

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590584

研究課題名(和文)慢性腎臓病の進行抑制のための医薬連携システム構築

研究課題名(英文)A system of cooperation between pharmacy and hospital for prevent the progression of chronic kidney disease

研究代表者

齋藤 知栄 (Saito, Chie)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：40444046

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、慢性腎臓病(以下CKD)患者への生活習慣指導を含めた多角的治療による重症化予防の一環として、医療機関と院外薬局の診療連携によるCKDのための医薬連携システムの構築を行い、院外薬局と協同したCKD療養指導を担うことを目的とした。

院外薬局の薬剤師からは、CKD患者の診療情報が得られないため、十分な服薬指導に活かせない現状がうかがわれた。本研究では院外薬局へ腎機能を含む診療情報提供をお薬手帳へ付記することで、一年の観察期間では服薬アドヒアランスには変化はないものの、患者のお薬手帳の持参率が有意に向上した。お薬手帳への診療情報提供は院外薬局の指導の充実と患者自身の意欲向上につながった。

研究成果の概要(英文)：We aimed to construct a system of cooperation between pharmacy and hospital for prevent the progression of chronic kidney disease.

In this study, the practice information including kidney function to the patients medicine notebook did not effect significantly on medication adherence, though, it effected on both the enhancement of CKD management in pharmacy and the motivation to manage CKD in patients.

研究分野：腎臓内科学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：医薬連携 慢性腎臓病

1. 研究開始当初の背景

(1) 増え続ける CKD 患者への対処

わが国の慢性維持透析患者数は年々増加している。2009 年度には 37,543 人の新規透析導入患者が発生しており、慢性透析患者の数は 29 万人を超えた。増大する透析患者数は国民健康の損害のみならず、一人当たりの年間医療費が 500 万～600 万円と膨大な医療費の負担につながる。既に透析に費やされる医療費は国民総医療費の 4% を占めており、今後慢性透析患者がさらに増大することは医療経済の圧排にもつながる。慢性透析患者の発生を予防するためには、原因となる慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の進展抑制が不可欠である。「透析予備軍」とされる GFR60ml/min/1.73m²未満すなわち CKD ステージ 3～5 に相当する人口は、日本国民の約 18% にも及ぶと推計されている。慢性透析患者の増大に歯止めをかけるためには、CKD 患者を早期に見出し早期に治療介入を行わなければならない。そのためには CKD 患者を的確に抽出し治療につなげる医療連携システムを構築することが急務である。

厚生労働省は 2007 年度からの戦略研究の課題の一つに腎臓病を採択し、「戦略研究 (腎疾患重症化予防のための戦略研究) かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為の診療システムの有用性を検討する研究」が 5 年間の研究期間をもって開始しており、共同研究者の山縣邦弘が研究リーダーとして全国 49 医師会の協力の下、食事指導や受診勧奨を行うことによる診療支援システムの有用性を検証している。

(2) CKD 患者への生活習慣指導を含めた多角的治療による重症化予防

戦略研究に先駆けてわれわれは、123,764 人の健診受診者を 10 年間追跡調査し、観察期間中に CKD が新たに出現するリスクファクターは、年齢、血尿、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙であることを報告している (Yamagata, K et al. *Kidney Int.* 71: 159-166, 2007)。生活習慣にも大きく関わりのあるリスクファクターの是正は CKD の進展抑制につながり、CKD の治療の基本となる血圧管理・血糖管理・脂質異常症管理を徹底できれば、CKD の進展抑制は十分に可能である。

しかしながら、CKD は自覚症状に乏しいため病識を持つことが難しく、CKD の診療を推進するには患者への指導体系の確立が不可欠である。

血圧管理・血糖管理・脂質異常症管理の主力となるのは薬物療法であり、服薬指導の主力を担うのは薬剤師である。全国の処方箋数

は近年急増しており、平成 19 年度の処方箋総数は 683,749,727 枚にも上っている。医薬分業により院外薬局を利用する率は徐々に増えており、平成 19 年度の医薬分業率は全国平均で 57.2% となっている。茨城県では医薬分業率が 60% 以上と、全国でも高い比率を有している。患者にとって安全で効果的な薬物療法を進めていく上で、医療機関と薬局の連携は一層不可欠なものとなっている。しかし現行の院外処方では、処方箋が院外薬局に届くのみであり、院外薬局の薬剤師が患者に十分な服薬指導を行うための情報が不足しており、ことに CKD 患者に薬物治療を行うにあたり必要不可欠な診療情報を伝達するシステムが確立されていないのが現状である。

そこで本研究では人口 20 万人前後の都市を対象として、地区医師会、地区薬剤師会、地域の、かかりつけ医や腎臓専門医のいる総合病院により構成される「慢性腎臓病進行抑制のための医薬連携システム」を作成し、CKD 診療にかかわる服薬指導や医薬分業における問題点を明らかにし、効率的な医薬連携システムを構築するための体制づくりを行う計画を立案した。

2. 研究の目的

(1) 本研究では CKD において、医療機関と院外薬局の間の診療情報提供をより確実かつ具体的に行う医薬連携システムを確立することにより、CKD 患者における服薬管理の向上と、CKD への指導スキルを身に付けた薬剤師の育成を行い、さらには CKD の重症化予防に寄与することを目的とする。

(2) 本研究では、医薬連携を進める基盤を作成するため CKD 診療における薬剤師における CKD 患者の服薬指導の問題点をアンケートにより調査する。

そして、薬局と医療機関が定期的に会合を行い症例検討会や連携システム設立に向けた情報交換を行い、連携の強化と障壁となる問題点の洗い出しを行い、対策を講じていく。そして院外薬局の薬剤師へ CKD 患者の診療情報提供を処方箋とともに同送することにより、期待される服薬指導の向上と CKD 進行抑制についての検証を行う。

最終的にはこのような医薬連携システムが、CKD の早期治療、重症化の進展抑制にどれだけ貢献できるか検証する。

3. 研究の方法

(1) 医薬分業・服薬指導における現状の把握とニーズの検討

地区薬剤師会の院外薬局に所属する薬剤師に対し、CKD に対する認識、服薬指導の実際について、指導で困っていること、医療

機関とのコミュニケーションの程度、服薬指導に際し要望することをアンケート調査する。

(2) 医師・薬剤師とのミーティング

上記のアンケート結果を元に、医師・薬剤師間での会合を開き、CKDにおける薬物療法・服薬指導の意義の再確認を初年度は講演会形式で行い、CKDに関する知識習得の場とするとともに、医薬分業・服薬指導における課題の検証を討議する。また本研究の趣旨を説明し、研究への参加協力を呼びかける。会合を持つことで薬局と医療機関が「顔の見える」関係を構築することが出来、疑義紹介や問い合わせを円滑に行うことができるようになる。また薬剤師へ診療情報提供を処方箋とともに送ることで主治医の処方意図が明確となり、服薬指導が的確かつ効果的に行われることになる。

(3) 医療機関と院外薬局の連携を促進するツールを用いた介入研究

アンケート、ミーティングで得られた結果をもとに、医療機関と院外薬局の診療連携を促進するツールを用いた介入研究を行うこととした。

研究デザイン：並行群間ランダム化比較試験、パイロット研究

主要評価項目：服薬アドヒアランス（残薬の割合）

副次評価項目：お薬手帳の持参率、服薬指導時間、血清Cr、eGFR、血圧、血糖、HbA1c、尿酸、カリウム、LDL-Cho

対象

選択基準：人口20万人規模の都市に在住し、同都市内で薬剤師に服薬指導を依頼する医療機関に外来通院している20歳以上のCKD患者、およびその地区の薬局

*参加薬局の薬剤師へは、日本腎臓学会編「CKD診療ガイド2012」に準拠したCKDの病態に対する服薬指導と、研究に際しての個人情報保護と有害事象の迅速な報告などの倫理教育を行った。

除外基準：服薬指導を患者本人が受けることが出来ない者、あるいは医師が不適切と認めた者。

対象となる患者は同意取得、登録後に従来介入群と強介入群の2群にランダムに割付られ、院外薬局で下記のように指導を受ける。

>従来介入群の患者の指導方法

1) 医師は、診察時にお薬手帳、家庭血圧手帳を確認する。

2) 調剤薬局の薬剤師は、従来通り薬剤服用歴管理指導料における服薬指導（薬剤情報の提供、服用に必要な指導、薬剤服用歴を通じた情報提供、後発医薬品に関する情報提供）を行う。

3) 調剤薬局の薬剤師は、前回処方箋の残薬日数、お薬手帳の持参の有無、指導した内容を調査用紙に記入する。

>強介入群の患者の指導方法

1) 医師は、診察時にお薬手帳にCKDの原疾患、血清Cr、eGFR、尿酸、カリウム、LDL-Cho、随時血糖、HbA1c（糖尿病患者のみ）のデータを記載したラベルを貼付し、調剤薬局に提示するよう指導する。その際に家庭血圧手帳も同時に提示するよう指導する。

2) 調剤薬局の薬剤師は、従来通り薬剤服用歴管理指導料における服薬指導（薬剤情報の提供、服用に必要な指導、薬剤服用歴を通じた情報提供、後発医薬品に関する情報提供）に加えて、お薬手帳に記載されたCKDに関する診療情報および家庭血圧を基に服薬指導を行う。

3) 調剤薬局の薬剤師は、前回処方箋の残薬日数、お薬手帳の持参の有無、指導した内容を調査用紙に記入する。薬剤師は、指導で得られた患者の情報や医師への確認点などを、お薬手帳へ記載し（緊急の場合は電話あるいはFAXで）フィードバックするとともに、調査票にも要点を記載する。

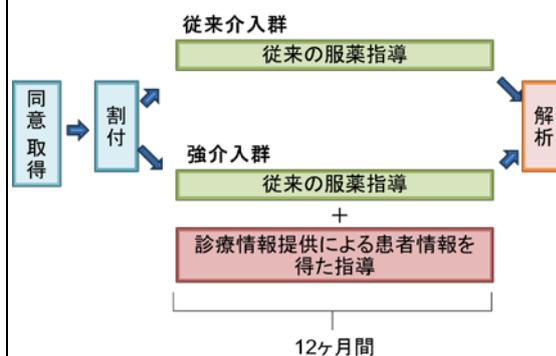


図1 研究の流れ

以上の介入を12か月間実施し、収集した項目（下記）について解析を行う。

・診療情報提供より：CKDの原疾患、血圧、血清Cr、eGFR、血糖、HbA1c、尿酸、カリウム、LDL-Cho

・調査票より：服薬アドヒアランス、お薬手帳の持参の有無、服薬指導時間

解析にはIBM® SPSS® statistics version22を用いた。

4. 研究成果

(1) 医薬分業・服薬指導における現状の把握とニーズの検討

地区薬剤師会の院外薬局に勤務する薬剤師14名に対し、紙面でアンケート調査を行った。回答率は14名（100%）であった。

①普段行っている指導項目（図2 複数回答可）

最も多かったのは服薬コンプライアンス

の確認で、全員が回答した。その他、服薬方法、服用における注意点、副作用、併用薬の注意についても多く回答があった。これは薬剤服用歴管理指導料における服薬指導を遵守していることによると考えられた。

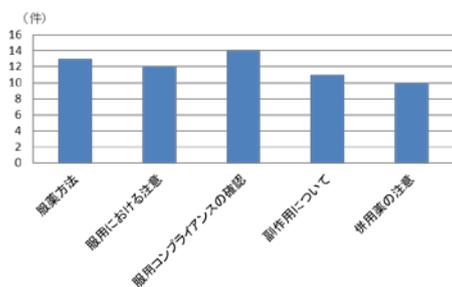


図2 普段行っている指導項目

②腎機能に関する情報の有用性 (図3)

腎機能に関する情報が服薬指導に有用であるかどうか、その場合どのようなデータが必要か(複数回答可)を尋ねた。全員が有用であると回答し、必要なデータとしては腎疾患診断名、eGFR、血清Crの順に多かった。

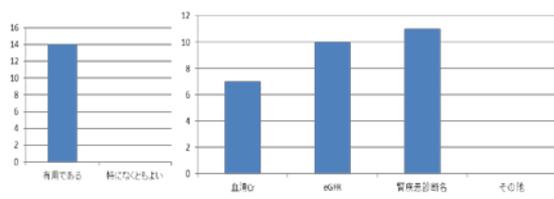


図3 腎に関する情報の有用性と必要なデータ

③疑義照会について (図4)

CKD患者の処方で疑義照会はどのような項目が多いか(複数回答可)については、投与量、投与日数、禁忌薬が多い他に、処方意図の確認も2件あった。一方、疑義照会のしやすさについては、大半の薬剤師が医療機関・医師により異なると回答しており、しにくいとの回答もしやすいより上回っていた。普段は顔みえない医師と院外薬局薬剤師との間の連携が生じにくい背景も明らかとなった。

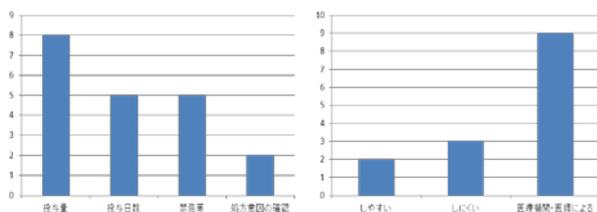


図4 疑義照会の内容としやすさについて

(2)医師・薬剤師とのミーティング

以上のアンケート結果をふまえ、医師と院外薬局薬剤師とのミーティングを講演会形式で計3回(平成23年10月12日、平成25年3月21日、平成26年1月14日)開催した。講演会ではCKDの管理方法と最新の知見について医師より紹介し、その後薬剤師と医師の意見交換会を行った。

意見交換会では薬剤師より多くの意見が上がった。患者は「腎臓が悪い」というが、腎疾患名を知らないことが多く、どのように悪いのか、CKDステージや腎機能についても詳しく知らず、腎臓病に対する患者自身の意識が低いのではという意見があった。腎臓専門医の処方意図については、具体的にはレニン・アンギオテンシン系阻害薬の処方の目的が、降圧のためか、あるいは腎保護効果を期待しての処方かによるものの判断のため、患者の血圧の状況を知りたいとの意見があった。また、腎機能障害時のレニン・アンギオテンシン系阻害薬の複数種類併用について、腎機能障害時のカルシニューリン阻害薬の処方、塩分制限下における炭酸水素ナトリウムの処方についても、どこまで安全なのか処方医師へ確認したいとの意向が示された。

また、下記に述べる介入研究の進捗状況と運用についても質疑応答、意見交換がなされた。

以上の(1)(2)から、介入研究における院外薬局への情報提供時には、患者の腎疾患診断名、eGFR、血清Cr、を情報提供に組み入れることとした。また報告用紙へは、処方医師への確認事項を記載できるようにし、電話対応以外にもFAXで疑義照会が行えるよう医療機関と調整を行い、疑義照会のハードルを低くするよう設定した。

(3)医療機関と院外薬局の連携を促進するツールを用いた介入研究

①対象(表1)

本研究はパイロット研究として当初100名の登録を予定していたが、最終的には計42名のCKD患者から同意取得を得て研究へ登録した。これは研究参加調剤薬局への受診が、患者の調剤薬局の自由選択を妨げ医療機関が特定の調剤薬局へ誘導することにあたるため、研究参加薬局へ自身の意思で受診できる患者のみが登録し得たことによる。このうち従来介入群の1名が登録直後に参加調剤薬局への受診不能となり脱落したため、最終解析者は41名となった。

対象の背景を表1に示す。両群で男女比にばらつきがあったが、年齢分布に有意差は認めず、糖尿病の合併の有無、通院頻度の分布については両群に差は認めなかった。

| | 従来介入群 (n=20) | 強介入群 (n=21) | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------|
| 性別(男:女) | 6:14 | 18:3 | |
| 年齢(歳) | 54.3±19.4 (34~79) | 58.3±14.0 (26~85) | n.s. |
| 糖尿病の合併(有:無) | 5:15 | 6:15 | |
| 診察頻度 | | | |
| 1か月に1回 | 4名 | 6名 | |
| 2か月に1回 | 6名 | 6名 | |
| 3か月に1回 | 10名 | 9名 | |
| 収縮期血圧(mmHg) | 133.5±23.6 | 124.7±10.6 | n.s. |
| 拡張期血圧(mmHg) | 73.7±14.3 | 67.6±11.9 | n.s. |
| 血清Cr(mg/dL) | 2.1±1.8 | 1.3±0.7 | n.s. |
| eGFR(mL/min/1.73m ²) | 41.0±24.0 | 49.3±22.0 | n.s. |
| 尿酸(mg/dL) | 6.8±1.5 | 6.1±1.4 | n.s. |
| カリウム(mEq/L) | 4.6±0.6 | 4.4±0.4 | n.s. |
| LDL-C(mg/dL) | 106.7±45.6 | 102.1±31.3 | n.s. |
| HbA1c(NGSP%) | 6.7±1.1 | 6.1±0.6 | n.s. |

表1 参加者背景

実際に対象患者が利用した院外薬局は全体で7施設であり、A薬局11名、B薬局10名、C薬局9名、D薬局7名、E薬局2名、F薬局1名、G薬局1名であった。

②主要評価項目：服薬アドヒアランス(表2)

服薬アドヒアランスの評価は、前回処方
の残薬日数を薬剤師が対面で患者より聴取し、その残薬率を指導毎に算出し、研究期間中の平均を求めた。また患者が残薬日数を回答できない場合の評価として、研究期間中の残薬率判明割合を求めた。

平均残薬率は、両群とも5%前後を平均値としており、高いアドヒアランスを呈したが、両群に有意差は認めなかった。残薬率判明割合については、強介入群でやや高い割合を呈したが、両群間の有意差は認めなかった。

| | 従来介入群 (n=20) | 強介入群 (n=21) | |
|------------|-----------------|----------------|------|
| 平均残薬率(%) | 5.1±6.3 | 4.0±5.5 | n.s. |
| 残薬率判明割合(%) | 77.4±24.0 | 85.6±14.8 | n.s. |

表2 服薬アドヒアランス

③副次評価項目：お薬手帳持参率と服薬指導時間(表3)

お薬手帳持参率は、院外薬局へ患者が訪れた際のお薬手帳の提示の有無を評価し、研究期間内の各患者の平均持参率を求めた。服薬指導時間は5分未満を5分、5分~10分を10分、10分以上を15分に換算し、研究期間内の各患者の平均指導時間を求めた。

お薬手帳持参率は強介入群で平均72.5%と、従来介入群の平均48.2%に比べて有意に高かった。平均指導時間は強介入群の方が高い傾向にあったが、有意差は認めなかった。

| | 従来介入群 (n=20) | 強介入群 (n=21) | |
|------------|-----------------|----------------|--------|
| お薬手帳持参率(%) | 48.2±32.6 | 72.5±35.1 | P<0.05 |
| 平均指導時間(分) | 6.5±0.9 | 7.3±2.2 | n.s. |

表3 お薬手帳持参率と平均指導時間

④副次評価項目：血圧および血液検査データ

介入後の血圧、血液検査データ(血清Cr、eGFR、血糖、HbA1c、尿酸、カリウム、LDL-Cho)を評価した。いずれも2群間で有意差は認めなかった(表4)。また、従来介入群、強介入群でそれぞれ介入前後のデータを比較したが、有意な変化は認めなかった。

| | 従来介入群 (n=20) | 強介入群 (n=21) | |
|----------------------------------|-----------------|----------------|------|
| 収縮期血圧(mmHg) | 130.7±28.3 | 126.7±12.8 | n.s. |
| 拡張期血圧(mmHg) | 73.1±19.1 | 66.8±13.5 | n.s. |
| 血清Cr(mg/dL) | 2.2±2.0 | 1.3±0.9 | n.s. |
| eGFR(mL/min/1.73m ²) | 41.3±23.7 | 48.5±23.0 | n.s. |
| 尿酸(mg/dL) | 6.4±1.2 | 6.0±1.7 | n.s. |
| カリウム(mEq/L) | 4.4±0.5 | 4.5±0.4 | n.s. |
| LDL-C(mg/dL) | 103.0±32.3 | 100.6±19.8 | n.s. |
| HbA1c(NGSP%) | 7.2±1.1 | 5.8±0.3 | n.s. |

表4 介入後データ

(4)考察

本研究はCKD重症化予防の対策の一つとして、院外薬局の薬剤師が診療情報提供に基づいたCKD療養指導を担当し、CKD患者を中心とした医薬連携システムを構築することを目的とした。

薬剤師へのアンケート調査やミーティングでは、CKD患者の病状が処方箋や患者の話のみでは分かりえない事に対する不満が寄せられた。また頻度は多くないものの、CKD患者への処方意図を確認したい薬剤や処方の組み合わせの存在も指摘された。CKDの療養指導には医師の他、看護師、管理栄養士、薬剤師、理学療法士、ソーシャルワーカーなど多数の職種が協同して臨み、それぞれの特性を活かした指導が行われるべきである。薬物療法に関しては、医薬分業が行われてから久しく、医師と調剤薬剤師の同一期間内での連携が少なくなる一方で、薬剤服用歴指導管理を行うなど患者に対する療養指導の必要性は高まってきている。また院外薬局から医師への疑義照会のハードルが非常に高いことも判明した。普段の診療で顔を合わせる事がなく、疑義照会が円滑に進まない環境では、患者への療養指導の進展も難しいことが想定された。

これまでの研究では、臨床的に重大と判断される消化性潰瘍患者への非ステロイド抗炎症薬の処方や、喘息患者へのβ遮断薬の処

方、高齢者で腎機能や電解質の評価を長期間施行していない場合の ACE 阻害薬やループ利尿薬の処方、の3つについて、薬剤師が処方医師と面談しその後の措置を策定することにより、コンピューターのアラート機能単独よりも投薬過誤の発生率を減少させたとのイギリスの報告がある (Avery AJ et al: Lancet 2012)。日本国内でも、お薬手帳へ eGFR を記入することにより、薬剤師が他の医療機関の処方をチェックし腎機能低下や有害事象出現の抑制につなげる報告がある。一方、本研究のように院外薬局が CKD の療養指導の役割も含めた服薬指導を行う報告はきわめて少なく、本研究の成果は新たな知見として位置付けられると考える。

今回の介入研究の立案に際しては、地区薬剤師会へ何度もヒアリングを重ね、現場でのニーズに応えると共に、より充実した患者指導を行えるよう準備を進めてきた。実際に研究へ参加した薬剤師からは、腎に関する情報が提供されることで、薬局のスタッフ全員のモチベーションが上がり、これまでよりきめ細かい指導が可能になったとの意見が多く寄せられた。情報提供による有害事象はみられず、指導時間も強介入群で明らかな延長には至らなかったことから、今回の医薬連携システムによる診療情報提供は院外薬局にとって有益であると考えられた。

介入研究の成果では、主要評価項目である服薬アドヒアランスにおいては、この1年間の観察期間内では介入による効果は認められなかった。残薬率の申告が少ないことから、今回の参加患者は全体に従来の服薬アドヒアランスが良好であったことが何れも、薬剤師による指導の強弱の影響が少なかったものと考えられた。一方で、お薬手帳の持参率は強介入群で明らかに高く、お薬手帳に診療情報を付記することは、患者自身の腎臓病に対する認識と CKD 管理へのモチベーションが高まることが推測された。今回の研究期間内では両群間で服薬アドヒアランスに差が無く、血圧や血液検査データも有意な変化は認めなかったが、今後長期的にフォローアップを行うことで、患者自身の意欲の向上と、院外薬局への確実な診療情報ツールの確保が可能となり、CKD の重症化予防につながることが期待される成果であったと考えられた。

今回はパイロット研究として介入研究を行った。今後は本研究の成果をもとに、さらに症例と観察期間を拡大した研究の実践が望まれる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] なし

[学会発表] なし

[図書] なし

[産業財産権] なし

[その他] なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 知栄 (SAITO, CHIE)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：40444046

(2) 研究分担者

山縣 邦弘 (YAMAGATA, KUNIHIRO)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：90312850