排尿障害患者に対するファーマシューティカルケア

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/45299

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

氏　　名	橋本　昌子
学 位 の 種 類	博士（薬学）
学 位 記 番 号	医薬保博甲第３５号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 22 日
学位授与の要件	課程博士（学位規則第４条第１項）
学位授与の題目	排尿障害患者に対するファーマシューティカルケア
論 文 審 査 委 員	主査　荒井　國三
	副査　崔　吉道
	副査　坪井　宏仁
	副査　檜井　栄一
	副査　佐々木　陽平

学位論文要旨

SUMMARY

The lower urinary tract symptoms (LUTS) increases with age and can have a significant effect on the quality of life of the patients. Elderly patients, who are often characterized by a decline in physiological functional and polypharmacy, are susceptible to adverse drug reactions to pharmacotherapy. LUTS can also be a side effect of medication.

LUTS-causing drugs were frequently dispensed to patients with LUTS. The use of medications potentially contributing to LUTS was associated with polypharmacy [number of prescription drugs:12.13 ± 6.78 (user) vs. 5.67 ± 5.24 (nonuser)] but not patient age [age: (71.38 ± 13.28 (user) vs. 70.45 ± 14.80 (nonuser)]. Significant adverse drug events were observed the use of donepezil, cyclophosphamide, antiparkinson drugs, antidepressant, diazepam, antipsychotic drugs for peptic ulcer, tiotropium bromide, and opioids. The use of prescription LUTS-causing drugs was correlated with polypharmacy. The adverse drug events associated with LUTS-causing drugs were highly prevalent in elderly patients. To prevent of adverse drug events in patients with LUTS, pharmacists and physicians should regularly review medication lists and reduce the prescribed medicines.

Interventions by the pharmacists is necessary for improving clinical management of LUTS. Over the 12-month study period, the intervention by pharmacists using the assessment tool improved the detection of adverse drug reactions in the intervention group compared with that in the control group (P = 0.0345). The intervention by pharmacists based on the assessment tool showed a significant positive effect on detection of adverse drug events (ADEs) but not on medication compliance, treatment satisfaction, and improvement in symptoms. Compared with patients provided with usual care, patients given the intervention had statistically insignificant but better scores on these outcomes. This finding highlights the important role that pharmacists could play in providing direct patient care in regular pharmacy practice to improve the detection of ADEs.

平成 26 年現在での日本における 65 歳以上の高齢者の割合は 25.2%である．この超高齢社会がもたらす課題を解決し，新たな社会モデルの確立が急がれており，地域医療において「住み慣れた地域で高齢者の生活を支える」ことを重視する様々な政策が，医療・介護の分野で現在展開されている．

高齢者の薬学的な特徴は，複数の疾患をかかえ，多剤併用している場合が多く， 薬物相互作用や副作用が発現する可能性が高いこと，認知機能や視覚，聴覚能の低下，服薬管理能の低下，腎機能や肝機能の低下による薬物の体内動態変動が起こる場合が多いため，個々の患者に合わせた薬学的管理は難しくなることである．さらに，高齢患者の 40～50%は，医師の指示通りに正しく薬を服用できていないとの報告がある．薬剤師が在宅療養患者のそばに常にいるわけではないため，時には適切な薬学的管理が行われず, 薬剤の副作用のため, 患者の基本的な日常動作が影響を受け, 患者の QOL が低下する場合がある．

さらに大きな課題は, 薬剤師の在宅医療への関与が少ないため, 在宅療養患者の薬学的管理が出来ていないことである．平成 23 年度の厚生労働省の調査報告によると，在宅患者訪問薬剤管理指導料を算定した薬局の全保険薬局に対する割合は，わずか 7.8%と 1 割に満たないことが報告されている．その理由として，我々の調査でも保険薬局薬剤師にとって患者のニーズが分からない，また患者の病態などの情報が分からないため薬物治療への介入が困難であるとの結果を得ている．

一方、昨今医薬分業の無用論を多く目にするようになった．その大きな理由として，医薬分業とは薬剤師の関与によって患者の薬物治療の利益を最大化するシステムであることが理解されておらず，また，その期待に十分応えていない事が問題だと考えられる．さらに，薬剤師の薬物治療への介入が患者の治療に有益であることについて多くの報告にもかかわらず，治療効果があるのか，有害事象が起こっていないのか十分確認(フォローアップ)できていないのが現状であることも非難の対象となっている．それを打開する一つの方法として保険薬局薬剤師がスムーズに患者の薬物治療に関わることが出来るような方法を考案することである．我々が注目したのは，薬剤の効果や副作用の確認に症状や検査値のチェックシートが有用であることや，チェックシートを用いた服薬指導によってアドヒアランスが向上するとの報告である．そこで薬剤師が薬物療法を円滑に実施するための方法としてアセスメントツールを開発することにした．

本論文は，排尿障害患者を対象として，排尿障害の原因となり得る薬剤に着目し，処方実態調査を実施と排尿障害副作用発現頻度の解析結果および排尿障害患者の薬学的管理を円滑に実施するためのアセスメントツールを作成し，その有用性の検討結果について記した．

第一章では、研究の背景と現状の課題について記述し、その内容を踏まえて本研究の目的を設定した。薬剤師が薬の専門家として責任ある薬物治療を支援するためには，患者の薬学的知見(服薬状況の確認，薬剤の効果の観察・確認，薬剤による副作用発現の有無の観察・確認)を評価し，分析するためのポイント(確認項目)を見逃さないこと，また，薬剤の効果や副作用の評価には患者の病態の変化を見逃さないことも重要である．

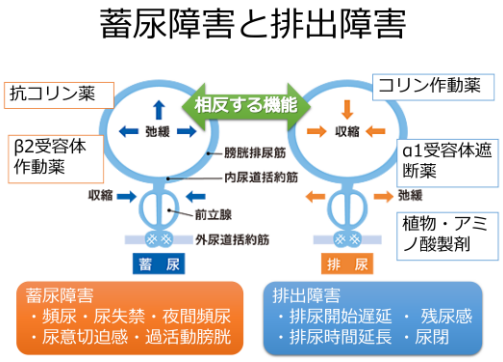
チェックシートは薬剤師が患者ごとに確認すべき項目を見逃すことなく把握し, 患者の病態や QOL の変化を経時的に確認できるアセスメントツールとして有用であると考えた．

チェックシートの対象疾患として，排尿障害に着目した．排泄の問題は患者の尊厳を著しく傷つけ，患者ばかりでなく介護者の苦悩，負担を増大させる．また，排尿障害が薬剤の副作用によって起こることも問題で，2009 年 9 月時点で添付文書の副作用欄に排尿障害が記載されている薬剤は薬効分類で 59 分類，

392 剤と種類も数も非常に多い.

第二章では、排尿障害原因薬の処方実態調査と PSSA 法による排尿障害副作用発生頻度の解析を行い得られた結果について考察した。膀胱は蓄尿と排尿の正反対の機能を一つの臓器でつかさどっている. 膀胱には平滑筋があり，膀胱の出口には括約筋がある．蓄尿時には　平滑筋は弛緩・括約筋は収縮し，排尿時には平滑筋は収縮・括約筋は弛緩する．この連動がうまくいってはじめてスムーズな排尿が可能である。排尿に関与するこの一連の動作のどこかの部分に支障をきたし排尿障害を引き起こす.
高齢者の排尿障害の特徴は，高齢者に罹患率の高い，脳血管障害，パーキンソン病，糖尿病などによる神経因性膀胱や前立腺肥大，腹圧性尿失禁などの器質的疾患が多いこと，さらに，排尿姿勢，動作ができないことにより排尿障害も生じる．また，先に記述したように薬剤性排尿障害を起こす薬剤が多種類存在すること，高齢者が多剤服用している場合が多いことから薬剤性排尿障害が起きやすい．薬剤性排尿障害は，その多くが膀胱，尿道，及び前立腺に分布する自律神経系に作用する薬剤によって起こるが，平滑筋直接作用をもつ薬剤，もしくは機序不明で起こる場合もある．排尿障害治療薬でも，排出障害に対する薬剤では効きすぎで頻尿や尿失禁が，蓄尿障害に対する薬剤では効きすぎで排尿困難がみられる可能性がある.

そこで我々は排尿障害患者に対する蓄尿障害，排出障害を含めた排尿障害を引き起こす可能性がある薬剤の処方頻度をおよび薬剤性排尿障害の頻度をレセプトデータから調査した．レセプトデータから目的とする有害事象を検出する方法として Prescription Sequence Symmetry Analysis(PSSA)を用いた．PSSA 法は，1988 年に初めてこの手法が提唱され，その有用性について検証されている．PSSA は，特定のある医薬品に注目し，その処方前と後において，イベントが発生する分布の不均衡性（asymmetry）を，順序比（sequence ratio）を用いて評価する方法である.



本調査で，保険薬局と病院のレセプトデータの 2 種類のデータを用いて解析を行った結果、排尿障害を有する患者の年齢（保険薬局 73.9 歳，病院 70.5 歳）及び女性の割合(保険薬局 7.74%，病院 6.16%)は保険薬局で高かった．また，蓄尿障害は女性，排出障害は男性が多かった．　原因薬を併用している患者の割合は約 8%であり，原因薬の使用は患者の年齢ではなく併用薬剤数と関連づけられた．本調査の対象である排尿障害患者の平均処方薬剤数は，保険薬局では 7.7 剤，病院では 6.2 剤と非常に多いことがわかった．さらに原因薬の併用の有無と処方薬剤数の関係について ROC 解析をした結果，保険薬局では 9 種類，病院では 7 種類以上の薬剤を処方されると原因薬を併用する可能性が高くなることがわかった．以上，排尿障害患者は病院より保険薬局で高齢女性が多く，また多剤併用していることが分かった．排尿障

害原因薬の処方頻度および排尿障発生リスクについて，調査対象の 58 種類のうち，約 9 割にあたる 51 種類が対象患者に処方されており，実際に排尿障害患者に処方される原因薬の種類は多岐にわたることがわかった．特に併用頻度の高い薬剤はドネペジル塩酸塩，オキシコドン塩酸塩水和物，臭化チオトロピウム水和物，パロキセチン塩酸塩水和物，リスペリドンであった．この 5 薬剤のうち，オキシコドン塩酸塩水和物を抜いた 4 種の薬剤について，PSSA 法による排尿障害発症リスク解析で調整順序比が 1.5～2 倍以上と排尿障害の発症リスクも高かった．

これらのことから処方医および薬剤師は，高齢患者の併用薬の数を減らすことさらに排尿障害発症リスクがあることを考慮した上で、上記４剤について処方の有無を判断し，処方された後も副作用の発症を十分にモニタリングすることが必要であると考えられた。

第三章では、排尿障害アセスメントツールを作成しその有用性について評価し考察した。
薬剤師が排尿障害患者の薬物治療を支援するためには，患者の薬学的管理(服薬状況の確認，薬剤の効果の観察・確認，薬剤による副作用発現の有無の観察・確認)を評価し，分析するためのポイント(確認項目)，および患者の病態の変化を見逃さないことが重要である．そこで排尿障害患者の薬物治療に介入する方法として，①排尿症状のチェックによる治療薬の効果，②服薬状況，③治療薬の副作用の発現を見逃すことなく把握し，患者の病態や QOL の変化を経時的に確認できるチェックシート(アセスメントツール)を開発した．

本研究では，排尿障害患者の薬物治療のアセスメントツールを作成し，その有用性について，保険薬局の外来排尿障害患者を対象に前向き並行群間比較試験で検討した．
アセスメントツール(チェックシート)は、次のように作成した。
①排尿症状を評価するチェックシートは CLSS(Core lower urinary tract symptom score:下部尿路症状質問票)を参考に作成した．CLSS は，本間らにより提唱された排尿障害質問票で，排尿に関する 10 項目の質問を 4 段階で評価する．
服薬状況(コンプライアンス)の確認には DCS(Drug Compliance Scale)による服薬コンプライアンスの評価法を用いた．DCS とは，平塚らにより開発された服薬コンプライアンスの評価尺度で，4 つ独立した質問項目により，服薬コンプライアンスを客観的に評価する．副作用発現の確認、蓄尿障害治療薬，排出障害治療薬，両障害治療薬についてインタビューフォームに記載された副作用発現頻度が 1.0%以上の症状について副作用モニタリングシートを作成した．患者基本情報の収集、患者の年齢，性別，原疾患に加え，排尿障害の治療薬や原因薬，影響を与える OTC/健康食品，リスク因子の有無について確認する患者基本情報シートを作成した．上記のチェックシートでえられた情報を経時的に記載する排尿症状アセスメントシートを作成した．

アセスメントツール導入し患者対応を行う薬局(導入群)と従来どおりの患者対応を行う薬局（対照群)を比較する前向き並行群間比較試験を行った(図１).

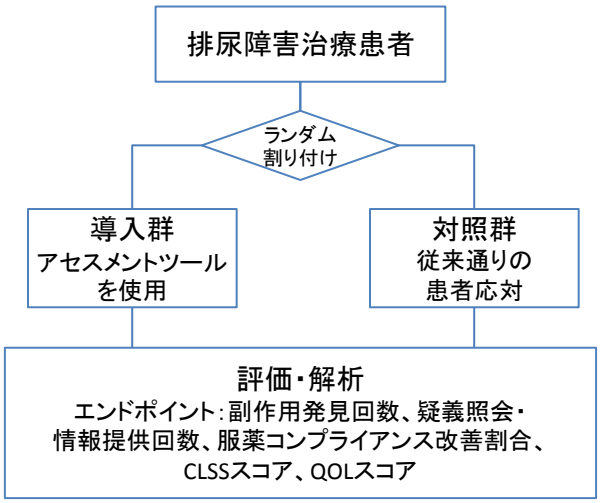


図１　研究のアウトライン

研究対象は 2013 年 6 月 1 日～2013 年 8 月 31 日の間に石川県内の保険薬局（株式会社スパーテル経営てまり薬局グループおよび徳久薬局グループ）において排尿障害治療薬を 14 日分または 28 日分処方された 65 歳以上の患者とし，12 回の来局を持って調査終了とした．2013 年 6 月 1 日～2014 年 8 月 31 日の間に 12 回の来局がない患者は解析から除外した．また，排尿障害治療薬の中で，蓄尿障害治療薬を処方された患者を蓄尿障害患者，排出障害治療薬を処方された患者を排出障害患者，蓄尿障害治療薬と排出障害治療薬の両方を処方された患者を両障害患者とし，それぞれに対応するアセスメントツールを用いて調査を行った．

結果、アセスメントツールを導入することで副作用の発見頻度(P=0.0343)は有意に増加したが，排尿症状　(P=0.1646)や QOL(P=.3311)には変化が認められなかった．また，コンプライアンスや疑義照会回数についても，導入群と対照群に差は見られなかった．本研究ではアセスメントツールで患者症状の評価や副作用の発見をした後の対応として医師へのフィードバックは行われず，排尿障害治療薬の変更および中止を行った症例はなかった．このように主治医との連携が不足していることから，薬剤師が発見した副作用やアセスメントツールで評価した患者の症状等の情報が主治医に伝わらなかった症状や QOL の改善につながらなかったものと考えられる．患者の症状や QOL を改善するためには，薬剤師が患者の副作用症状や要望・相談を受けて医師に患者情報のフィードバックや処方提案等の情報提供を行うなど，医師と積極的に連携をとる必要があると考えられた．

最後に、第四章で、第一章から第三章までに得られた主要な知見をまとめて本論文の総括とした。

審査結果の要旨

本研究で，薬剤の副作用による排尿障害の実態を保険薬局と病院のレセプトデータから調査した.その結果，排尿障害原因薬の併用は年齢と多剤併用と関連しており，ROC 解析から処方薬剤数が７剤以上で排尿障害原因薬を処方される可能性が高いことを示した.さらに， PSSA 法を用い排尿障害発症リスク解析を行った結果，医療現場でドネペジル塩酸塩，オキシコドン塩酸塩水和物，臭化チオトロピウム水和物，パロキセチン塩酸塩水和物，リスペリドンにより高頻度に排尿障害が発症していることを明らかにした.以上の結果を基に，排尿障害患者の症状，服薬状況，副作用発現を網羅的，継時的に確認するアセスメントツールを作成し，このツールを用いた薬剤師の介入の有用性を前向き並行群間比較試験により検討した.その結果，副作用の発見回数は，導入群で有意に増加し，アセスメントツールを用いた薬剤師の介入が有用であることを明かにした.

以上，排尿障害に注目し，排尿障害原因薬の副作用発生頻度を明らかにしたことは臨床に重要な情報を提供した点で高く評価される．さらに排尿障害患者のファーマシューティカルケアを円滑に実施するための方法の提案は新しい薬剤師にあり方を提示した点で意義深い.

以上のことから，本審査委員会は，審査員全員一致で，橋本昌子氏に対して博士（薬学）の学位を授与することが適当であるという判断に至った.