認知症外来患者に対する薬学的ケアの有用性

佐藤雄己^{*1}, 吉岩あおい², 龍田涼佑¹, 山本恭子², 宮崎英士², 伊東弘樹¹
大分大学医学部附属病院薬剤部¹, 大分大学医学部附属病院総合内科・総合診療科²

Usefulness of the Pharmaceutical Care for Treatment of Dementia Outpatients

Yuhki Sato^{*1}, Aoi Yoshiiwa², Ryosuke Tatsuta¹, Kyoko Yamamoto², Eishi Miyazaki² and Hiroki Itoh¹
*Department of Hospital Pharmacy, Oita University Hospital¹,
Department of General Medicine, Oita University Hospital²*

〔 Received April 22, 2016
Accepted September 26, 2016 〕

The maintenance and improvement of medication compliance is important, and the medication counseling offered to dementia patients by pharmacists also plays an important role in providing effective dementia treatment. However, there have been no reports on pharmacists educating dementia patients continuously via an outpatient department to date. To achieve maintenance of taking medicine instruction and medicine compliance at Oita University hospital after August 2015 and in the outpatient memory care department of our hospital, where dementia patients undergo their medical examinations, a pharmacist delivered the new drug management instructions (hereafter, pharmacist outpatient department). Eighteen patients received instructions from a pharmacist from August 2015 through May 2016. We investigated the reasons why doctors requested these specific instructions, the intervention contents used by the pharmacist, and the outcome using a Mini-Mental State Examination (MMSE) before and after the instructions began and patients began the new medicine regimen. The results of the study found that the instructions by pharmacists increased their medicine use continuation rate, but MMSE had not changed. It is considered that the instructions given by pharmacists in dementia outpatient departments are connected to the maintenance of anti-dementia medicine regimens by improving patients' medicine-taking compliance.

Key words — dementia, cholinesterase inhibitor, pharmacist's outpatient clinic, compliance

緒言

日本において全人口における65歳以上の高齢者の割合が2割を超え、超高齢化社会を迎えるなか、認知症の増加が社会問題となっている。最新の厚生労働省の研究班による調査では、我が国における65歳以上の高齢者のうち認知症の割合は15%と増加している。¹⁾ 認知症治療の基本構造は、薬物療法、非薬物療法、介護者の対応の工夫、リハビリテーションの4つのコンポーネントから成り立っており、この4つのどれが欠けても治療は成功しない。²⁾ 認知症治療薬として、コリンエス

テラーゼ阻害薬 (ChE-I) およびグルタミン酸受容体拮抗薬が用いられ、これらを有効性と安全性のバランスを考慮しながら使用していくことが、認知症治療の鍵となる。さらに、認知症治療薬の有効性を維持するためには、薬剤選択や使用方法に注意することに加えて、服薬コンプライアンスの向上が重要な課題とされている。既報において、ドネベジル塩酸塩が開始となった患者の1年間の服薬継続率について調査を行ったところ、全体で52.7%の患者が1年後には服薬できていないことを報告している。³⁾ その理由として、副作用による自己中断や薬効の理解不足などが挙げられてい

*〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

る。薬剤師が認知症患者に対して、服薬指導のみならず家族教室や市民公開講座などの認知症に対する心理教育や啓発活動などを実施し、多職種チームにおける活動の一翼を担っている。しかしながら、現在までに外来において継続的に認知症患者に薬剤師が指導を実施した報告は見当たらない。近年、薬剤師による喘息患者への吸入指導、外来化学療法実施患者への指導など、外来患者に対する「薬剤師外来」の取り組みが多数報告されている。⁴⁻⁶⁾ 大分大学医学部附属病院では2015年8月以降、認知症治療薬および支持療法薬の服薬指導、服薬コンプライアンスの維持・向上等を目的とし、認知症患者が受診する当院の物忘れ外来において、薬剤師が薬剤管理指導（薬剤師外来）を開始した。本研究では、指導開始前後における、対象患者の認知機能および服薬コンプライアンスを調査し、薬剤師外来の有用性について検討した。

方 法

1. 薬剤師外来の運用について

当院、物忘れ外来（総合内科・総合診療科）の診察日（水、木曜日）の午後より、外来診察室にて薬剤師が指導を行う。薬剤師外来の運用手順は以下の通りである（図1）。

- ①医師の診察前の待ち時間を利用して、医師より指導依頼された患者について認知機能・服薬コンプライアンス評価、副作用および残薬の確認等を行い、指導内容を電子カルテに記載すると

ともに、医師への連絡事項も記載する。

- ②医師診察後に、医師より指導依頼された患者の服薬コンプライアンス評価、処方薬の説明・確認を行い、指導内容を電子カルテに記載するとともに、必要に応じて、医師へ電話にて連絡する。また、院外薬局へ連絡事項がある場合は、適宜お薬手帳に記載する。

2. 調査対象

2015年8～11月の期間に指導を開始した患者で、2016年5月までに、3回以上薬剤師外来にて指導した認知症患者とした。なお調査期間は、認知症治療薬の国内外の臨床試験を参考に、認知症治療薬の効果判定を行える6カ月間とした。⁷⁻⁹⁾ また、①認知機能検査未実施、②服薬継続確認不可の患者を対象から除外した（図2）。

図1 薬剤師外来における指導手順

図2 調査対象患者の選択フローチャート

3. 調査項目

調査項目：①認知症治療薬の使用状況，③疾患名，④患者背景（年齢，性別，身長，体重），⑤併用薬について，電子カルテより調査した．臨床効果の評価には，認知機能の評価スケールである mini-mental state examination（MMSE）を使用した。¹⁰⁾

4. 医師からの指導依頼理由と，指導内容および転帰

薬剤師が3回以上指導した薬剤師外来患者について，医師からの指導の依頼理由，指導内容と，指導後の転帰について調査した．なお，転帰が確認できなかった患者は調査対象外とした．

5. 認知機能の評価

調査期間内に，薬剤師が3回以上指導した薬剤師外来患者を対象に，初回指導日および指導開始後6カ月目にMMSEを実施後，スコアを算出し，指導開始前後で比較した．

6. 服薬継続の評価

薬剤師が3回指導した薬剤師外来患者を対象に，ChE-I薬およびメマンチンの継続率を指導開始前後で比較した．なお，評価期間は6カ月とした．また，服薬継続評価は，薬剤師外来受診時に持参してもらった残薬を，薬剤師と患者で確認するピルカウント法で実施した．また，ChE-I薬およびメマンチンの実残薬数が予定残薬数の100%の場合を「服薬コンプライアンス良好」，100%未満の場合を「服薬コンプライアンス不良」と定義した．

7. 統計解析

薬剤師外来開始前後におけるMMSE値の差の検定はStudent's *t*-test（両側検定）により行った．有意確率<0.05を有意差ありと判定した．

8. 倫理規定

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し，大分大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：946）．なお，本研究は「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱い

のためのガイドライン」に留意して，実施し，患者個人情報については匿名化して取り扱った．

結 果

1. 患者背景

対象期間における指導対象患者数は39名であった．そのうち，調査対象患者は18名であり，全て指導開始以前より，当院にて治療中であった（図2）．対象患者の疾患内訳として，アルツハイマー型認知症（AD）が15名，レビー小体型認知症（DLB）が2名，軽度認知障害（MCI）が1名であった．認知症治療薬であるChE-Iとしてドネペジルが最も多く使用され，次いで，リバスチグミン，ガランタミンの順であった．また，メマンチンは単剤使用例が1名，他剤との併用例が10名であった（表1）．

2. 薬剤師外来患者における医師からの指導依頼理由と，指導内容および転帰

指導患者18名について，指導依頼の理由としては，コンプライアンス不良が13名と最も多く，次いで，認知症治療薬変更に伴う服薬指導が3名，併用薬の評価が2名であった（図3）．指導患者18名それぞれの指導依頼の理由，指導内容およ

表1 調査対象患者背景

指導患者数	18名
年齢*	72歳（54-85）
性別（男性/女性）	14名/4名
体重**	42.1 ± 9.2 kg
主病名	
軽度認知障害	1名
アルツハイマー型認知症	15名
レビー小体型認知症	2名
認知症治療薬	
ドネペジル	8名
ガランタミン	2名
リバスチグミン	7名
メマンチン	
単剤	1名
他剤併用	10名

※中央値（範囲），※※平均値±標準偏差

2015年8月1日～2016年4月30日に指導を実施した患者計39名のうち，指導回数3回以上の患者計18名

び転帰について表2に示す。コンプライアンス不良患者へは服薬指導を実施し、残薬調整などを実施した。また、副作用の理由等により、認知症治療薬を自己中止した患者や多剤服用によりコンプライアンス不良であった患者へは、医師へ併用薬の中止の提案および使用薬剤の整理を行った。

3. 薬剤師外来前後における認知機能の変化

指導患者 18 名の薬剤師による指導開始前後に

図3 薬剤師外来患者に対する医師からの指導依頼理由

3 回指導を実施した患者 18 名。

における MMSE スコアの比較について図4に示す。開始前後において、MMSE スコアの有意な変化は認められなかった。

図4 薬剤師外来患者における指導前後の認知機能の比較

3 回指導を実施した患者 18 名。数字は患者番号を示す。

◆ 1 ■ 2 ▲ 3 ✕ 4 ✕ 5 ● 6
— 7 — 8 — 9 ◆ 10 ■ 11 ▲ 12
✕ 13 ✕ 14 ● 15 — 16 — 17 — 18

表2 薬剤師外来における薬剤師の指導内容および転帰

患者 No.	介入理由	介入内容と転帰
1	コンプライアンス不良	服薬指導実施。服用忘れなく経過。
2	コンプライアンス不良	服薬指導実施。残薬調整後、お薬手帳に記載し、保険薬局へ連絡。
3	コンプライアンス不良	めまい等により自己中止していたため、医師ヘリバスチグミンの減量を依頼。
4	コンプライアンス不良	服薬指導。残薬調整
5	コンプライアンス不良	服薬指導。残薬調整
6	コンプライアンス不良	フィジカルアセスメントにて頻脈の発現を確認。医師ヘリバスチグミンを別の薬剤へ変更を提案
7	コンプライアンス不良	服薬指導実施。
8	抗認知症薬変更に伴う服薬指導	服薬指導。副作用なく継続。コンプライアンス良好
9	抗認知症薬変更に伴う服薬指導	服薬指導。副作用なく継続。コンプライアンス良好
10	抗認知症薬変更に伴う服薬指導	服薬指導。副作用なく継続。コンプライアンス良好
11	併用薬の評価	眠気強くアピリプラゾール中止を医師へ依頼
12	併用薬の評価	頻尿があるため、フェソテロジンの追加を医師へ提案。服用開始後、頻尿改善。
13	コンプライアンス不良	服薬指導。併用薬が多いことにより不安あり、20 年前より服用中のジフェニドールについて現在症状がないため、中止
14	コンプライアンス不良	服薬指導。お薬手帳に残薬を記載し、保険薬局へ連絡。
15	コンプライアンス不良	服薬指導。残薬調整
16	コンプライアンス不良	服薬指導。ドネペジル服用後めまいがあるため、医師へ減量を提案し、減量となった。
17	コンプライアンス不良	服薬指導。残薬調整
18	コンプライアンス不良	服薬指導。残薬調整

4. 薬剤師外来開始前後における服薬コンプライアンスの比較

服薬コンプライアンス不良にて医師より指導依頼があった患者 13 名について、薬剤師による指導開始前、開始後 3 カ月および 6 カ月における服薬していない患者割合の推移を図 5 に示す。開始前に比較し、開始後 3 カ月 (9/13 名, 69.2%) および 6 カ月 (3/13 名, 23.1%) で減少していた。なお、開始後 3 カ月および 6 カ月の追跡率は 100% であった。

考 察

薬剤師外来において、薬剤管理指導の開始により、服薬継続率が向上した。また、今回、指導開始前後で認知機能に変化は認められなかったが、薬剤師の指導により、患者のコンプライアンスが向上したことから、今後も継続して指導を続けることで、有効性の維持につながるものと考えられる。

認知症治療薬の長期投与が可能となってから、初回投与後の漸増期間を超えると、認知症治療薬が長期処方されるケースが多い。また、薬剤師の医師への提言によるドネペジル 10 mg への増量は、介護負担尺度にて評価した際に、4 週目以降、介護者の負担を有意に軽減させたと報告されている。¹¹⁾ そのため、患者・家族を含めた薬剤管理指導の重要性はますます高まるものと考えられる。今回の取り組みにおいて、長期的な認知機能や副

作用の評価は実施できていなかった。しかしながら、今回の取り組みにより、服薬継続率が増加し、外来において薬剤師の必要性を裏付ける結果を示すものと考えられる。すなわち、認知症患者に対する薬物療法支援において、薬剤師がかかわることで、認知症患者に対する薬物療法の質向上につながるものと思われる。

本調査における服薬コンプライアンスの評価方法としては、外来受診時に、残薬を持参してもらい、残薬の数を確認するピルカウント法を採用した。しかしながら、廃棄や持参忘れなどによる錠数確認の不正確さが問題とされており、とりわけ、医療者と患者との信頼関係が十分構築できていない場合に問題になると報告されている。今回、服薬継続率を調査した 18 名は、全患者が通院歴 1 年以上と長く経過しているものの、今後は、自己報告式評価と客観的な指標を組み合わせた多面的評価法を実施するなど服薬コンプライアンスの評価方法について検討が必要と考えられる。

認知症患者を対象とした薬剤師外来の有用性については、Watanabe らが、薬剤師外来実施群では未実施群に比較し、1 年間の服薬継続率は約 25% 向上したと報告している。¹¹⁾ この報告では、薬剤師による指導場所が、薬剤部内であり、主に、医師の診断後のカウンセリングとなることが当院の運用と異なる点である。さらに、認知機能の評価や医師への提案事項については検討されていない。今回の調査結果は、薬剤師外来の有用性を認知機能、提案事項、服薬コンプライアンスで評価した点において、薬剤師外来の有用性をより裏付ける結果となった。また、介入症例は少ないものの、薬剤師外来における薬剤師の介入により、副作用を聴取し、医師へ ChE-I の減量や別薬剤への変更を提案 (表 2, 患者 No 6, 16)、および併用薬の中止や追加の提案 (表 2, 患者 No 11, 12) を行えた点において、薬剤師の介入は意義深いものと思われる。

本研究の限界として、アンケートなどを使用した患者理解度の評価を実施していない点、評価した患者数が少ない点である。従って、今後は、患者理解度と服薬継続率および認知機能との関連性について検討していく必要がある。

図 5 薬剤師外来患者における指導前後における服薬コンプライアンス不良患者割合の比較

3 回指導を実施し、コンプライアンス不良患者 14 名。縦軸は、服薬していない患者の割合 (%) を示す。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）（研究代表者：朝田 隆）：総合研究報告書「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」2013.
- 2) 新井平伊, 新規認知症治療薬に求められるもの；認知症治療の新たな展開, 臨床精神薬理, 2011, **14**, 1123-1129.
- 3) Umegaki H, Itoh A, Suzuki Y, Nabeshima T, Discontinuation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in geriatric practice, *Int Psychogeriatr*, 2008, **20**, 800-806.
- 4) Hasegawa M, Takagi K, Shimokata K, Byrd HJ, Nabeshima T, Evaluation of "Bronchial Asthma Pharmaceutical Care Clinic for Outpatients" Run by Pharmacists at Nagoya University Hospital, 医療薬学, 2006, **32**, 1038-1043.
- 5) 今村牧夫, 名倉弘哲, 武本千恵, 外来がん患者に対する薬剤師外来の有用性の検討, 医療薬学, 2010, **36**, 85-98.
- 6) 中島輝一, 真野泰成, 大内あかり, 佐藤大輔, 岩田杏子, 樋口安耶, 江原邦明, 加藤芳徳, 廣澤伊織, 田島正教, 土屋文人, 山田治美, 小瀧 一, 旭満里子, 外来がん患者に対する薬剤師外来の役割とその評価, 医療薬学, 2012, **38**, 599-608.
- 7) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, "Minimal state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatr Res*, 1975, **12**, 189-198.
- 8) Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial, *JAMA*, 2004, **291**, 317-324.
- 9) 本間 昭, 中村 祐, 斉藤隆行, 難波幸治, 石田亮, ガランタミン臭化水素酸塩のアルツハイマー型認知症に対するプラセボ対象二重盲検比較試験, 老年精神医学雑誌, 2011, **22**, 333-345.
- 10) Nakamura Y, Imai Y, Shigeta M, Graf A, Shirahase T, Kim H, Fujii A, Mori J, Homma A, A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease, *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2011, **1**, 163-179.
- 11) Watanabe N, Yamamura K, Suzuki Y, Umegaki H, Shigeno K, Matsushita R, Sai Y, Miyamoto KI, Yamada K, Pharmacist-based donepezil outpatient consultation service to improve medication persistence, *Patient Preference and Adherence*, 2012, **6**, 605-611.