心不全患者に対する病院の薬剤師と 保険薬局の薬剤師による協働介入の効果

高井 靖*, 梶間勇樹
三重ハートセンター薬局

Effects of Cooperation Intervention by Hospital Pharmacists and Community Pharmacists

Yasushi Takai* and Yuuki Kajima
Department of Pharmacy, Mie-Heart Center Hospital

〔 Received December 18, 2019 〕
〔 Accepted March 23, 2020 〕

In this research, we examined the effects of collaborative intervention by pharmacists in hospitals and insurance pharmacies on the quality of life (QOL) and medication adherence of heart failure patients. Heart failure inpatients were assigned to the collaborative intervention group (Group A) and the control group (Group B), with each group containing 35 subjects. Both groups were examined 12 months after they were admitted to hospital, and the conditions at the time of admission were used as the baseline. The primary endpoint was QOL, which was evaluated by the Minnesota Living with Heart Failure (MLHF) scale, and the secondary endpoints were medication adherence and prescription complexity index, which were assessed using the medication regimen complexity index (MRCI) and the Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4), respectively. The number of target patients that could be analyzed was 31 in group A (18 men and 13 women with an average age of 78.1 ± 9.9 years), and 29 in group B (17 men and 12 women with an average age of 79.6 ± 8.1 years). The QOL at the time of admission and discharge from the hospital was significantly improved in group A and B ($P < 0.05$). MMAS-4 improved significantly in group A ($P < 0.05$) but did not change significantly in group B. MRCI was significantly increased in group B ($P < 0.05$). It is suggested that the intervention by pharmacists in hospitals and insurance pharmacy pharmacists for heart failure patients may have an impact on improving the quality of life.

Key words — heart failure, quality of life (QOL), Minnesota Living with Heart Failure (MLHF), medication regimen complexity index (MRCI), Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4), collaborative intervention

緒 言

日本は、2013年に世界に先駆けて高齢化率は25%となり、超高齢社会を迎えている。厚生労働省は、2025年を目途に可能な限り住み慣れた地域で自分らしい暮らしを人生の最期まで続けることができるよう、「地域包括ケアシステム」の構築を進めている。入院から在宅に移行する患者にとって継続した薬物療法は、再入院リスクを減らす重要な鍵になる。

慢性心不全患者の治療目標は、「予後の改善」

と「生活の質（quality of life: QOL）の改善」である。慢性心不全患者は、入退院を繰り返すことが多く、1年後の再入院は17.5%、3年後の再入院は25.5%であったという報告がある。¹⁾ また心不全増悪による再入院の要因として、治療薬服用の不徹底が11%であったという報告があり、²⁾ 服薬アドヒアランスを良好に維持することは心不全患者の再入院の予防のために必要である。我々は、先行研究において病院薬剤師の外来受診時における継続した介入は、服薬アドヒアランスを改善するという報告を行った。³⁾ しかし、地域包括ケア

*〒515-0302 三重県多気郡明和町大字大淀2227-1

システムでは病院の薬剤師と保険薬局の薬剤師が連携することが必要となるが、この連携による患者アウトカムを評価した報告は先行研究も含めて散見されない。そこで、本研究は心不全患者を対象として、病院の薬剤師と保険薬局の薬剤師が退院後も協働して介入した効果を QOL と服薬アドヒアランスで検証した。

方 法

1. 対象患者と協働介入

この調査は、当院に入院した心不全患者を対象に、2018 年 4 月 1 日～2019 年 6 月 30 日の期間で実施した。対象患者は、本研究に参加する保険薬局はあらかじめ決められており、その該当する薬局をかかりつけ薬局としている患者について、研究説明を行い口頭で同意を得た患者とした。登録人数は先行研究（各群 25 例）と当院の心不全の症例数を考慮して各群 35 名とした。封筒法により、退院後も当院薬剤部と保険薬局で協働介入をする群（A 群）と今まで通りに保険薬局で投薬を受ける群（B 群）に割り付けた。なお、両群とも認知症患者と家族を含めた介護者による服薬管理を受けている患者および末期重症患者は対象患者から除外した。そして、A 群については、退院時サマリーを作成して保険薬局の薬剤師に FAX などで入院中の情報共有を行った。保険薬局の薬剤師は A 群の該当患者が来局した際にあらかじめ取り決めておいた介入項目に従ってチェックを行い（表 1）、6 カ月後に定期報告を行い、その他は何かイベントがあれば病院の薬剤師にトレーニングレポートとして FAX で情報提供をすることと、さらに必要に応じて病院の薬剤師と協議を行い、病院の医師またはかかりつけの医師に処方提案を行った。

2. 調査デザインと評価項目

A 群と B 群について入院時をベースラインとして、退院 12 カ月後と比較した。患者背景は、年齢、性別、心不全治療薬である。主要評価項目は、患者 QOL を Minnesota Living with Heart Failure (MLHF) 質問票で評価した。⁴⁾ 副次評価項目は、

表 1 協働介入

介入項目
薬物治療への介入
1) 用法・用量、効能効果のチェック
2) 副作用モニタリング
3) 相互作用チェック
4) 重複投与チェック
5) 薬効評価
6) 腎障害時の投与量チェック
7) 採血依頼
8) バイタルサイン・フィジカルアセスメント
9) 処方提案
服薬アドヒアランスへの介入
1) 服薬状況の把握、服薬管理能力の評価
2) 服薬数を減らす
3) 服用方法の簡素化
4) 剤形の工夫
5) 1 包化調剤、服薬カレンダー、お薬ケース
6) 介護者との連携
患者指導への介入
1) 疾患に対する理解、薬物治療が必要な理由の理解
2) 薬物に対する知識（投与目的、用法・用量、効能効果、副作用、注意事項）
3) 動機づけ

服薬アドヒアランス（Morisky Medication Adherence Scale: MMAS-4 で評価）、⁵⁾ 服用薬剤数、処方の複雑指数（medication regimen complexity index: MRCI で評価）である。⁶⁾ 入院時調査はベッドサイドで聞き取りを行い、12 カ月後については、両群とも定期診察前にそれぞれ聞き取りを行った。

3. MLHF 質問票

この質問票は、心不全の症状やそれにともなう活動制限が心不全患者の生活の質を低下させるという視点で、心不全患者自身がどのように認識しているか質問している。この質問票の評価は 21 項目の質問からなり、項目ごとに「いいえ→まあまあ→非常に困る」の段階を 0～5 のスコア範囲で示し、その合計スコア（0～105）で QOL を評価するものである（表 2）。高スコアほど心不全関連 QOL の低下を示すものである。

4. MMAS-4 と MRCI

MMAS-4 は患者自身の認識により服薬行動を見ることができる尺度である。本調査では神島らの研究報告を参考に行った。⁷⁾ 具体的には、「薬を

表2 MLHF 質問票と結果

質問	A 群		B 群	
	入院時	12 カ月後	入院時	12 カ月後
1 足の浮腫 (むくみ)	3.16 ± 1.18	2.32 ± 0.83	2.68 ± 0.54	2.17 ± 0.41
2 日中、椅子に掛けたり、横になって休むことがある	3.68 ± 0.54	3.16 ± 0.77	2.52 ± 0.57	2.55 ± 0.57
3 歩いたり、階段を昇るのがしんどい	3.32 ± 0.83	3.35 ± 0.87	2.66 ± 0.52	2.69 ± 0.54
4 家事や庭仕事やしんどい	1.84 ± 1.18	1.84 ± 1.18	2.17 ± 0.41	2.17 ± 0.41
5 外出するのがしんどい	3.32 ± 0.54	3.35 ± 0.55	2.34 ± 0.54	2.34 ± 0.54
6 夜、熟睡できない	2.00 ± 1.26	2.00 ± 1.26	2.00 ± 0.63	2.03 ± 0.63
7 友達や家族と一緒に何かをすることが難しい	2.68 ± 0.83	2.68 ± 0.83	2.17 ± 0.41	2.17 ± 0.41
8 働いて収入を得ることが難しい	2.16 ± 0.97	2.16 ± 0.97	2.34 ± 0.54	2.34 ± 0.54
9 娯楽、スポーツ、または趣味を楽しむのが難しい	2.16 ± 0.97	2.16 ± 0.97	2.17 ± 0.41	2.17 ± 0.41
10 性生活 (セックス) が困難である	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.34 ± 0.82	0.34 ± 0.82
11 好きな食べ物を食べる量が減った	2.45 ± 0.51	2.52 ± 0.57	2.66 ± 0.84	2.66 ± 0.84
12 息切れがする	3.52 ± 0.57	2.68 ± 0.54	3.00 ± 0.63	2.66 ± 0.52
13 疲れやすい、だるい、気力がなくなると感じる	3.32 ± 0.54	3.00 ± 0.89	3.34 ± 0.54	3.31 ± 0.48
14 入院	2.68 ± 1.77	2.68 ± 1.77	3.52 ± 0.57	3.52 ± 0.57
15 医療費の支払い	1.84 ± 1.71	1.84 ± 1.71	3.52 ± 0.57	3.52 ± 0.57
16 治療による副作用	0.52 ± 0.57	0.52 ± 0.57	0.83 ± 0.41	0.83 ± 0.41
17 自分は家族や友達に負担をかけていると思う	3.32 ± 0.54	3.32 ± 0.54	3.83 ± 0.41	3.83 ± 0.41
18 生活が自分の思う通りにならないと感じる	2.81 ± 0.78	2.84 ± 0.77	3.17 ± 0.41	3.21 ± 0.49
19 不安	2.29 ± 0.53	2.32 ± 0.54	2.83 ± 0.41	2.86 ± 0.44
20 集中力が低下し、物が思い出せない	2.32 ± 1.53	2.35 ± 1.52	1.66 ± 0.77	1.69 ± 0.85
21 気分が落ち込む (憂鬱になる)	2.65 ± 0.83	2.68 ± 0.83	2.17 ± 0.41	2.17 ± 0.41

(平均 ± 標準偏差). MLHF: Minnesota Living with Heart Failure.

飲み忘れたことがある」「薬を飲む時を忘れたことがある」「調子がいと薬を飲むことをやめることがある」「体調悪いと薬を飲むことをやめることがある」の4項目に対して、「はい/いいえ」で回答し、「はい」を1点、「いいえ」を0点として加算した合計点で評価した。

MRCIは投与レジメンいわゆる処方複雑さを定量化するためのツールである。大きく3つのセクションからなる。セクションA(剤形)は、投与経路(経口、局所、点眼、点鼻等)とその剤形(錠剤、液剤、スプレー等)からなる。セクションB(投与頻度)は、1日の投与頻度やタイミングからなる。セクションC(投与に必要となる追加条件)は、漸減、漸増、食事との関連、粉碎などからなる。これらのセクションごとに細かなチェック項目が65項目あり、それぞれの項目は重み付けによる点数配分がされている。合計スコアが大きいほど、より複雑なレジメンであることを示す。

5. 統計解析

MLHF, MMAS-4, 服用薬剤数, MRCIに対する協働介入効果については、従属変数を介入12カ月後のMLHF, MMAS-4, 服用薬剤数, MRCI, 独立変数を群(A群, B群), それぞれ介入前のMLHF, MMAS-4, 服用薬剤数, MRCIとするanalysis of covariance (ANCOVA)にて検証した。ANCOVAを用いた理由はA群とB群の介入前の従属変数の差を補正するためである。またA群とB群の介入前後の従属変数の平均値の差にPaired *t*-testを適用し、介入前後の変化を検証した。統計的有意性検定の有意水準は0.05とした。統計解析はIBM SPSS Statistics24 (IBM Japan, Ltd, Tokyo)にて実施した。

6. 倫理委員会

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、医療法人三重ハートセンターの倫理委員会にて承認を得て実施した(承認番号2018-08-117)。

結 果

1. 患者背景と調査項目

A 群と B 群の被験者背景を表 3 に示す。A 群は 31 名（男性 18 名、女性 13 名、平均年齢 78.1 ± 9.9 歳）で、B 群は 29 名（男性 17 名、女性 12 名、平均年齢 79.6 ± 8.1 歳）であった。A 群と B 群で平均年齢に有意差は認められなかった。また被験者の男女構成や心不全治療薬の差はなかった。MLHF、MMAS-4、服用薬剤数、MRCI 以外の変数は、従属変数との関係を想定したマッチングに

用いた変数である。ANCOVA の結果を表 4 に示す。表 4 は介入の有無による 12 カ月後の結果（修正平均）を比較したものである。介入 12 カ月後の MLHF と MMAS-4 においては、A 群が B 群より有意に低かった。介入後 12 カ月後の服用薬剤数と MRCI においては、A 群と B 群に有意差は認められなかった。MLHF、MMAS-4、服用薬剤数、MRCI の介入前後（すなわち入院時と 12 カ月後）の統計量の変動を表 5 に示す。MLHF については A 群と B 群に有意な改善が認められた。MMAS-4 については A 群に有意な低下が認められ、MRCI

表 3 患者背景（入院時）－性別、心不全治療薬・心不全治療薬以外の治療薬の有無

変数		A 群		B 群	
		n	割合	n	割合
性別	男性	18	58%	17	59%
	女性	13	42%	12	42%
β 遮断薬（入院時）		13	42%	11	38%
angiotensin II receptor blocker: ARB（入院時）		19	61%	18	62%
利尿薬（入院時）		19	61%	18	62%
抗アルドステロン拮抗薬（入院時）		4	13%	3	11%
心不全治療薬以外の治療薬（入院時）		30	97%	29	100%

表 4 MLHF、MMAS-4、服用薬剤数、MRCI の ANCOVA による 12 カ月後の修正平均

従属変数	A 群		P 値
	平均 ± 標準誤差	B 群 平均 ± 標準誤差	
MLHF（12 カ月後）	46.18 ± 0.92	54.42 ± 0.98	0.001
MMAS-4（12 カ月後）	0.36 ± 0.11	0.94 ± 0.08	0.001
服用薬剤数（12 カ月後）	7.70 ± 0.19	7.84 ± 0.21	0.690
MRCI（12 カ月後）	20.07 ± 0.64	20.32 ± 0.68	0.275

共変量は従属変数の入院時値、平均値は入院時の全体平均（MLHF 51.95, MMAS-4 0.95, 服用薬剤数 7.47, MRCI 20.22）にて算出。MLHF: Minnesota Living with Heart Failure, MMAS-4: Morisky Medication Adherence Scale, MRCI: medication regimen complexity index.

表 5 MLHF、MMAS-4、服用薬剤数、MRCI の入院時と 12 カ月後を比較した統計量の変動

		入院時	12 カ月後	差	P 値
		平均 ± 標準偏差 (最大値・最小値)	平均 ± 標準偏差 (最大値・最小値)	平均 ± 標準偏差	
MLHF	A 群 (n=31)	52.04 ± 11.26 (70・41)	49.77 ± 10.97 (67・41)	-2.27 ± 1.14	0.005
	B 群 (n=29)	51.91 ± 4.33 (58・45)	51.23 ± 4.12 (58・45)	-0.68 ± 0.86	0.049
MMAS-4	A 群 (n=31)	0.79 ± 0.88 (3・0)	0.33 ± 0.47 (1・0)	-0.46 ± 0.81	0.017
	B 群 (n=29)	1.11 ± 0.51 (2・0)	0.97 ± 0.48 (1・0)	-0.14 ± 0.62	0.218
服用薬剤数	A 群 (n=31)	7.34 ± 2.83 (14・3)	7.71 ± 2.57 (14・2)	0.37 ± 1.41	0.231
	B 群 (n=29)	7.61 ± 1.68 (10・5)	7.82 ± 1.60 (11・5)	0.21 ± 0.50	0.056
MRCI	A 群 (n=31)	21.76 ± 8.60 (38・8)	21.41 ± 7.38 (38・8)	0.35 ± 5.14	0.451
	B 群 (n=29)	18.69 ± 5.68 (37・14)	19.18 ± 5.53 (37・12)	0.49 ± 0.86	0.043

Paired t-test. MLHF: Minnesota Living with Heart Failure, MMAS-4: Morisky Medication Adherence Scale, MRCI: medication regimen complexity index.

についてはB群に有意な増加が認められた。

考 察

本研究の登録患者は35名ずつであったが、解析できた患者はA群で31名とB群で29名であった。この解析できた患者数が登録時の患者数より減った理由は、死亡、施設へ入所などで当院への受診ができなくなったためである。心不全治療薬は、両群ともACE阻害薬/ARBあるいは β 遮断薬の投与が多く、ガイドラインに準じた治療が行われていた。

統計処理について、ANCOVAによる補正は、有意差があった共変量に対して実施されるものではなく、対象となった協働介入群と対照群の背景に差があれば、比較の公平性の確保を目的に行うべき統計的処理である。本研究の目的は、被験者集団を観察し記述することではなく、介入効果を検証することであり、介入の効果をできるだけ適性に評価するため、ANCOVAによる介入時の評価項目に対する補正を行った。

患者QOLをMLHFで評価した。その結果、A群に有意な改善が認められた。そこで表2のMLHF各項目の変化を検討したところ、4項目のみ改善していた。具体的項目は、「足の浮腫（むくみ）」が3.16から2.32へ、「日中、椅子に掛けたり、横になって休むことがある」が3.68から3.16へ、「息切れがする」が3.52から2.68へ、「疲れやすい、だるい、気力が無いと感じる」が3.32から3.00へと改善していたことが、全体の平均を低下させた要因であった。A群における協働介入は、開局薬剤師が表1の項目について評価し、トレーシングレポートで病院薬剤師へ連絡をして必要に応じて解決策を協議した。トレーシングレポートは、6カ月後の定期報告（33件）とイベント報告（8件）の合計41件であった。このうち、イベント報告の8件については、すべて協働介入を行った。内訳は、剤形変更1例、用法変更2例、薬剤の中止2例、薬剤の変更1例、投与量の変更1例、1包化へ変更1例であった。開局薬剤師は、投薬時に副作用や服薬アドヒアランスの評価や介入だけでなく、患者指導により服薬を継続させる

ことが重要である。すなわち、連携した介入による服薬アドヒアランスの改善とともに、定期的な評価と患者指導の介入により服薬アドヒアランスの維持ができると考えられる。B群については、トレーシングレポートによる報告はなかったがQOLの改善が認められた。B群ではMMAS-4の有意な低下が認められていないことから、服薬アドヒアランス以外の要素として生活習慣の改善などが影響したと推察される。これらの結果、A群では服薬アドヒアランスを改善し、QOLの改善へつながったと推察できた。薬剤師は、生活面や社会面などによるQOLの改善に寄与するよりも、服薬アドヒアランスの改善に伴うQOLの改善に貢献できることが示唆された。

しかしながら、MLHF各項目に関して、入院時と12カ月後で変動がなかった項目も認められた。この結果については、以下のことが考えられる。MLHFの調査方法について、スタッフが項目を読んで回答を聞き取る方法で、その聞き方も統一できていなかったため、スタッフの質問の仕方が患者の回答に影響を及ぼしたことも否定できない。具体的には、12カ月後に調査する際に、前回と比べて変わりますか、一年前と比べて変わりますか、という言葉が各項目で最後につけていたことが挙げられる。また、調査期間において、対象患者の生活環境や家庭環境に変化がなかったことも要因として考えられる。

服薬アドヒアランスには、服薬アドヒアランスの評価尺度であるMMAS-4を使用して調査した。その結果、MMAS-4はA群の平均値に有意な低下が認められ、B群では有意差は認められなかったことから、薬剤師の連携した協働介入は服薬アドヒアランスを改善することが示唆された。すなわち、協働介入で服薬確認、薬効評価と副作用モニタリングを行うことが、患者の服薬アドヒアランスの向上に有用であると言える。

服用薬剤数について、多剤投与が心不全の入院と関係しているが、今回の結果では両群とも有意な変化はなく、両群とも平均7剤以上であった。これは、調査患者は高齢者が多いことから幾つかの合併疾患の服薬が必要であり、その結果多剤投与になったと考えられる。さらに、入院中に個々

の患者について必要な処方が確定していたことや副作用が認められなかったために処方変更がなかったことも要因として考えられる。

最後に、投与レジメンの複雑さを定量化するツールである MRCI を使って評価した。服薬アドヒアランスが悪い患者において MRCI が高い傾向にあり、特に高血圧治療においては服薬アドヒアランス不良群で有意に高かった報告がある。⁸⁾ それゆえ、MRCI をできるだけ下げることが、服薬アドヒアランスの向上のためには必要と考えられる。今回の結果では、A 群ではベースラインと比べて 12 カ月後では有意な変動はなかったが、B 群では有意に上昇していた。このことは、表 1 に示したプロトコールによる薬剤師の協働介入が服用方法に影響を与えていると考えられた。

以上のことから、本研究にて、心不全患者の外來患者に対して病院の薬剤師と保険薬局の薬剤師の協働介入は、服薬アドヒアランスの改善と維持に寄与し、そのことが QOL の改善につながることを示唆された。

しかしながら、本研究の限界として B 群における保険薬局の薬剤師の介入について検証できなかったこと、薬剤師以外の多職種の QOL への介入について検証できなかったことが挙げられる。よって、今後は病院薬剤師と薬局薬剤師の協働介入の手法の分析および多職種連携による QOL への影響を地域全体で検証する必要がある。

謝 辞

本研究にあたり、ご多忙にもかかわらず多大なるご協力をいただきました保険薬局の皆様方に御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Kaneko H, Suzuki S, Goto M, Arita T, Yuzawa Y, Yagi N, Murata N, Kato Y, Kano H, Matsuno S, Otsuka T, Uejima T, Oikawa Y, Sagara K, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yajima J, Yamashita T, Incidence and predictors of rehospitalization of acute heart failure patients, *Int Heart J*, 2015, **36**, 219-225.
- 2) Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K, Kasagi F, Setoguchi S, Mohr M, Kubota T, Takeshita A, Medical and socioenvironmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure, *Am Heart J*, 2001, **142**, 20A-26A.
- 3) 高井 靖, 梶間勇樹, 西川英郎, 心不全患者に対する継続した薬剤師の介入が服薬アドヒアランスに及ぼす影響, *医療薬学*, 2017, **43**, 388-393.
- 4) Rector TS, Kubo SH, Cohn JN: Patient's self-assessment of their congestive heart failure: Content, reliability, and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire, *Heart Fail*, 1987, **3**, 198-209.
- 5) Castellucci LA, Shaw J, van der Salm K, Erkens P, Le Gal G, Petrcich W, Carrier M, Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale, *Thrombosis Research*, 2015, **136**, 727-731.
- 6) George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K, Development and validation of the medication regimen complexity index, *Ann Pharmacother*, 2004, **38**, 1369-1376.
- 7) 神島滋子, 野地有子, 片倉洋子, 丸山知子, 通院脳卒中患者の服薬行動に関連する要因の検討－アドヒアランスの視点から, *日本看護科学会誌*, 2008, **28**, 21-30.
- 8) de Vries ST, Keers JC, Visser R, de Zeeuw D, Haaijer-Ruskamp FM, Voorham J, Denig P, Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes, *J Psychosom Res*, 2014, **76**, 134-138.