

博士論文

多剤併用高齢者に対する薬剤師の
関与に関する研究

2019年度

橋本 良太

博士論文

多剤併用高齢者に対する薬剤師の
関与に関する研究

—特別養護老人ホーム入所者に対する薬剤師の介入効果について—

2019年度

橋本 良太

3-2-3. 安全性の評価.....	18
3-2-4. 介入方法.....	18
3-2-5. 測定.....	19
3-2-6. 主要エンドポイント.....	19
3-2-7. 副次エンドポイント.....	19
3-2-8. 統計解析.....	19
3-2-9. 倫理的配慮.....	23
3-3 結果.....	23
3-3-1. 入所者属性.....	23
3-3-2. 主要エンドポイント.....	23
3-3-3. 副次エンドポイント.....	23
3-3-4. ロジスティック回帰分析.....	23
3-3-5. 安全性の評価.....	28
3-4 考察.....	28
3-5 小括.....	29
第4章 総括.....	30
引用文献.....	31
論文目録.....	36
謝辞	

第 1 章

序論

— 研究の背景及び目的 —

第1章 序論 —研究の背景及び目的—

全国の保険薬局を対象にした2017年度処方調査によると、65～74歳の27.9%及び75歳以上の40.8%で各々5種類以上の薬剤が処方されている¹⁾。また保険薬局585施設で調剤を受けた患者における調査²⁾でも65～74歳の27.2%、75～84歳の36.0%、85歳以上の47.3%で5種類以上の薬剤が調剤されていた。さらに潜在的に不適切な処方（potentially inappropriate medication: PIM）の割合は20%以上であった。高齢者は、加齢に伴う生理的な変化によって疾患の現れ方も治療に対する反応も若年者とは異なる上、複数の疾患を有している³⁾。それらに対して薬が処方されることで多剤併用となる。多剤併用では、予期せぬ相互作用や薬物有害事象の危険性が高くなる⁴⁾。したがって、薬剤師が多剤併用の是正を含めた処方の適正化に関与することは不可欠である。

2017年10月1日現在、わが国における65歳以上の人口は3,515万人で、2042年には3,935万人に達すると推計されている⁵⁾。また、介護サービスの年間実受給者509.58万人の中で、施設サービス受給者は126.62万人（24.8%）を占め、うち特別養護老人ホーム（以下、特養）の入所者は67.26万人（53.1%）と最も多くを占めている⁶⁾。特養は、原則65歳以上の要介護高齢者のための生活施設（終の棲家）で、2017年度の施設数は9,976件に達し年々増加している⁷⁾。日本薬剤師会の調査⁸⁾によると、特養入所者の75%に薬が処方されている。

特養では、薬を日常的に管理している施設内の主たる職種は看護師であり、配薬には介護職員も関与している。両者にとって服薬管理は業務上最も大きな負担になっており、薬の知識不足による不安、配薬ミスや与薬誤りのリスクに加えて、多剤併用による服薬管理の煩雑さや限界が指摘されている⁸⁾。また、服薬に起因した認知機能の低下や身体機能の悪化を確認し難いという報告がある³⁾。そのような中、施設を訪問した薬局薬剤師が薬の保管・管理を実施している特養の割合は6.2%に留まっている⁸⁾。特養への薬剤師の配置は法律で義務づけられていない現状で、薬局薬剤師が他職種と連携しながら入所者の服薬管理に積極的に関与することによって得られる介入効果（アウトカム）は大きいと考える。

海外では、nursing home（高齢者施設）での薬剤師の介入によるアウトカムを検証した論文が複数発表されているが、日本ではほとんど報告がない。そこで本研究は、特養入所者に対する薬局薬剤師の介入によるアウトカムを明らかにすることを目的とした。第2章では薬局薬剤師の関与によるアウトカムを後ろ向きに調査した結果を述べる。第3章では、第2章で述べた後ろ向き調査に基づき実施した介入研究の結果を述べ、第4章では研究全体を総括する。

第 2 章

特別養護老人ホーム入所者に対する薬剤師の関与とアウトカム

第2章 特別養護老人ホーム入所者に対する薬剤師の関与とアウトカム

2-1 緒言

2010年3月に日本薬剤師会が公表した調査報告書⁸⁾によると、本調査に回答した全国の特養入所者の74.8%に薬が処方されており、うち80.8%は、薬局薬剤師が院外処方箋により調剤し施設へ届けた薬を使用している。また、薬が処方されている入所者（以下、入所者）の93.9%が、施設職員又は薬局薬剤師による薬の管理を必要としているが、施設を訪問した薬局薬剤師が薬の保管・管理を実施している特養の割合は6.2%に留まっている⁸⁾。薬を日常的に管理している施設内の主たる職種は看護師であり、配薬には介護職員も関与している。両者にとって服薬管理は業務上最も大きな負担になっており、薬の知識不足による不安、配薬ミスや与薬誤りのリスクに加えて、多剤併用による服薬管理の煩雑さや限界が指摘されている⁸⁾。さらに、施設内の看護・介護職員が、服薬状況の不良、薬の重複や有害事象、嚥下能力と剤形の不適合などの問題を把握した時は、処方医や調剤元の薬局へ連絡・相談しているが、タイムリーに対応できているかについても疑問が残る。

患者の服薬状況には、住居環境や薬の保管管理者が関与しており、特に施設入所者では服薬に起因した認知機能の低下や身体機能の悪化を確認し難いという報告がある⁹⁾。したがって、特養に薬剤師が配置されていない現状では、薬局薬剤師が他職種と連携しながら入所者の服薬管理に積極的に関与することによって得られるアウトカムは多岐に渡るものと考えられる。

海外では、高齢者施設での薬剤師の介入によるアウトカムの検証を目的とした研究プロトコルを提示した論文が複数発表されており、アウトカムを評価するエンドポイントの指標として、処方の妥当性¹⁰⁻¹²⁾、病院への紹介・入院件数、せん妄・転倒・死亡の発生件数¹³⁾等があげられている。また、複数のランダム化比較試験（RCT）に基づくシステマティックレビューでは、高齢者施設における多職種連携による介入は転倒や抗精神病薬の使用量の減少など概ね入所者に有用な効果をもたらした。その介入の成功要因は、チームにプライマリケア医と薬剤師が含まれていることや、チーム内の良好なコミュニケーションと効果的な役割の調整であると指摘している¹⁴⁾。一方、日本では、認知症対応型共同生活介護施設において、薬局薬剤師が一包化による服薬支援に加え、お薬管理BOXを導入して介護施設内の職員と連携を図ることによって、単なる一包化による服薬支援と比較して服薬コンプライアンスが改善したとの報告がある¹⁵⁾。また、老人保健施設における、薬剤師から医師への処方提案による減薬効果に関する報告もある¹⁶⁾。しかし、特養において入所者に対して薬剤師が他職種と共に関与を行うことで得られるアウトカムについて検証した論文はない。そこで本研究は、薬局薬剤師が特養を定期的に訪問して薬学的関与を行

った事例をもとに、薬局薬剤師の関与によるアウトカムを明らかにすること、また今後継続して行う介入研究において、薬局薬剤師の介入方法、他職種との連携のタイミングやその内容、アウトカムの評価指標の設定を含む、研究のプロトコルを構築するための基礎データを得ることを目的とした。

2-2 方法

2-2-1. 研究デザイン

後ろ向き観察研究である。

2-2-2. 対象

対象施設は、2名の薬局薬剤師が定期的に訪問し、かつ本調査への協力同意を得た大阪府豊中市の社会福祉法人が運営する3ヶ所の特養（兵庫県宝塚市1施設、大阪府豊中市2施設）とした。この3ヶ所の特養は、各々100名、144名、45名が定員で、いずれも8~10名を1ユニット（グループ）としてケアを行っている。対象は、薬局から処方薬が交付された入所者173名のうち、2015年11月~2017年9月の間に薬局薬剤師から何らかの薬学的関与を受けた入所者とした。

2-2-3. 調査方法

1) 薬学的関与の事例抽出及び分類

上記期間中に、当該特養において薬学的関与を行った2名の薬局薬剤師が、図2-1に示す活動記録に関与内容を個別に記録した（関与事例1件ごとに1枚）。この研究で後ろ向きに収集されたデータは、薬局薬剤師が特養を訪問し始めた2015年11月から2017年9月までの間に実施された全関与事例である。本活動記録の作成に際しては、実際に特養を訪問している2名の薬剤師、当該薬剤師の所属組織の管理者、同学術・運営担当者、薬学部教員を交えたミーティングにおいてブレインストーミングを実施し、KJ（川喜田二郎）法にて記録すべき項目及び分類を決定した。

特養を訪問している2名の薬剤師はともに薬局薬剤師としての勤務歴が10年以上であり、週に1回の頻度で3ヶ所の特養を訪問した。訪問した日は看護師や介護士などの施設内の医療・介護職からの情報入手、看護記録、介護記録などの確認を行った後、前回訪問日以降に体調変化があった入所者や、処方変更された入所者の状況確認を行った。

本活動記録では、薬学的関与の方法を大きく(1)看護・介護職への教育・啓発、(2)服薬モニタリング、(3)服薬後の薬学的管理、に3分類し、関与に応じて期待されるアウトカムを分類ごとに設定した。事例の分類及び得られたアウトカムの選択（複数選択可）は、関与

薬剤師の活動記録

イニシャル		関与の方法 アウトカム	(1)看護・介護職への教育・啓発	(2)服薬モニタリング	(3)服薬後の薬学的管理
生年月日			<input type="checkbox"/> 1.薬識向上 <input type="checkbox"/> 2.服薬管理の意識向上 <input type="checkbox"/> 3.薬の適切な投与 <input type="checkbox"/> 4.その他 ()	<input type="checkbox"/> 1.服薬アドヒアランス向上 <input type="checkbox"/> 2.その他 ()	<input type="checkbox"/> 1.有害事象の発見・回避 <input type="checkbox"/> 2.処方内容の改善 <input type="checkbox"/> 3.ADL 向上 <input type="checkbox"/> 4.検査値改善 <input type="checkbox"/> 5.睡眠コントロール改善 <input type="checkbox"/> 6.排泄コントロール改善 <input type="checkbox"/> 7.その他 ()
性別					
既往歴					
入所者背景					

処方内容		→		→	

Date	得た情報	薬剤師の判断	医師への提案	アウトカム	今後の予定	コンタクトの方法	コンタクトの対象
						<input type="checkbox"/> 施設での会話 <input type="checkbox"/> 施設内カンファレンス <input type="checkbox"/> 電話 <input type="checkbox"/> 電子メール <input type="checkbox"/> 記録類 <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 医師 <input type="checkbox"/> 看護師 <input type="checkbox"/> 介護士 <input type="checkbox"/> 機能訓練指導員 <input type="checkbox"/> 入所者本人 <input type="checkbox"/> 入所者家族 <input type="checkbox"/> その他 ()

図 2-1 薬剤師の薬学的関与の活動記録

した薬剤師の判断に委ねた。その他の記録項目として、処方内容、薬剤師が得た情報、それに基づく薬剤師の判断、医師への提案内容とその結果、今後の予定、薬剤師の関与の契機となった情報の入手方法（コンタクトの方法：複数選択可）、並びに当該情報を入手する際にコミュニケーションした相手（コンタクトの対象：複数選択可）、を設定した。コンタクトの方法は、施設での会話、施設内カンファレンス、電話、電子メール、記録類（看護記録や介護記録等の施設内の記録の閲覧）、その他の6つに分類し、コンタクトの対象は、医師、看護師、介護士、機能訓練指導員、入所者本人、入所者家族、その他、に分類した。記載済みの記録票は、データセンター（当該薬剤師が勤務する薬局グループの本部）に保管し、個人情報情報を匿名化した上で研究用IDを割り振り、解析を行った。

2) 薬学的関与による薬剤費の増減額の算出

事例ごとに、変更された処方薬の薬剤費を2017年4月時点の薬価基準を基に算出した。具体的には、1ヵ月間の薬剤費の差は、変更があった処方薬の処方変更前後の1日薬価の差額に30を乗じて求めた。ただし、1週間に1回服用する薬剤については、薬価を7で除し、1日当たりの薬剤費を算出後、上記と同様に計算した。

2-2-4. 倫理的配慮

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、大阪薬科大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号0039）。

2-3 結果

2-3-1. 薬学的関与を受けた入所者属性

薬学的関与を受けた入所者属性を表2-1に示した。2015年11月から2017年9月までの調査期間中に薬局薬剤師が何らかの薬学的関与を受けた入所者は41人であった。女性が80.5%を占め、平均年齢（SD）は87.8歳（6.9）で、24人（58.5%）に認知症の既往があった。関与前の平均内服薬剤数（SD）は7.3種類（3.6）で、28人（68.3%）は6種類以上の内服薬を服用していた。さらに10人（24.4%）は抗精神病薬を内服しており、9人（22.0%）はベンゾジアゼピン系の薬剤を内服していた。

2-3-2. 事例の内訳

入所者41人から58件の関与事例が集積された。関与の項目は、服薬後の薬学的管理が35件（60.3%）と最も多く、次に看護・介護職への教育・啓発に分類された事例が13件（22.4%）、服薬モニタリングが10件（17.2%）と続いた。また、アウトカムでは、処方内

表 2-1 薬学的関与を受けた入所者属性

項目	人数(%)
薬学的関与を受けた入所者数 (人)	41
性別 (人)	
男性	8 (19.5)
女性	33 (80.5)
年齢 (歳)、平均±SD	87.8±6.9
関与事例 (件)	58
既往症 (人)	
認知症	24 (58.5)
高血圧症	21 (51.2)
糖尿病	9 (22.0)
脳血管障害	10 (24.4)
パーキンソン病	2 (4.9)
心疾患	12 (29.3)
貧血	4 (9.8)
骨粗鬆症	6 (14.6)
内服薬剤数 (種類)、平均±SD	7.3±3.5
内服薬服用人数 (人)	
5 種類以下	13 (31.7)
6～10 種類	21 (51.2)
11～15 種類	6 (14.6)
16～20 種類	1 (2.4)
抗精神病薬	10 (24.4)
睡眠薬	
ベンゾジアゼピン系 (抗不安薬を含む)	9 (22.0)
非ベンゾジアゼピン系	4 (9.8)

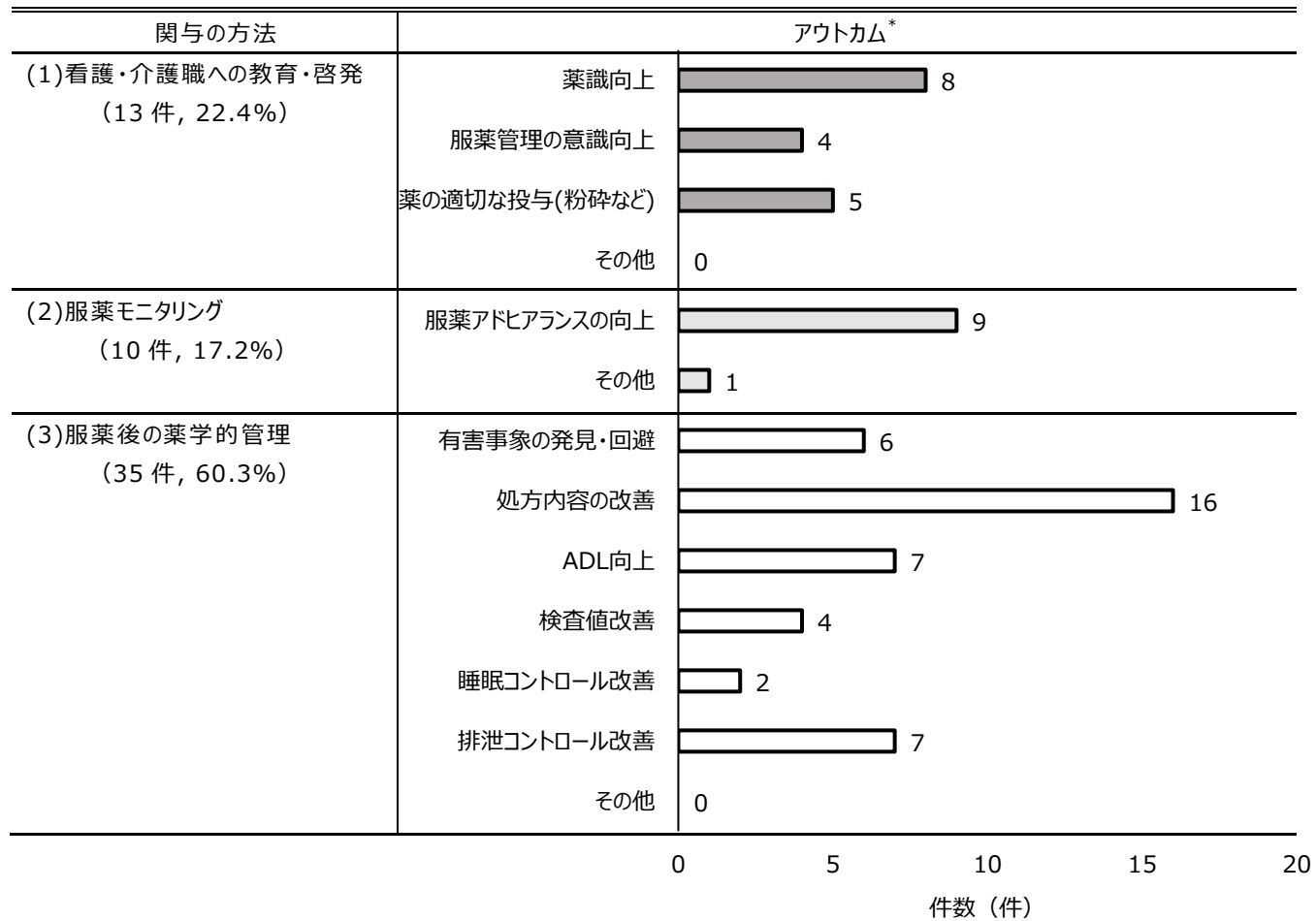


図 2-2 薬剤師の薬学的関与事例の件数及びアウトカム

*各項目の事例についてアウトカムは複数選択されている場合あり

表 2-2 薬剤師の薬学的関与の個別事例

事例 番号	アウトカム分類	入所者		薬品	得られた情報	薬剤師の判断	結果
		年齢	性別				
1	(1) 薬の適切な投与	90	女性	ランソプラゾール OD 錠	粉碎の入所者のため口腔内崩壊錠を服用直前に粉碎している。	粉碎により腸溶性が失われることを介護士は知らない。	水に溶かしてからの服用ができた。
2	(2) 服薬アドヒアランスの向上	85	女性	アスピリン/ランソプラゾール配合錠	錠剤が大きくて飲めず、嚙んで飲もうとしている。	腸溶性のため嚙んでの服用は不可、剤形を小さくできる単剤 2 種への変更が良い。	ラベプラゾール錠 5mg + アスピリン錠 100mg に変更。服用できている。
3	(2) 服薬アドヒアランスの向上	96	女性	メトトレキサートカプセル	飲み込みが悪く、パンは食べられているが、カプセルが口の中に残り、なかなか飲み込めない。	ジェネリックの錠剤なら大きさが少し小さいし、口内に付かない。	メトトレキサート錠に変更。服用できている。
∞	4 (3) 有害事象の発見・回避 ADL 向上	88	女性	リスベリドン	以前に比べて動作が緩慢になってきている。	錐体外路症状が出ている可能性がある。不穏状況を見ながら減量できるか検討する。	減量後中止。体の動きは良くなった。
5	(3) 処方内容の改善 睡眠コントロール改善	88	女性	チアプリド	夜中に徘徊するので困っている。	20 時に服用しているが、効果発現が 1~2 時間後、 $T_{1/2}$ が 3.9 時間であるため、効果持続には服薬時間を遅らせる必要あり。	22 時の服用に変更。23 時~6 時まで熟睡、夜の介護士の負担が軽減。
6	(3) 有害事象の発見・回避 排泄コントロール改善	90	女性	ジスチグミン	尿閉のために服用中だが、下痢が続く。	2.5mg 連日投与により副作用が起こっている可能性がある。	週 2 回月、木に 2.5mg ずつの服用に減量、下痢は改善。
7	(3) 有害事象の発見・回避	100	女性	メマンチン OD 錠 抑肝散	日中に傾眠あり、食欲と食事が低下している。	食前の抑肝散が服用しづらいため食事に影響。またメマンチンによる傾眠の可能性あり。	処方中止で傾眠が減少し、食事が増加。

容の改善に分類される事例が 16 件と最も多く、次いで服薬アドヒアランスの向上に分類される事例が 9 件、薬識向上に分類される事例が 8 件と続いた（図 2-2）。

個別の事例を表 2-2 に示した。薬の適切な投与に関わる事例として、錠剤の不適切な粉碎を回避できた事例（事例番号 1）、服薬アドヒアランスの向上に関わる事例として、剤形変更により服薬が可能になった事例（事例番号 2 及び 3）があった。服薬後の薬学的管理の事例では、抗精神病薬の中止により錐体外路症状が解消した事例（事例番号 4）や、抗精神病薬の服用時点の変更で睡眠時間が確保できた事例（事例番号 5）があった。さらに被疑薬の減量により下痢が改善した事例（事例番号 6）や、有害事象としての被疑薬の中止により傾眠が改善した事例（事例番号 7）もあった。

以下に個別事例 6 及び 7 の詳細を示す。

2-3-2-1. 被疑薬の減量により下痢が改善した事例（事例番号 6）

入所者属性

年齢：90 歳

性別：女性

入所者背景：要介護 4、導尿カテーテル処置済

既往症：高血圧症、糖尿病、S 字結腸癌手術、胆石手術、胃癌手術、脳梗塞、右片麻痺
薬の管理者：施設内看護師、介護士

調剤方法：一包化

服薬コンプライアンス：服薬介助により服用はできている

プロブレムリスト：#1 下痢

服薬支援・管理・処方介入の具体的内容：

薬局薬剤師が定期訪問時の居住ユニットの巡回中に、下痢が続くこと、尻がヒリヒリするためアズノール軟膏を塗っていること、尿量は 1 日 400～500 mLであることを直接確認した。下痢が服用薬剤による有害事象である可能性を考え、服用中の薬剤を精査した。尿閉のために服用しているジスチグミン臭化物の $T_{1/2}$ が 70 時間であるため 2.5 mg の連日投与により副作用が発現している可能性があるかと判断した。処方医に相談した結果、2.5 mg 朝食後隔日服用に減量となった。

5 週間後の定期訪問時の居住ユニットの巡回中に、下痢は少し改善したが泥状便が続いていること、尿量は 1 日 700～800 mLであることを直接確認した。更なる減量を検討する必要があると判断し、次回診察時に泌尿器科の処方医に減量が可能か検討を依頼することとした。その結果、診察時に 2.5 mg 朝食後、週 2 回月・木の服用に減量となった。

他職種との連携：

ジスチグミン臭化物錠 2.5 mg の連日投与による下痢の副作用の可能性があることを施設内の看護師に相談した後、泌尿器科の処方医に電話にて相談した。薬局薬剤師は減量後に下痢の回数と便の状態を確認するよう施設職員に依頼した。

5 週間後、下痢は少し改善したが泥状便が続いていることを直接確認し、施設内の看護師と合議の上、次回診察時に泌尿器科の処方医に更なる減量の検討を依頼した。薬局薬剤師は減量後に下痢の回数と便の状態を確認するよう施設職員に依頼した。

介入結果：ジスチグミン臭化物錠の週 2 回への減量の 2 週間後の定期訪問時、ジスチグミン臭化物錠の服用翌日に 1 日 2~3 回の軟便の排便はあるが、下痢はないこと、尿量は 1 日 700 mLであることを直接確認した。

2-3-2-2. 被疑薬の中止により傾眠が改善した事例（事例番号 7）

入所者属性

年齢：100 歳

性別：女性

入所者背景：要介護 2

既往症：認知症、右大腿骨頸部骨折、左大腿骨転子部骨折、腸閉塞の疑い、イレウスの疑い

薬の管理者：施設内看護師、介護士

調剤方法：一包化

服薬コンプライアンス：服薬介助により服用はできている

プロブレムリスト：#1 日中の傾眠

#2 食欲と食事量の低下

服薬支援・管理・処方介入の具体的内容：

薬局薬剤師が定期訪問時に日中の傾眠があり、食欲と食事量が低下しているという情報を入手した。また食前の抑肝散が服用しづらいという情報も入手した。日中傾眠が服用薬剤による有害事象である可能性を考え、服用中の薬剤を精査した。メマンチンによる傾眠の可能性があり、また食前の抑肝散エキス顆粒の服用しづらさが食事量に影響している可能性があるかと判断した。処方医に現状を伝え、メマンチン塩酸塩の用量を再検討するよう依頼をした結果、20 mg から 10 mg に減量となった。

薬局薬剤師はその 7 週間後の定期訪問時に、減量後に一時的に食事量が増加し、

傾眠も減っていたが、最近また日中傾眠になっていること、夜間は起きてくることなく、朝まで眠っていることを確認した。メマンチン塩酸塩の更なる減量あるいは中止を検討する必要があると判断し、医師に相談した。その結果、メマンチン塩酸塩が 5 mg へ減量となり、さらに 2 週間後医師の判断により抑肝散エキス顆粒とメマンチン塩酸塩が中止となった。

他職種との連携：

薬局薬剤師が定期訪問時に、看護記録及び介護記録から日中傾眠や食事量の低下の情報を入手し、施設内の看護師と情報共有し、合議の上処方の再検討を医師に依頼した。処方変更後も引き続き、施設内の介護士、看護師及び機能訓練指導員に経過観察を依頼した。

薬局薬剤師がその 7 週間後の定期訪問時に、看護記録から日中傾眠が再発しているという情報を入手し、またメマンチン塩酸塩の更なる減量あるいは中止の必要性について施設内の看護師と合議の上、医師に相談した。薬局薬剤師は、施設内の介護士、看護師及び機能訓練指導員に対して、処方変更後の経過観察を依頼した。

介入結果：処方中止の 3 週間後の定期訪問時、施設内の機能訓練指導員に体調が良くなっており、食事量も増え、経過は良好であることを確認した。

2-3-3. コントラクトの方法と対象の特徴

コントラクトの方法と対象の特徴を表 2-3 に示した。コントラクトの方法は、施設での会話が 39 件 (67.2%)、次いで施設内カンファレンスが 14 件 (24.1%) であった。また施設内の看護記録や介護記録などの記録類によるものが 7 件 (12.1%)、電子メールによるものはなかった。また、コントラクトの対象は、介護士が 42 件 (72.4%) と最も多く、次いで看護師が 22 件 (37.9%) であった。医師や機能訓練指導員はともに 4 件 (6.9%) ずつあり、入所者本人や入所者家族も各々 2 件 (3.4%)、3 件 (5.2%) あった。

医師及び看護師からの情報の入手は、施設内カンファレンス時が最も多く、介護士、機能訓練指導員、入所者本人及び入所者家族からの情報の入手は、施設での会話時が最も多かった。

2-3-4. 薬学的関与による薬剤費の変化

薬剤師の薬学的関与による薬剤費の増減を表 2-4 に示した。薬剤師の関与後に内服薬剤数が減少あるいは増減がなかった事例における薬剤費総額は減少していた。また、内服薬剤数が増加した服薬モニタリングの 1 事例でも薬剤費の減少が見られ、事例全体として

表 2-3 コントクトの方法と対象の特徴

	コントクトの対象								
	事例数*(%)	医師	看護師	介護士	機能訓練指導員	入所者本人	入所者家族	その他	
事例数*(%)	-	4 (6.9)	22 (37.9)	42 (72.4)	4 (6.9)	2 (3.4)	3 (5.2)	1 (1.7)	
コ ン タ ク ト の 方 法	施設での会話	39 (67.2)	0	9	31	3	2	3	0
	施設内カンファレンス	14 (24.1)	3	11	9	1	0	0	0
	電話	2 (3.4)	1	1	1	0	0	0	0
	電子メール	0 (0.0)	0	0	0	0	0	0	0
	記録類	7 (12.1)	0	3	4	2	0	0	1

単位：件

*：1 事例についてコントクトの方法及び対象が複数選択されている場合あり

表 2-4 薬剤師の薬学的関与による薬剤費の変化

関与の方法	内服薬剤数の増減 (種類)	件数(件)	薬学的関与による薬剤費増減効果(円)			
			1日当たりの薬剤費	30日分の薬剤費	関与の方法ごとの 薬剤費増減額	
(1)看護・介護職への教育・啓発	-1	1	-14.2	-426.0		
	±0	4	-19.05	-571.5		-997.5
(2)服薬モニタリング	±0	8	-6.4	-192.0		
	+1	1	-11.6	-348.0		-540.0
(3)服薬後の薬学的管理	-9	1	-747.75	-22,432.5		
	-5	1	-340.8	-10,224.0		
	-2	1	-525.2	-15,756.0		
	-1	7	-263.47	-7,904.1	-56,316.6	
	±0	15	-442.4	-13,272.0	-13,272.0	
	+1	4	+319.3	9,579.0		
	+2	1	+590.5	17,715.0		
	+3	1	+21.4	642.0	27,936.0	-41,652.6
合計						-43,190.1

30日分の薬剤費は43,190.1円減少した。

2-4 考察

本調査の結果から、特養入所者に対して薬剤師が定期的に関与を行うことによるアウトカムは多岐に渡ることが示された。この背景として、薬局での調剤時だけでは把握できない入所者の生活状況や関係者の声を、薬剤師が現場に赴いて見聞きできたことが挙げられる。たとえば、薬学的関与の契機となった情報入手の方法は、介護士との施設内での会話が最も多く、実際の個別事例（表 2-2）では 1、2、3、5 及び 7 が該当する。介護士は施設内で食事、睡眠や排泄、さらに服薬の介助を担っており、入所者の生活状況に根ざした服薬管理上の問題を把握しやすい。また、機能訓練指導員からの情報が薬学的関与の契機になった事例は 4 件存在し、その 1 つが個別事例 4（表 2-2）である。機能訓練指導員はリハビリテーション等を通して入所者の活動状況を把握しているため、錐体外路症状など中枢神経系用薬による副作用の兆候を発見しやすい。したがって、薬剤師が、入所者のケア全般を管理している看護師をはじめ、介護士や機能訓練指導員と情報共有することで、嚥下能力と剤形の不適合、副作用などの有害事象の発見や回避、ADL の向上、さらに睡眠・排泄コントロールなどの問題の発見や迅速かつ適切な対応につながったと考える。

また、今回集積した事例では、薬学的関与の前後で内服薬が 6 種類以上処方されていた入所者の割合に有意差はなく（68%→66%）、内服薬剤数にも顕著な差はなかった（平均 7.3 種類→7.0 種類）。しかし、経済的側面からは、表 2-4 に示すように薬の増減に関わらず薬剤費の節減につながるケースも存在することが示唆された。このことは、薬剤師の関与が、減薬のみならず、薬剤の選択や用法・用量の変更による適正使用を促し、有害事象の回避による潜在的な経済効果をもたらす可能性を示唆している。

さらに、患者属性からみた薬物療法の課題が複数指摘されている。病院における 15 歳以上の入院患者を対象にした調査では、薬剤数が 1 種類増えると服薬誤りの発生リスクが 1.42 倍になることが報告されている¹⁷⁾。また、老人保健施設入所者を対象にした調査では、腎機能を悪化させる可能性の高い薬剤について、薬剤数 2 種類以上の群では薬剤数 0 種類の群及び薬剤数 1 種類の群に比較して有意に腎機能（eGFR）の低下を認めた¹⁸⁾。さらに、睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬を内服している群は、内服していない群に比べて転倒率（特に深夜）が有意に高かった¹⁹⁾。本研究において、関与事例に該当した入所者の平均年齢は 87.8 歳で、うち 68.3% が 6 種類以上の薬を使用していた。また、処方内容を見ると、24.4% の入所者に抗精神病薬、31.8% に睡眠薬が使用されていた。したがって、特養入所者の服薬誤りの発生や転倒のリスクは高いことが示唆された。そのような環境下で薬剤師が特養入所者に関与することは治療効果を損なうことなく、減薬や適

正な薬剤選択を可能にし、その結果として、リスクの最小化や特養職員の介護負担の軽減につながるものとする。

介護施設入所者の薬物療法では、PIMによる有害事象の発生割合の高さから、2015年に日本老年医学会が発表した「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」²⁰⁾（以下、ガイドライン）を用いて処方を見直すことが重要であると指摘されている²¹⁾。海外では、薬剤師がPIMのスクリーニングツールとしてSTOPP/START criteria²²⁾を用いて高齢者施設入所者の薬物治療に介入することにより、入所者の転倒件数、薬剤数、投薬コストが減少し²³⁾、PIMが減少した²⁴⁾との報告や、Beers criteria²⁵⁾を用いてPIMが減少した²⁶⁾との報告がある。現時点において日本国内では、高齢者施設におけるデータは乏しいが、薬剤師が居宅を訪問している65歳以上の在宅高齢者のうち、Beers criteriaのPIMに該当する薬が1種類以上処方されていた割合は48.4%であり、薬剤師が訪問時にPIMに起因した有害事象を発見した割合は8.0%であった²⁷⁾。また、65歳以上の外来認知症患者の32.5%にPIMが存在し、それには中枢神経系用薬の処方が影響していた²⁸⁾。今回集積した事例対象者の58.5%が認知症に罹患していることから、薬剤師が特養入所者のPIMに着目して、ガイドラインを活用しながら他職種との連携を強化する意義は大きいと考える。

最後に、本研究の限界・課題として、1)薬剤師の関与方法が個々の裁量に委ねられていること、2)後ろ向き観察研究であり、客観的なエンドポイントによるアウトカム評価が難しいこと、3)入所者の情報が紙ベースで各部署に点在しており、必要な情報の入手に時間を要すること、4)薬剤師不在中の入所者の状況把握に限界があること、5)薬剤師を含む多職種連携の目的や意義に対する認識に個人差があること、などが挙げられる。

2014年に実施された在宅医療と介護の連携に関する調査²⁹⁾では、薬局での多職種連携において「電子メール・電話・FAX」も有効活用されていた。今回の課題を克服すべく、多職種間のコミュニケーションや教育を基盤にした連携手法をさらに検討する必要がある。

2-5 小括

本研究による知見により、特養入所者に薬剤師が関与することによるアウトカムの多様性や施設内での「顔が見える多職種連携」の意義を、本邦で初めて示すことができた。今後は、本研究で明らかになった課題を克服すべく、多職種間の連携手法、薬局薬剤師の関与方法、そのアウトカムを評価するエンドポイントの設定について検討し、さらに連携の内容を記録し共有できる情報通信技術（ICT）を付加した連携システムの構築を行う予定である。

第 3 章

多剤併用高齢者に対する薬剤師の関与に関する介入研究：
非ランダム化比較試験

第3章 多剤併用高齢者に対する薬剤師の関与に関する介入研究：非ランダム化比較試験

3-1 緒言

日本の特養の年間の入所者数は、2011年度の583,600人³⁰⁾から2016年度の720,400人³¹⁾と1.23倍に増加している。その背景には、特養数の増加があり、全国で2011年度の6,951件から2016年度の9,645件と1.39倍になっている³²⁾。特養は、要介護高齢者のための生活施設である。新たな入所者の資格要件は、日本の介護保険制度で設定されている要介護度5段階のうちの原則要介護3以上、65歳以上の高齢者である³²⁾。

2010年3月に日本薬剤師会が公表した調査報告書⁸⁾によると、本調査に回答した全国の特養入所者の74.8%に薬が処方されており、うち80.8%は薬局薬剤師が院外処方箋により調剤し施設へ届けた薬を使用している。また、薬が処方されている入所者の93.9%が、施設職員又は薬局薬剤師による薬の管理を必要としているが、施設を訪問した薬局薬剤師が薬の保管・管理を実施している特養の割合は6.2%に留まっている⁸⁾。薬を日常的に管理している施設内の主たる職種は看護師であり、配薬には介護職員も関与している。両者にとって服薬管理は業務上最も大きな負担になっており、薬の知識不足による不安、配薬ミスや与薬誤りのリスクに加えて、多剤併用による服薬管理の煩雑さや限界が指摘されている⁸⁾。患者の服薬状況には、住居環境や薬の保管管理者が関与しており、特に施設入所者では服薬に起因した認知機能の低下や身体機能の悪化を確認し難いという報告がある⁹⁾。

高齢者では、慢性疾患の増加、多科受診などにより多剤併用になりやすく、そのことが有害事象の発現頻度を高める可能性がある³³⁾。したがって、日本で増加しつつある特養入所者の薬物治療管理に薬局薬剤師が積極的に関与することが急務である。

海外では、薬剤師がPIMのスクリーニングツールとしてSTOPP/START criteria²²⁾を用いて高齢者施設入所者の薬物治療に介入することにより、入所者の転倒件数、薬剤数、投薬コストが減少し²³⁾、PIMが減少した²⁴⁾との報告や、Beers criteria²⁵⁾を用いてPIMが減少した²⁶⁾との報告がある。また、高齢者施設での薬剤師の介入によるアウトカムの検証を目的とした研究プロトコルを提示した論文も複数発表されており、アウトカムを評価するエンドポイントとして、処方の妥当性¹⁰⁻¹²⁾、病院への紹介・入院件数、せん妄・転倒・死亡の発生件数¹³⁾等が用いられている。さらに、複数のRCTに基づくシステマティックレビューでは、高齢者施設における多職種連携による介入は転倒や抗精神病薬の使用量の減少など概ね入所者に有用な効果をもたらした。その介入の成功要因は、連携のチームにプライマリケア医と薬剤師が含まれていることや、チーム内の良好なコミュニケーションと効果的な役割の調整であると指摘している¹⁴⁾。

2015年に日本老年医学会が発表したガイドライン²⁰⁾では、特に慎重な投与を要する薬

物」のリスト（Screening Tool for Older Persons' Appropriate Prescriptions for the Japanese, STOPP-J）が列挙されており、PIM に対して慎重な投与を促している。また、同ガイドラインでは、「薬剤師の役割」が明記され、医師と薬剤師が PIM に関して共通の問題意識を持ち、薬剤師も処方適正化に積極的に関与することが重要であると指摘している。

例えば、服用中の薬や患者の状態に加えて、毎日の生活機能と生活状況の総合的な評価は、薬剤の見直しの際に重要である²⁰⁾。例えば、薬剤の優先順位の判断には、高齢者総合評価（Comprehensive Geriatric Assessment : CGA）を用いて高齢者の認知機能と ADL を評価することが有用である。海外では高齢外来患者 834 人を対象に CGA を用いた評価を医師、薬剤師、看護師、ソーシャルワーカーなどの多職種連携によって行い、減薬や薬剤変更などの介入により薬物有害事象が 35% 低下したと報告されている³⁴⁾。しかしながら、日本の高齢者施設で CGA を用いることが難しいと考えられるため、CGA をモデルにした実行可能なアウトカム指標を検討する必要がある。

日本において、高齢者施設での薬剤師の介入によるアウトカムを検証した報告は、老人保健施設における、薬剤師から医師への処方提案による減薬効果に関するものや、特養において筆者らが後ろ向きに調査したものに限られている³⁵⁾。そこで本研究は、特養に入所している多剤併用高齢者に対して、薬局薬剤師が他職種と連携して薬物療法へ介入する具体的な方法の開発及び、当該介入によるアウトカムを前向きに検証することを目的とした。

3-2 方法

3-2-1. 研究デザイン

研究デザインは、非ランダム化、非盲検、並行群間比較試験である。本研究は TREND 声明に則って実施した。

3-2-2. 対象とマッチング方法

対象施設は、本研究への協力同意を得た、西日本に位置する大阪府豊中市の社会福祉法人が運営する 4 ヶ所の特養とした。いずれの施設も 8~10 名を 1 ユニット（グループ）としてケアを行っている。薬局薬剤師の定期的な訪問が可能な 2 ヶ所の施設（収容規模は各 40 名及び 30 名）の入所者を介入群（以下 IG）に割付け、他の 2 ヶ所の施設（収容規模は各 40 名及び 30 名）の入所者を対照群（以下 CG）とした。各施設の入所者について、主任研究者が処方薬剤数をチェックし、5 種類以上処方されている人数を把握した。対象者は書面による同意が得られた者とした。認知症がある入所者など本人からの同意が得られない場合は、代諾者から書面にて同意を得た。ただし、下記の者は除外した。

- ・緩和ケアを受けている者

- ・精神疾患の既往歴を有する者
- ・すでに処方の見直しが行われた者
- ・評価時点でアウトカムの把握ができない者

研究期間は2018年3月9日～2019年1月7日とし、対象者の登録期間は、研究期間の冒頭4ヵ月とした。介入期間は6ヵ月間とした。

3-2-3. 安全性の評価

中止基準は以下の通りとした。

1. 重篤な有害事象（Grade 3以上）が発生したとき
2. 研究者が研究の継続は不適と判断したとき

主な有害事象としては、薬が直接影響を及ぼす副作用に加え、薬物の中止時に発現する離脱症状も想定されるため、薬との因果関係の有無に関わらず、すべての有害事象を収集した。

3-2-4. 介入方法

薬局での勤務歴を10年以上有する薬剤師が1名ずつ、週に1回の頻度で特養を訪問した。特養訪問時の薬剤師の多職種間連携スキームを表3-1に示した。Step 1では、1)処方変更があった入所者の確認、2)体調変化があった入所者の確認、3)有害事象の有無について確認を行った。Step 2では、入所者の食事、排泄、睡眠、運動の状態、服薬状況を確認した。その後、第2章で行った後ろ向き研究³⁵⁾の結果に基づきPC仕様で開発した「活動記録プログラム」に情報を入力しながら、問題点の把握及びその対応策の決定を行った。このプログラムは、把握した問題ごとに薬剤師の関与方法、そのアウトカムを評価するエンドポイントの項目や種類、内容を設定し記録できるようにシステム化したものである。主要な記録内容は、医師、看護師など他職種から得た情報、情報の入手方法と入手した相手、服用薬剤とPIMの有無、漫然投与や有害事象の可能性、薬剤師が把握した問題と判断、医師への提言や他職種への提案、看護・介護職への教育・啓発、服薬アドヒアランス、有害事象、服薬後の薬学的管理、今後の予定である（図3-1）。

Step 3では、医師の往診前カンファレンスに参加し往診時に確認すべき内容を情報共有した。Step 4では、往診に同行しながら、併用薬との相互作用の有無や剤形の妥当性などを確認し、往診後の医師との情報共有の場で情報提供や適時処方提案を行った。Step 5では、常駐スタッフと情報共有を行い、経過観察の依頼を行った。また、具体的に処方を見直す際には、「活動記録プログラム」に基づき、「処方適正化フローチャート（図3-2）」に沿って介入を行った。

3-2-5. 測定

両群において、研究開始時に入所者の属性（既往歴、性別、年齢、要介護度）、服用薬剤名、服用薬剤数、STOPP-J の PIM 該当薬剤名と該当薬剤数を調査した。フォローアップ期間は 6 ヶ月間とし、評価項目は、服用薬剤数の変化、STOPP-J の PIM 該当薬剤数の変化、薬局薬剤師による処方介入の有無、有害事象（入院、転倒）の発生状況、ADL【（機能的自立度評価, functional independence measure : FIM³⁶⁾）により評価】、QOL (SF-12[®] v2 Standard, Japanese Version 2.0 により評価)、睡眠状況 (OSA 睡眠調査票 MA 版; Oguri-Shirakawa-Azumi Sleep Inventory MA version, OSA-MA³⁷⁾により評価) とした。観察期間は 6 ヶ月間とした。PIM は STOPP-J の「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に該当する薬剤の一般名と医薬品コード一覧³⁸⁾を用いて抽出した。

3-2-6. 主要エンドポイント

PIM 該当薬剤数の平均値、PIM が問題なく 1 以上減少した入所者の割合、転倒回数の平均値及び 6 ヶ月間の転倒した入所者の割合とした。問題なくとは、「薬物の中止時に発現する離脱症状や症状の悪化、中止に起因した有害事象の発生がない状態」と定義した。転倒は、「意図せずに地面またはより低い位置に倒れる状態」と定義した²³⁾。

3-2-7. 副次エンドポイント

薬剤師による処方介入により処方に変更になった入所者の割合、ADL、睡眠状況、QOL の変化とした。

3-2-8. 統計解析

サンプルサイズは、参考文献²³⁾を参考にして、エフェクトサイズ（転倒した被験者の割合における 2 群間の差）を 30%、 α エラーを 5%、検出力を 80% として計算した。目標は 1 群 46 人の被験者を登録することとした。

研究責任者が収集したデータはデータセンターで解析を行った。両群の分布割合の比較には χ^2 検定を用いた。連続変数の解析では群間のアウトカム変数と各群内での変化の比較には反復測定分散分析及び両側 t 検定を用いた。群の比較を 3 時点（開始時、3 ヶ月後及び 6 ヶ月後）で行ったため Dunnett 補正を行った。さらに、6 ヶ月のフォローアップ期間中の転倒の有無を従属変数、入所者の属性、薬剤数の変化、PIM の数の変化を独立変数としてロジスティック回帰分析を行った。薬剤数の変化及び PIM の数の変化は、いずれも 6 ヶ月後の値から開始時の値を引いて算出した（介入後に増加していればプラス、減少して

表 3-1 特別養護老人ホーム訪問時における薬剤師のための多職種間連携スキーム

Step	所要時間 (min)	活動内容	協働（コミュニケーション）した相手	使用したツール
1	15～20	聞き取り ・前回処方に変更になった入所者の確認 ・前回訪問時以降体調変化があった入所者の確認 ・有害事象の有無について確認	看護師、機能訓練指導員	活動記録プログラム フローチャート
2	120	入所者巡回 ・上記に該当する入所者の経過や現在の状況を確認 ・入所者の食事、排泄、睡眠、運動の状態、服薬状況を確認 ・問題点の把握、対応策の検討	看護師、機能訓練指導員、介護士	活動記録プログラム フローチャート 看護記録、介護記録
3	30	往診前の情報共有 ・医師の往診前カンファレンスに参加 ・往診時に確認すべき内容を決定	医師、看護師、機能訓練指導員	活動記録プログラム フローチャート
4	60～90	往診 ・往診同行 ・処方内容（併用薬との相互作用の有無や剤形）の確認 ・往診後の医師との情報共有（場合によっては処方提案）	医師、看護師、機能訓練指導員	フローチャート ガイドライン [†]
5	15	次回訪問時までの申し送り ・常駐スタッフとの情報共有と経過観察の依頼	看護師、機能訓練指導員	ガイドライン [†]

[†] ; 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 ²⁰⁾

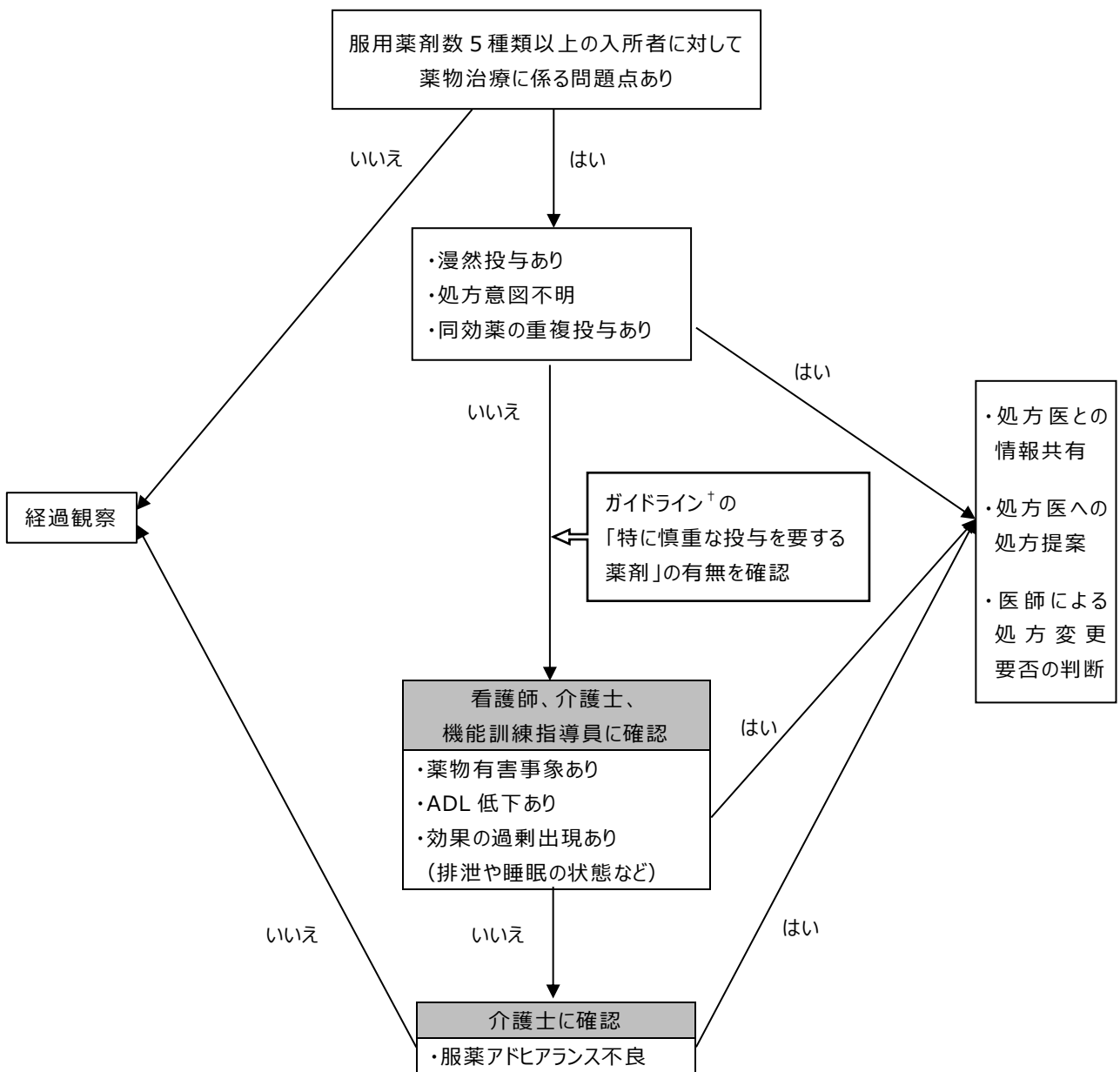


図 3-2 薬剤師による処方適正化フローチャート
[†]; 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015²⁰⁾

いればマイナスの値)。有意水準は 5%とした。解析は、SPSS/PC 統計解析プログラム(version 11.1 for windows; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)を用いて行った。

3-2-9. 倫理的配慮

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、大阪薬科大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号 0050）。

臨床試験登録番号：UMIN000033814

3-3 結果

3-3-1. 入所者属性

5種類以上の薬を服用している入所者のうち参加同意を得た者は、IGで32人、CGで36人であった。IGでは、4人を除外し、解析対象者は28人とした。CGでは、9人を除外し、解析対象者は27人とした（図3-3）。入所者の属性を2群間で比較したところ、顕著な差はなかった（表3-2-a）。

3-3-2. 主要エンドポイント

PIM 該当薬剤数は、開始時で、IG：2.64、CG：2.74 ($p = 0.786$)、6ヵ月後でIG：2.39、CG：2.89 ($p = 0.230$)であり、IGでは有意に減少した($p = 0.032$)（表3-2-b）。問題なくPIMが1種類以上減少した人の割合は、IG：17.9%、CG：3.7% ($p = 0.094$)であった（表3-2-c）。

調査期間中の1人当たり転倒回数はIG：0.04回、CG：0.41回($p = 0.033$)、転倒を経験した人の割合は、IG：3.6%、CG：22.2% ($p = 0.043$)であった（表3-2-c）。

3-3-3. 副次エンドポイント

薬剤師による処方介入があった入所者の割合は、IGで21.4%に対してCGは0%であった（表3-2-c）。QOLの合計スコアは、開始時と6ヵ月後いずれもCGよりIGの方が高かった（各々 $p < 0.001$ 及び $p = 0.036$ ）（表3-2-b）。一方、2群間でADLと睡眠状況スコアに有意な差は認められなかった（表3-2-b）。

3-3-4. ロジスティック回帰分析

「PIM 該当薬剤数の減少」は転倒の減少に影響する要因であった(OR: 115.201; 95%CI: 2.44, 5434.25)。入所者の属性及び薬剤数の変化の影響は認められなかった。

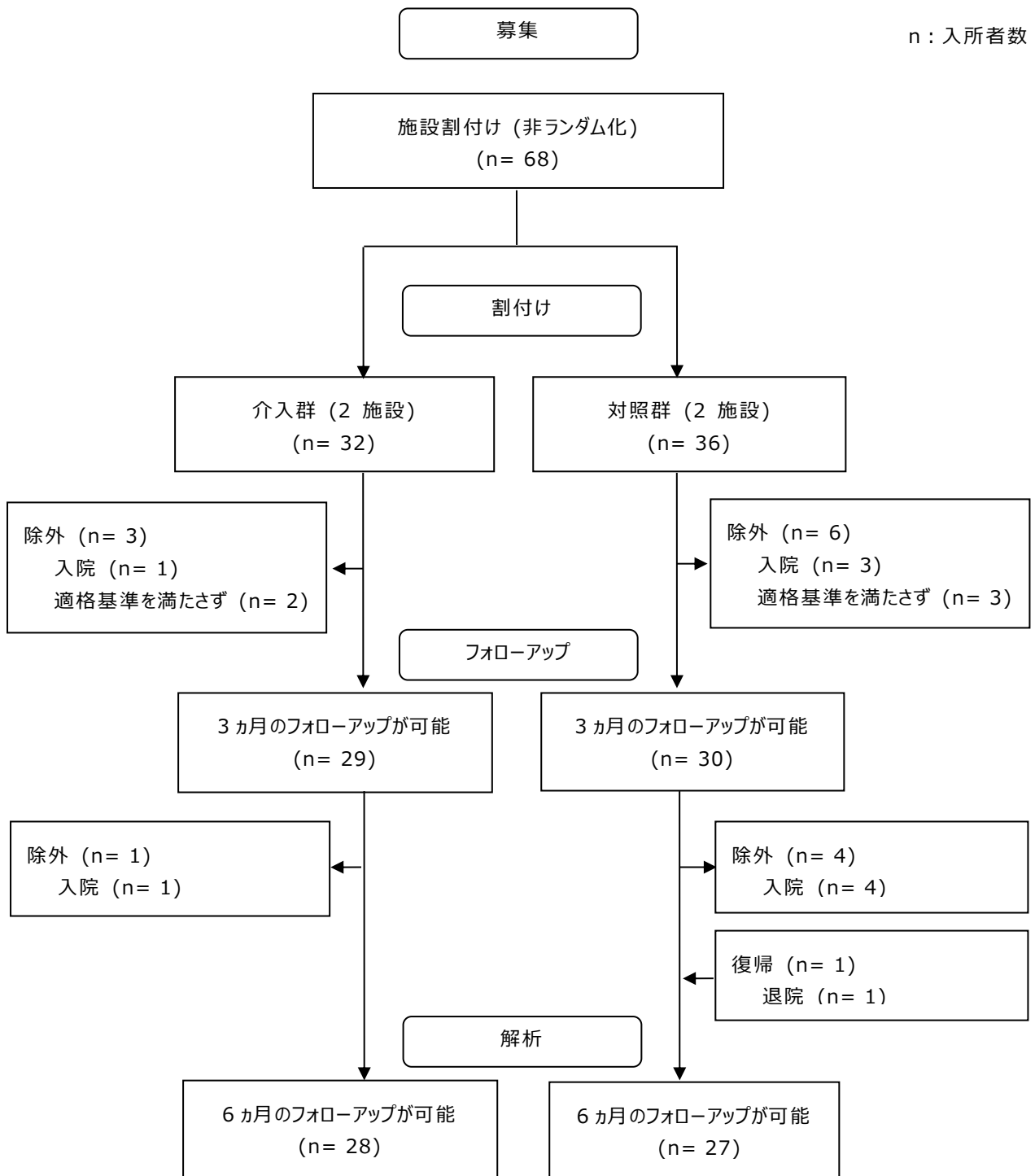


図 3-3 被験者の募集、割付け及び 6 カ月のフォローアップ

表 3-2-a 入所者属性

	介入群 (n = 28)	对照群 (n = 27)	p 值
男性 (%)	21.43	22.22	0.945
年齢 (歳) : 平均(SD)	86.8 (7.1)	84.9 (7.4)	0.338
年齢 (人) [†]			
64 歳 ≥	1	1	
65 - 74 歳	0	0	
75 - 84 歳	6	12	0.184
≥85 歳	21	14	
既往歴			
認知症 (%)	46.4	70.4	0.074
高血圧症 (%)	53.6	48.1	0.694
糖尿病 (%)	3.6	7.4	0.540
脳血管障害 (%)	53.6	48.1	0.694
心疾患 (%)	35.7	29.6	0.638
骨粗鬆症 (%)	17.9	11.1	0.487
要介護度 : 平均(SD)	3.5 (1.0)	3.4 (1.2)	0.755
要介護度 (人)			
3	7	8	-
4	14	8	-
5	3	5	-

[†] 介入群: 最小値 = 62 歳, 最大値 = 98 歳. 对照群: 最小値 = 64 歳, 最大値 = 98 歳

表 3-2-b 対照群と介入群の開始時、3ヵ月後及び6ヵ月後のフォローアップデータ

	開始前			3ヵ月後			6ヵ月後			P値 ^b	P値 ^c
	介入群 (n = 28)	対照群 (n = 27)	P値 ^a	介入群 (n = 28)	対照群 (n = 26)	P値 ^a	介入群 (n = 28)	対照群 (n = 27)	P値 ^a		
薬剤数(種類) : 平均 (SD)	7.71 (2.48)	7.41 (2.17)	0.628	7.57 (2.59)	7.77 (2.16)	0.763	7.46 (2.62)	7.37 (2.22)	0.887	0.360	0.908
PIM ⁺¹ 該当薬剤数(種類) : 平均(SD)	2.64 (1.31)	2.74 (1.35)	0.786	2.54 (1.37)	2.73 (1.25)	0.589	2.39 (1.32)	2.89 (1.70)	0.230	0.032*	0.631
ADLスコア ⁺² (FIM 5項目の合計) : 平均 (SD)	17.93 (8.52)	17.00 (7.36)	0.668	18.29 (8.27)	16.85 (7.41)	0.505	17.82 (8.50)	16.26 (7.35)	0.470	0.987	0.154
睡眠状況スコア ⁺³ : 平均 (SD)											
因子 I (起床時眠気)	16.95 (7.16) ⁺⁵	13.56 (6.21) ⁺⁶	0.079	16.52 (6.69) ⁺⁵	14.24 (5.71) ⁺⁷	0.219	16.27 (7.83) ⁺⁵	14.69 (7.37) ⁺⁶	0.462	0.535	0.200
因子 II (入眠と睡眠維持)	16.80 (5.99)	17.60 (5.54)	0.608	17.21 (6.30)	17.88 (5.02)	0.669	17.55 (6.02)	16.62 (5.35)	0.546	0.663	0.416
因子 V (睡眠時間)	22.09 (5.52)	23.32 (6.27)	0.445	23.29 (6.12)	25.12 (5.75)	0.263	22.61 (6.89)	24.37 (6.28)	0.326	0.815	0.698
QOLスコア ⁺⁴ (8項目の合計) : 平均 (SD)	449.64 (84.26)	363.37 (81.59) ⁺⁸	<0.001*	439.86 (112.03)	374.38 (83.99)	0.019*	423.48 (119.48)	362.78 (86.53)	0.036*	0.317	0.998

* p<0.05

^a 群間

^b 研究終了時の介入群内解析

^c 研究終了時の対照群内解析

⁺¹ PIM; Potentially Inappropriate Medications (潜在的に不適切な処方)

⁺² FIM; Functional Independence Measure を使用

⁺³ OSA-MA; Oguri-Shirakawa-Azumi sleep inventory MA version を使用

⁺⁴ SF-12[®]v2 を使用

⁺⁵ n = 27

⁺⁶ n = 24

⁺⁷ n = 21

⁺⁸ n = 26

表 3-2-c 介入群と対照群におけるアウトカムの経時的変化

	6ヵ月後		P 値 ^a
	介入群 (n = 28)	対照群 (n = 27)	
問題なく減薬した人の割合 (%)	14.3	7.4	0.423
問題なく PIM [†] が減少した人の割合 (%)	17.9	3.7	0.094
薬剤師の提案により処方変更された人の割合 (%)	21.4	0	-
入院回数 (累計/人) : 平均 (SD)	0.18 (0.39)	0.15 (0.36)	0.766
調査期間中に入院を経験した人の割合 (%)	17.9	14.8	0.766
転倒回数 (累計/人) : 平均 (SD)	0.04 (0.19)	0.41 (0.84)	0.033*
調査期間中に転倒を経験した人の割合 (%)	3.6	22.2	0.043*

* p<0.05

^a 群間

[†] PIM: Potentially Inappropriate Medications (潜在的に不適切な処方)

3-3-5. 安全性の評価

研究期間中、CGにおいて有害事象が認められた入所者の割合は33.3% (9/27) で、内容（複数発生あり）は、転倒：6名、入院：3名（肺炎1、骨折1、歩行困難1）、ふらつき：2名、下肢の浮腫、日中傾眠、パーキンソン様症状、車いすからのずり落ち、が各1名であった。

IGにおいて有害事象が認められた入所者の割合は35.7% (10/28) で、内容（複数発生あり）は、転倒：1名、日中傾眠：3名、血圧低下：1名、 γ -GTP値の上昇：1名、現疾患の症状悪化等による入院：4名（てんかん1、低血糖1、CRP値の上昇1、尿路感染症1）であった。ただし、Grade3以上の副作用の発生や、介入が不適と判断された事例はなく、処方介入に起因した有害事象の発生もなかった。

3-4 考察

本研究により、薬局薬剤師が特養入所者の薬物治療に積極的に介入することは、転倒の回避に有効であることが明らかになった。その主な理由として、IGにおける、「薬剤師の提案により処方変更された割合の高さ」と、「多職種連携による見守りの強化」が指摘できる。ガイドライン²⁰⁾では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬や非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、ループ利尿薬、 α 遮断薬の使用が転倒リスクを高めることや、三環系抗うつ薬や抗パーキンソン病薬（抗コリン薬）の使用が起立性低血圧を惹起する恐れがあると指摘されている。以前の研究^{39,40)}で薬剤師の介入とPIMの使用及び転倒のリスクが関連していることが示されており、本研究でPIM及び転倒を評価項目に入れた。CGにおいては上記のいずれかの薬剤を服用中の入所者が16人含まれ、うち6人が転倒を経験していた。一方、IGでは上記いずれかの薬剤を服用中の入所者は6人含まれ、うち1人において、睡眠薬の中止により日中の傾眠が改善されていた。また、IGで有意にPIMの減少が観察されたことから、処方の適正化が効を奏していることが示唆された。ロジスティック回帰分析の結果から、PIMが転倒に関連することが明らかになった。また「見守りの強化」の視点から、IGでは処方適正化フローチャートを用いて、転倒リスクが高い入所者について、薬剤師が施設に常勤する他職種と情報共有し、薬剤師不在時におけるモニタリングのポイントを具体的に伝え注意喚起したことも転倒の回避につながったと考える。減薬数に差が見られなかった背景として、サンプル数の少なさが指摘できる。さらに、研究期間中に両群において入院を経験した一部の入所者が、入院中に減薬されており、CGにおける入院中の減薬数がIGのそれを上回っていたことも結果に影響している可能性がある。ADL、QOL、及び睡眠スコアに差が見られなかった点については、要介護度や認知症罹患割合の高さといった入所者の特徴を鑑みれば、短期間の介入で差をもたらすことは困難であることが推察された。

本研究の主な限界として、4点指摘できる。まず、参加同意の取得が難しく十分なサンプルサイズが確保できなかった点である。この研究の結果を確認するには、より多くの被験者でのさらなる研究が必要である。2点目に、すべての特養で薬剤師の定期訪問ができる環境が整っているわけではないため、施設のランダム割り付けができなかった点である。3点目は、今回採用したアウトカム指標の多くは自己評価が前提であるが、入所者本人の自己評価が難しいことから、スタッフによる観察・評価によるところが大きく、漏れやばらつきが否めない点である。4点目は、介入前の転倒回数に関する正確なデータがなく、観察期間中に発生した転倒回数のみを比較したため、分析時にベースラインの転倒状況を考慮することができなかった点である。

3-5 小括

本研究は、特養入所者を対象として薬局薬剤師による介入方法を具体的に提示し、その実行可能性、有用性及び効果を検証した日本初の試みである。今後は本研究の限界を克服すべくプロトコル、アウトカムを評価するエンドポイントについての再検討を行い、多施設で多人数の入所者を対象とした介入研究を継続する必要がある。

第 4 章

総括

第4章 総括

本研究では、特養において他職種と連携しながら入所者の薬物療法を行う上での安全性に対する薬局薬剤師の介入効果を定量的に評価した。主には、下記の3点を行った。

- (1) 薬局薬剤師のための活動記録プログラムと処方適正化フローチャートを作成した
- (2) 薬局薬剤師が施設に赴いてタイムリーに他職種と入所者の情報を共有した
- (3) 薬局薬剤師が自身の不在時における入所者ごとのモニタリングのポイントを整理し、他職種に注意喚起を促すことにより、多職種間で協同して経過を観察した

その結果、実行可能性や実効性のある多職種間連携スキームを構築することができ、同スキームを薬局薬剤師が利活用することにより特養入所者の薬物療法の安全性が向上することを日本で初めて明らかにできた。

日本は現在、超高齢社会を迎えており、医療資源が限られる中で医療機関・施設・薬局における多職種間連携による薬物療法の実践は不可欠である。薬局薬剤師が処方の適正化を行う上で本研究の成果がその一助となれば幸いである。

引用文献

- 1) Ministry of Health, Labor and Welfare, “Results of Statistics of Medical Care Activities in Public Health Insurance for 2017 (Figure 14(on Page 16))”: (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa17/dl/gaikyo2017.pdf>), cited 21 June, 2019.
- 2) Suzuki Y., Sakakibara M., Shiraishi N., Hirose T., Akishita M., Kuzuya M., Prescription of potentially inappropriate medications to older adults. A nationwide survey at dispensing pharmacies in Japan, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 77, 8-12 (2018), DOI: 10.1016/j.archger.2017.12.010.
- 3) Juurlink D.N., Mamdani M., Kopp A., Laupacis A., Redelmeier D.A., Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity, *JAMA*, 289(13), 1652-1658 (2003), DOI: 10.1001/jama.289.13.1652.
- 4) Kojima T., Akishita M., Nakamura T., Nomura K., Ogawa S., Iijima K., Eto M., Ouchi Y., Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients, *Geriatr. Gerontol. Int.*, 12(3), 425-430 (2012), DOI: 10.1111/j.1447-0594.2011.00783.x.
- 5) Cabinet Office, Japan, “Annual Report on the Ageing Society FY 2018, The Ageing Society: Current Situation and Implementation Measures, FY 2017, Situation on Ageing Population (Chapter 1, Section 1(on Page 2-3))”: (<https://www8.cao.go.jp/kourei/english/annualreport/2018/pdf/c1-1.pdf>), cited 17 October, 2019.
- 6) Ministry of Health, Labor and Welfare, “Results of “Survey of Long-term Care Benefit Expenditures” for 2017, Current status of recipients of nursing care services (Table 2-2(on Page 4))”: (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kaigo/kyufu/17/dl/11.pdf>), cited 21 June, 2019.
- 7) Ministry of Health, Labor and Welfare, “Results of “Survey of Long-term Care Benefit Expenditures” for 2017, Monthly Report(October), Number of establishments provided claims of long - term care benefit expenditure (Table 25) ” : (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kaigo/kyufu/2017/10.html>), cited 21 June, 2019.
- 8) Japan Pharmaceutical Association, “Chiiki yakkyoku ni yoru zaitaku fukuyaku shien (zaitaku iryō kyotaku ryōyō) ni okeru yakubutsu ryōhō no kōjō oyobi kōritsu-ka no tame no chōsa kenkyū hōkoku-sho., Chapter 2”: (http://www.nichiyaku.or.jp/action/wp-content/uploads/2010/08/21zaitaku_sien2.pdf), cited 29 March, 2017.

- 9) Nanaumi Y., Matoba S., Onda M., Tanaka R., Tsubota K., Mukai Y., Sakurai H., Hayase Y., Arakawa Y., A Pilot Study into the Attribute of Patients Who Use Pharmacist's Home-visiting and Factors Related to Adherence among Patients Taking Medication for Dementia, *YAKUGAKU ZASSHI*, 132(3), 387-393 (2012), DOI: 0.1248/yakushi.132.387.
- 10) Anrys P., Strauven G., Boland B., Dalleur O., Declercq A., Degryse J.M., De Lepeleire J., Henrard S., Lacour V., Simoens S., Speybroeck N., Vanhaecht K., Spinewine A., Foulon V., Collaborative approach to Optimise MEDication use for Older people in Nursing homes (COME-ON): study protocol of a cluster controlled trial, *Implement. Sci.*, 11, 35 (2016), DOI: 10.1186/s13012-016-0394-6.
- 11) Wouters H., Quik E.H., Boersma F., Nygård P., Bosman J., Böttger W.M., Mulder H., Maring J.G., Wijma-Vos L., Beerden T., van Doormaal J., Postma M.J., Zuidema S.U., Taxis K., Discontinuing Inappropriate Medication in Nursing Home Residents (DIM-NHR Study) : protocol of a cluster randomised controlled trial, *BMJ Open.*, 4(10), e006082 (2014), DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006082.
- 12) Smeets C.H., Smalbrugge M., Gerritsen D.L., Nelissen-Vrancken M.H., Wetzels R.B., van der Spek K., Zuidema S.U., Koopmans R.T., Improving psychotropic drug prescription in nursing home patients with dementia: design of a cluster randomized controlled trial, *BMC Psychiatry*, 13, 280 (2013), DOI: 10.1186/1471-244X-13-280.
- 13) Mestres Gonzalvo C., de Wit H.A., van Oijen B.P., Hurkens K.P., Janknegt R., Schols J.M., Mulder W.J., Verhey F.R., Winkens B., van der Kuy P.M., Supporting clinical rules engine in the adjustment of medication (SCREAM): protocol of a multicentre, prospective, randomised study, *BMC Geriatr.*, 17(1), 35 (2017), DOI: 10.1186/s12877-017-0426-3.
- 14) Nazir A., Unroe K., Tegeler M., Khan B., Azar J., Boustani M., Systematic review of interdisciplinary interventions in nursing homes, *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 14(7), 471-478 (2013), DOI: 10.1016/j.jamda.2013.02.005.
- 15) Doi N., Saito M., Sato A., Nakano T., Effective drug compliance support provided by pharmacists in residential nursing facilities for dementia patients, *Journal of Japanese Society for Dementia Care*, 12(2), 440-445 (2013).
- 16) Kawai Y., Miyazaki E., Onda S., "Kea mikkusu byōin to rōjin hoken shisetsu ni okeru porifamashī kaizen e no torikumi to hyōka", *Aichi Prefetural Journal of Hospital Pharmacy*, 45(2), 6-12 (2017).

- 17) Takahashi S., Moriyama H., Natsume T., Nakao M., Hiejima Y., Epidemiological Research on Factors that Affect Oral Medication Errors, *The Journal of Japan Society for Health Care Management*, 17(2), 66-71 (2016).
- 18) Nakata H., “Rōjin hoken shisetsu nyūsho-sha ni okeru jin-kinō eGFR ni oyobosu naifukuyaku no eikyō”, *The Journal of the Kyoto Medical Association*, 59(1), 83-85 (2012).
- 19) Nakata H., “Rōken nyūsho-sha ni okeru suimin-yaku naifuku to tentō”, *The Journal of the Kyoto Medical Association*, 59(2), 83-86 (2012).
- 20) Kojima T., Mizukami K., Tomita N., Arai H., Ohru T., Eto M., Takeya Y., Isaka Y., Rakugi H., Sudo N., Arai H., Aoki H., Horie S., Ishii S., Iwasaki K., Takayama S., Suzuki Y., Matsui T., Mizokami F., Furuta K., Toba K., Akishita M., Working Group on Guidelines for Medical Treatment and its Safety in the Elderly, Screening Tool for Older Persons' Appropriate Prescriptions for Japanese: Report of the Japan Geriatrics Society Working Group on "Guidelines for medical treatment and its safety in the elderly", *Geriatr. Gerontol. Int.*, 16(9), 983-1001 (2016), DOI: 10.1111/ggi.12890.
- 21) Kojima T., Drug therapy in nursing-care facilities, *Jpn. J. Geriatr.*, 53(2), 102-107 (2016).
- 22) Lam M.P., Cheung B.M., The use of STOPP/START criteria as a screening tool for assessing the appropriateness of medications in the elderly population, *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 5(2), 187-197 (2012), DOI: 10.1586/ecp.12.6.
- 23) Frankenthal D., Lerman Y., Kalendaryev E., Lerman Y., Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 62, 1658-1665 (2014), DOI: 10.1111/jgs.12993.
- 24) Gallagher P., Ryan C., Byrne S., Kennedy J., O'Mahony D., STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 46, 72-83 (2008), DOI: 10.5414/cpp46072.
- 25) American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel, American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 60(4), 616-631 (2012), DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
- 26) Milos V., Rekman E., Bondesson Å., Eriksson T., Jakobsson U., Westerlund T., Midlöv P., Improving the quality of pharmacotherapy in elderly primary care patients through medication reviews: a randomised controlled study, *Drugs Aging*, 30, 235-46 (2013), DOI: 10.1007/s40266-013-0057-0.

- 27) Onda M., Imai H., Takada Y., Fujii S., Shono T., Nanaumi Y., Identification and prevalence of adverse drug events caused by potentially inappropriate medication in homebound elderly patients : a retrospective study using a nationwide survey in Japan, *BMJ Open*, 5(8), e007581 (2015), DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007581.
- 28) Tanaka Y., Onda M., Nanaumi Y., Tanaka R., Tsubota K., Matoba S., Mukai Y., Arakawa Y., An Attempt at Objective Evaluation of the Current Situation of Concomitant Drug Use for Dementia Outpatients at Community Pharmacies, *Jpn. J. Drug Inform.*, 15(4), 155-164 (2014). DOI: 10.11256/jjdi.15.155.
- 29) The University of Tokyo, “Zaitaku iryō to kaigo no renkei no tame no jōhō shisutemu no kyōtsū kiban no arikata ni kansuru chōsa kenkyū hōkoku-sho, March, 2015”: (<http://www.iog.u-tokyo.ac.jp/wp-content/uploads/2015/04/01667ff78127f3599d21c25a6906f782.pdf>), cited 29 March, 2017.
- 30) Ministry of Health, Labor and Welfare, “Results of “Survey of Long-term Care Benefit Expenditures” for 2011, Current status of recipients of nursing care services (Table 2-2(on Page 4))”: (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kaigo/kyufu/11/dl/11.pdf>), cited 12 March, 2018.
- 31) Ministry of Health, Labor and Welfare, “Results of “Survey of Long-term Care Benefit Expenditures” for 2016, Current status of recipients of nursing care services (Table 2-2(on Page 4))”: (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kaigo/kyufu/16/dl/11.pdf>), cited 12 March, 2018.
- 32) Ministry of Health, Labor and Welfare, “The 143rd Social Security Council Nursing Care Benefit Expense Subcommittee Material, Document No. 2 (Nursing Care Elderly Welfare Facility)”: (https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantou/0000171814.pdf), cited 12 March, 2018.
- 33) Kojima T., Akishita M., Kameyama Y., Yamaguchi K., Yamamoto H., Eto M., Ouchi Y., High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database, *Geriatr. Gerontol. Int.*, 12(4), 761-762 (2012), DOI: 10.1111/j.1447-0594.2012.00868.x.
- 34) Schmader K.E., Hanlon J.T., Pieper C.F., Sloane R., Ruby C.M., Twersky J., Francis S.D., Branch L.G., Lindblad C.I., Artz M., Weinberger M., Feussner J.R., Cohen H.J., Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly, *Am. J. Med.*, 116(6), 394-401 (2004), DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.10.031.

- 35) Hashimoto R., Fujii K., Yoshida K., Shimoji S., Masaki H., Kadoyama k., Nakamura T., Onda M., Outcomes of Pharmacists' Involvement with Residents of Special Nursing Homes for the Elderly, *YAKUGAKU ZASSHI*, 138(9), 1217-1225 (2018), DOI: 10.1248/yakushi.18-00065.
- 36) Ottenbacher K.J., Hsu Y., Granger C.V., Fiedler R.C., The reliability of the functional independence measure: a quantitative review, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 77(12), 1226-1232 (1996), DOI: 10.1016/s0003-9993(96)90184-7.
- 37) Yamamoto Y., Tanaka H., Takase M., Yamazaki M., Azumi K., Shirakawa S., Standardization of revised version of OSA sleep inventory for middle aged and aged, *Brain Sci. Mental Disorders*, 10, 401-409 (1999).
- 38) The Japan Geriatrics Society, Tokuni shinchōna tōyo o yōsuru yakubutsu no risuto' ni gaitō suru yakuzai no ippan-mei to iyakuhin kōdo ichiran. List of generic names and pharmaceutical codes of drugs in the “List of drugs that should be used with particular caution”: (https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/tool/xls/list_03.xlsx), cited 12 March, 2018.
- 39) Haumschild M.J., Karfonta T.L., Haumschild M.S., Phillips S.E., Clinical and economic outcomes of a fall-focused pharmaceutical intervention program, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 60(10), 1029–1032 (2003), DOI: 10.1093/ajhp/60.10.1029.
- 40) Berdot S., Bertrand M., Dartigues J.F. Fourrier A., Tavernier B., Ritchie K., Alperovitch A., Inappropriate medication use and risk of falls--a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort, *BMC Geriatrics*, 9, 30 (2009)., DOI: 10.1186/1471-2318-9-30.

論文目録

- 1) Ryota Hashimoto, Keiko Fujii, Kazuko Yoshida, Shizuka Shimoji, Hidenori Masaki, Kaori Kadoyama, Toshiaki Nakamura, Mitsuko Onda, Outcomes of Pharmacists' Involvement with Residents of Special Nursing Homes for the Elderly, *YAKUGAKU ZASSHI*, 138(9), 1217-1225 (2018), DOI: 10.1248/yakushi.18-00065.

- 2) Ryota Hashimoto, Keiko Fujii, Shizuka Shimoji, Atsuyuki Utsumi, Kazutaka Hosokawa, Hiroki Tochino, Shigeki Sanehisa, Masahiro Akishita, Mitsuko Onda, Study of pharmacist intervention in polypharmacy among older patients: Non-randomized, controlled trial, *Geriatrics & Gerontology International*, DOI: 10.1111/ggi.13850.

謝辞

本稿の執筆に当たりましては、四年間の永きにわたり、筆者の研究をご指導頂きました、大阪薬科大学社会薬学・薬局管理学研究室の恩田光子教授に深くお礼を申し上げます。本稿を構成する筆者の研究業績は、恩田先生のご指導の賜物であり、これ無くば本稿の完成を見ませんでした。大阪薬科大学臨床薬学教育研究センターの中村敏明教授には、予備稿を査読頂き、完成稿に向けての貴重な助言と提案を頂きました。ここに併せて御礼申し上げます。また、本論文の主査として、御査読頂き、数多くの示唆を頂いた大阪薬科大学臨床薬学教育研究センターの中村任教授にも、深く御礼申し上げます。

また、筆者の研究期間中、データの収集や入力、解析などに助力してくれた薬剤師の下路静佳氏、藤井景子氏、吉田和子氏、正木秀典氏に心より感謝すると共に、筆者の大学院進学を許し、あらゆる面でサポートをいただいたサエラ薬局の小池由久代表取締役をはじめ、スタッフの皆様、最後に、愛してやまない家族に御礼を申し述べます。