有効な手段であることを示唆している。以上の結果から、認知症患者の薬剤管理において薬剤師の積極的な関与が重要であることが認識され、多職種協働の枠組みの中でのその役割が強調された。

研究協力者

藤田医科大学 医学部 薬物治療情報学・
助教 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、本年度は、以下の2つの項目に関して分担研究を行った。

1. 薬剤師の役割に関する文献検索

2. 認知症者に対する薬剤師の介入に関する調査

B. 研究方法

1. 薬剤師の役割に関する文献検索

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する。

2. 認知症者に対する薬剤師の介入に関する調査

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の入院患者を対象とし、多職種介入による薬剤総合評価調整加算を算定した患者を対象とした。

<除外基準>

データが不足している患者や認知症でない患者は除外された。

<調査項目>

入院時の年齢、性別、要介護度

- ・認知症病型・重症度
- ・併存疾患、疾患指標
- ・薬剤数・薬剤種類、PIM、薬物有害事象
- ・MMSE

<調査対象期間>

2021年7月から2022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>

データは、各群の平均値(標準偏差:SD)または有病率として提示される。群間の差を検定するために、ボンフェローニ検定が実施された。さらに、カテゴリカル変数の比較にはカイ二乗検定が使用された。収集されたデータは、Bell Curve for Excelを使用して分析され、統計的有意性は $p < 0.05$ に設定された。

C. 研究結果

1. 薬剤師の役割に関する文献検索

前年度に行った文献調査結果から、認知症の併存疾患管理ガイドブックの「18. 薬剤師」を作成した。

Q 認知症者に薬剤師はどのようにかわるとよいか？

A. 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。

と設定した。その解説は、認知症患者に対する薬剤師の介入の効果を検討した結果、薬剤師単独または多職種チームへの参加による投薬レビューが有効であることが示された。van der Spek らの研究(Age and Ageing. 2018;47(3):430-7.)では、介入群が6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月の各時点で向精神薬使用指数(APID)の平均改善が対照群に比べて有意に大きく、全向精神薬の処方で平均5.28ポイントの改善が見られた($P=0.005$)。また、Sjölanderらの研究(Research in Social and Administrative Pharmacy. 2019;15(3):287-91.)では、心不全のない患者のサブグループにおいて、薬物関連再入院の数が有意に減少し、介入によるコスト削減は1人あたり950ユーロに達した。これらの研究から、薬剤師による介入が認知症患者の医薬品の使用の質を向上させ、再入院率の減少や医療費の削減に寄与する可能

性があると結論づけられる。これらの結果は、今後の認知症ケアの質をさらに高めるための有効なアプローチを示している。

2. 認知症者に対する薬剤師の介入に関する調査

患者基本情報(表 1)

231 名が本研究の対象とされた。このうち、認知症がなかった 16 名や MMSE データが不完全な 3 名の 19 名が除外され、最終的に 212 名が分析に含まれた。このコホートは、認知症の重症度に応じて 3 つのグループに分類され、重度認知症が 76 名、中度が 91 名、軽度が 45 名であった。認知症重症度別に分類された 212 名の患者の年齢は、グループ間で有意な差はなかった(軽度: 81.4±7.1 歳、中度: 84.2±7.1 歳、重度: 84.0±7.2 歳; P > 0.05)。性別の分布も各グループで類似しており、女性が多数を占めていた(軽度: 68.9%、中度: 64.8%、重度: 64.5%; P > 0.05)。慢性疾患の平均数は、中度認知症グループでやや高く(6.3±1.8)、軽度(5.5±2.3)および重度グループ(5.8±2.2)と比較して統計学的に有意ではなかったが高かった(P > 0.05)。最も一般的な慢性疾患は、認知症の重症度で変化し、高血圧がす

べてのグループで最も多かった(軽度: 57.8%、中度: 52.7%、重度: 47.4%)。慢性腎臓病および脳卒中の有病率は認知症の重症度とともに増加した(CKD - 軽度: 22.2%、中度: 36.3%、重度: 44.7%; 脳卒中 - 軽度: 11.1%、中度: 25.3%、重度: 30.3%)。薬物療法については、入院時の薬剤数についてはグループ間で有意な差はなかった(軽度: 8.5±2.5、中度: 8.5±2.3、重度: 8.6±2.3; P > 0.05)。しかし、退院時には、特に重度認知症グループで薬剤数の有意な減少が観察された(軽度: 6.4±2.7、中度: 5.4±2.5、重度: 5.1±2.8; P < 0.05)。

表 1 患者背景		重度 (n = 76)	中等度 (n = 91)	軽度以上 (n = 45)	P 値
項目					
性別	女性 (%)	49 (64.5%)	59 (64.8%)	31 (68.9%)	N.S.
平均年齢 (SD)		84.0 (7.2)	84.2 (7.1)	81.4 (7.1)	N.S.
平均併存疾患数 (SD)		5.8 (2.2)	6.3 (1.8)	5.5 (2.3)	N.S.
併存疾患 TOP5					
	高血圧	36 (47.4%)	48 (52.7%)	26 (57.8%)	/
	慢性腎障害	34 (44.7%)	33 (36.3%)	10 (22.2%)	
	脂質異常症	25 (32.9%)	36 (39.6%)	23 (51.1%)	
	脳卒中	23 (30.3%)	23 (25.3%)	5 (11.1%)	
	糖尿病	18 (23.7%)	32 (36.2%)	20 (44.4%)	
	心不全	16 (21.1%)	21 (23.1%)	3 (6.7%)	
平均服薬数	入院時	8.6 (2.3)	8.5 (2.3)	8.5 (2.5)	N.S.
	退院時	5.1 (2.8)	5.4 (2.5)	6.4 (2.7)	*p < 0.05
介護保険加入	あり (%)	68 (89.5%)	76 (83.5%)	34 (75.6%)	N.S.

*p < 0.05 : 軽度 vs 重症度 (Bonferroni test)

MMSE: Mini-Mental State、N.S.: not significant

薬物有害事象に関して(表 2)

薬物有害事象(ADE)の割合を調査した。入院時には、軽度認知症の患者 29 人(64.4%)、中等度認知症の患者 66 人(72.5%)、重度認知症の患者 61 人(80.3%)の ADE が発生していた。退院時には、ADE の発生率

が顕著に減少し、軽度認知症では 8 人(17.8%)、中等度認知症では 14 人(15.4%)、重度認知症では 23 人(30.3%)に減少した。

主な有害事象	重度 (n = 76)		中等度 (n = 91)		軽度以上 (n = 45)	
	入院時 (%)	退院時 (%)	入院時 (%)	退院時 (%)	入院時 (%)	退院時 (%)
全症例数	61 (80.3%)	23 (30.3%)	66 (72.5%)	14 (15.4%)	29 (64.4%)	8 (17.8%)
入院関連	39 (51.3%)	0 (0.0%)	39 (42.9%)	0 (0.0%)	12 (26.6%)	0 (0.0%)
便秘	23 (30.3%)	13 (17.1%)	9 (9.9%)	8 (8.8%)	8 (17.8%)	8 (17.8%)
食不振	16 (30.3%)	2 (4.4%)	7 (7.7%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)
低血圧	15 (19.7%)	1 (1.3%)	17 (18.7%)	1 (1.1%)	8 (17.8%)	0 (0.0%)
易怒性	8 (10.5%)	0 (0.0%)	5 (5.5%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)
転倒	8 (10.5%)	0 (0.0%)	17 (18.7%)	0 (0.0%)	5 (11.1%)	0 (0.0%)

入院関連：薬剤性肺炎、薬剤性肝炎、低ナトリウム血症、脱水、過鎮静、食欲不振、脳出血、骨折、誤嚥性肺炎、高マグネシウム血症、高カルシウム血症、間質性肺炎、尿路感染、尿閉、低カリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症、下血、偽アルドステロン症、汎血球減少、心不全増悪、高アンモニア血症、横紋筋融解症、高クレアチニンキナーゼ血症

図 1 認知症重症度および薬剤数別の有害事象率（入院関連有害事象）

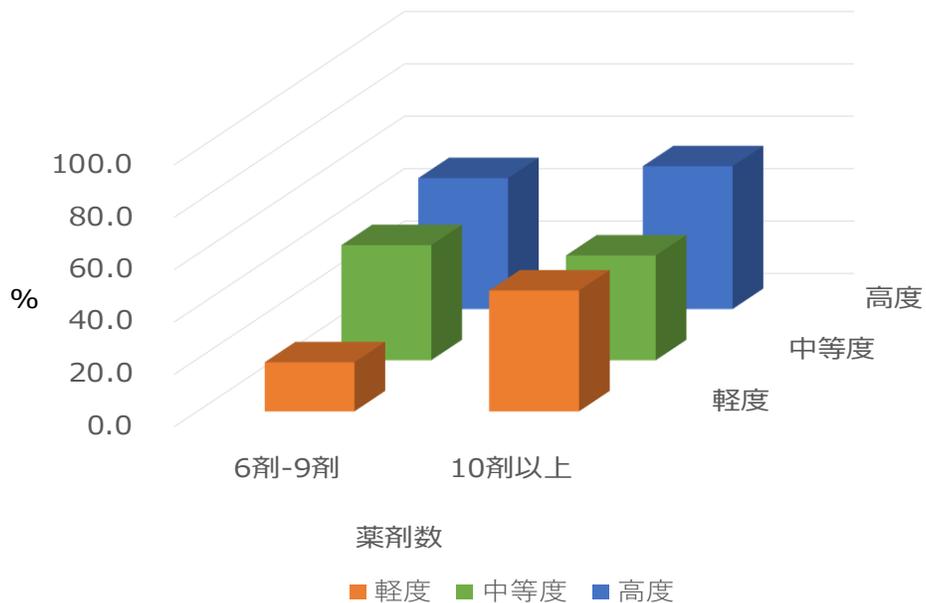


図 1 は、入院に関連する ADE の発生割合を、処方された薬剤の数に基づいて 2 つのグループに分けて示した。6-9 種類の薬剤と 10 種類以上の薬剤で比較。軽度認知症の患者では、6-9 種類の薬剤を服用している場合の ADE の発生率は 18.8%であったが、10 種類以上の薬剤を処方されている場合は 50.0%に上昇した。これは、軽度認知症の患者において、薬剤数が増えると ADE も顕著に増加することを示している。中等度および重度認知症の患者での傾向は若干異なり、中等度認知症の患者では、6-9 種類の薬剤を服用している場合の ADE 発生率は 43.9%で、10 種類以上では 40.0%であった。一方、重度認知症の患者では、6-9 種類の薬剤で 46.2%、10 種類以上で 54.5%と、ADE の発生率が増加した。

薬剤の数と認知症の重症度が増すにつれて、入院に関連する ADE のリスクが高まることを示唆している。特に、10 種類以上の薬剤を服用している重度認知症の患者は、ADE の発生率が最も高かったことから、ポリファーマシーと認知症の重症度が患者の薬物有害事象の発生に深く関与していることを示す結果となった。

D. 考察

1. 薬剤師の役割に関する文献検索

文献調査から CQ およびアンサーを作成した。薬剤師が認知症患者の医薬品管理において果たす役割の重要性が明らかとなった。特に、薬剤師が単独または多職種チームに参加することで、向精神薬の使用の適正化に寄与し、再入院の回数および医療費の削減が達成されることが示された。この結果は、van der Spek らの研究や Sjölander らの研究により裏付けられている。van der Spek らの研究では、薬剤師による介入が向精神薬使用指数 (APID) を時間経過とともに有意に改善することが示され、これは薬剤師の専門的なスキルが認知症患者の薬物療法において果たす役割を強調している。一方、

Sjölander らの研究では、特に心不全を有さない患者群において薬物関連の再入院が有意に減少し、経済的なメリットも明らかになった。これにより、薬剤師の介入が臨床的な利益だけでなく、経済的な利益にも寄与する可能性が示唆された。

これらの研究結果から、薬剤師が認知症ケアチームにおいて中核的な役割を担うことの重要性がさらに強調される。認知症患者の薬物治療における薬剤師の専門性と介入は、患者の生活の質を向上させるだけでなく、医療システム全体の効率化にも貢献する。今後、多職種協働モデルの効果の検証を日本でも進めていくことが重要である。

2. 認知症者に対する薬剤師の介入に関する調査

認知症患者に対する多職種および薬剤師の介入の影響と評価をするものとして行った。認知症の重症度が進むにつれて、ポリファーマシーと ADE のリスクが増大することが示された。退院時における薬剤数の有意な減少は、特に重度認知症患者群で顕著であり、これは薬剤師の介入が効果的であったことを示唆している。薬剤師による薬物レビューと介入が行われた結果、薬物有害事象評価に基づき、リスクが高い薬剤が中止された結果であると考えられる。

また、入院時と退院時の ADE 発生率の比較から、薬剤師の介入が薬物有害事象のリスクを著しく減少させることが示された。特に、退院時には軽度認知症患者の ADE 発生率が大幅に低下していた。しかし、入院中の薬物療法の継続を行うことが重要である、退院時に適切な情報提供と薬局への引き継ぎが必要と思われる。

図 1 の結果に基づき、薬剤数が多いほど ADE の発生率が高くなる傾向が見られた。これは、ポリファーマシーが ADE の主要なリスク要因の一つであることを裏付けている。薬剤師による適切な薬物療法の管理が、特に多剤を服用している高リスクの認知症患者

者において重要である。

認知症患者の治療における薬剤師の役割を明らかにし、認知症の重症度が進むにつれて増加する薬物治療の複雑性とリスクを管理する上で、薬剤師の専門性をいかに発揮するかが重要である。今後、多職種協働の認知症患者への介入に薬剤師が多くの施設で積極的に介入することが望まれる。

E. 結論

認知症患者の薬剤管理において、文献調査から薬剤師の多職種介入の効果があることが示された。認知症患者に対する薬剤師の介入に関する調査から、認知症の重症度が進むにつれて、ポリファーマシーと ADE のリスクが増大することが示され、退院時における薬剤数の有意な減少は、特に重度認知症患者群で顕著であり、多職種協働チームに薬剤師が積極的に関わることで薬剤数の減少につながったと考える。

G. 研究発表

論文発表

1. Hasegawa S, Mizokami F, Kameya Y, Hayakawa Y, Watanabe T, Matsui Y. Machine learning versus binomial logistic regression analysis for fall risk based on SPPB scores in older adult outpatients. *Digit Health*. 9:20552076231219438. 2023 Dec 11
2. Hasegawa S, Mizokami F, Mizuno T, Yabu T, Kameya Y, Hayakawa Y, Arai H. Investigation of geriatric syndromes associated with medication in Japan using insurance claims data. *Geriatr Gerontol Int*. 24(1):61-67. 2024 Jan
3. Mizokami, F., Hasegawa, S., Mizuno, T., Yabu, T., Kameya, Y., Hayakawa, Y., & Arai, H. (2024). Authors' reply to the letter to the editor on "Managing geriatric syndromes: necessity of pharmacists' involvements" by Kojima.

Geriatrics & Gerontology International. In press.

4. 長谷川章、溝神文博; 認知機能評価に用いるスケール MMSE、改訂長谷川式簡易認知評価スケール (HDS-R) 月刊薬事 Vol.66 No.1. 83-87 2024.1.1
2. 学会発表
 1. Fumihito Mizokami GR-16-4 Multidisciplinary approach to older adults with polypharmacy in Japan. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 2023.6.12 Yokohama
 2. Sho Hasegawa, Fumihito Mizokami, Yuji Hayakawa, Yasumoto Matsui. The effect of pharmacotherapy on the changes of social networks in outpatients visiting frailty clinic. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 2023.6.14 Yokohama
 3. 溝神文博; シンポジウム 薬剤師の役割について 第 65 回日本老年医学会 学術集会 2023.6.17 横浜
 4. 溝神文博、瀬戸恵介、石井真理子、詫間 梨恵、生駒歌織、渡部大介、白井毅、渡部智貴、石川志葉、間瀬広樹; ポリファーマシー対策のためのおくすり問診票の開発に関する研究 第 65 回日本老年医学会学術集会 2023.6.16 横浜
 5. 溝神文博; シンポジウム 5 高齢者薬物療法最新アップデート 日本病院薬剤師会関東ブロック第 53 回学術大会 2023.8.26 新潟
 6. 神保美紗子、上野明日香、市原千花、須田潤、溝神文博、早川裕二、加藤瑛一、間瀬広樹; 薬局で用いるポリファーマシースクリーニングシート開発に関する研究 第 33 回日本医療薬学会年会 2023.11.5 仙台
 7. 早川裕二、溝神文博、長谷川章、間瀬広樹; 薬剤起因性老年症候群と副作用に関する後方視的研究 第 33 回日本

医療薬学会年会 2023.11.3 仙台

8. 溝神文博 デジタルヘルス時代の高齢者薬物療法の適正化 第 13 回日本リハビリテーション栄養学会 2024 年 3 月 2 日 三重県

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