

岐阜薬科大学博士(薬学)学位論文

認知症治療における薬剤師の臨床薬学的介入の

有用性に関する研究

森 光輝

2023 年



## 目次

緒論 .....	1
第 1 章 抗認知症薬の適正使用に対する認知症ケアチーム薬剤師介入の有 用性評価	
第 1 節 緒言 .....	4
第 2 節 方法 .....	5
第 3 節 結果 .....	9
第 4 節 考察 .....	13
第 2 章 認知症ケアチームにおける処方提案による薬剤師の治療参画の有 用性評価	
第 1 節 緒言 .....	17
第 2 節 方法 .....	17
第 3 節 結果 .....	20
第 4 節 考察 .....	24
第 3 章 薬剤師主体型認知症ケアチームによる介入が睡眠薬の使用状況に与 える影響	
第 1 節 緒言 .....	28
第 2 節 方法 .....	29
第 3 節 結果 .....	32
第 4 節 考察 .....	37
第 4 章 メマンチンの短期間・低用量における睡眠時間延長効果	
第 1 節 緒言 .....	40

第 2 節 方法 .....	41
第 3 節 結果 .....	43
第 4 節 考察 .....	46
第 5 章 ドネペジルを大量服薬した症例：臨床症状と血漿中濃度の経過	
第 1 節 緒言 .....	49
第 2 節 方法 .....	49
第 3 節 症例 .....	50
第 4 節 考察 .....	52
総括 .....	55
謝辞 .....	57
引用文献 .....	58
略語 .....	74

## 緒論

近年、我が国において高齢化が問題となり、2022年の時点における65歳以上の人口は総人口のうち29%となっている。高齢者は年齢とともに様々な疾患を誘発するが<sup>1)</sup>、その中でも問題となる疾患の一つに認知症がある。認知症は65歳以上において15%が有病していると報告されており<sup>2)</sup>、その有病率は高齢化に伴い高くなる。そのため、日本における認知症患者の人口は年々増加している<sup>3)</sup>。世界においても同様で、毎年認知症患者は倍増し、2040年には8,110万人が認知症を罹患すると予測されている<sup>4)</sup>。認知症治療において、薬物療法のみならず非薬物療法も重要であるため<sup>5)</sup>、医療、福祉および地域での幅広いサポートが必要となる。したがって、本邦では「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～」(新オレンジプラン)が厚生労働省により策定された。

臨床現場での診療報酬においても2016年度に認知症ケア加算が新設され、認知症患者に対する算定が行えるようになった。認知症ケア加算1の算定要件として、専任の医師、認知症看護認定看護師および医療社会福祉士による認知症ケアに関わるチームを設置し、週1回程度のカンファレンスを行うように規定されている。認知症は短期記憶障害や見当識障害を主症状とした疾患であるが<sup>6)</sup>、多くの患者において主症状に起因する周辺症状(Behavioral and psychological symptoms of dementia: 以下、BPSD)を誘発する<sup>7)</sup>。そして、BPSDは易刺激性、焦燥・興奮、脱抑制、異常行動、妄想、幻覚、うつ、不安、多幸感およびアパシーと多様な症状を呈する。加えて、患者により発症するBPSDの種類が異なることや医療の妨げとなる症状も含まれるため、BPSDは患者および医療スタッフの大きな負担となる<sup>8, 9)</sup>。そのため、認知症患者に対しては多職種によるチーム医療での介入が期待されており、大垣市民病院では2017

年度より認知症ケアチームを設置した。大垣市民病院の認知症ケアチームは、医師、認知症看護認定看護師、医療社会福祉士、薬剤師、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士および管理栄養士により構成され、多職種により認知症患者に多面的な介入を行ってきた。

認知症患者に使用される薬剤は、抗認知症薬に加えて、抗精神病薬および睡眠薬が中心となる。抗認知症薬はレカネマブが2023年に保険適応となり薬物治療の選択肢が広がっている。内服薬および貼付剤であるドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンおよびメマンチンも認知症に対して有効性を示し<sup>10, 11)</sup>、本邦で広く使用されている。これら薬剤の特徴として、添付文書に記載されている用法、維持量および増量までの期間がそれぞれ異なるうえことや、維持量でないと有効性を示さない<sup>12-15)</sup>ことが挙げられる。また、ドネペジルは半減期が長いいため長時間効果を示すこと<sup>16)</sup>、リバスチグミンは貼付剤であり食欲増進作用があること<sup>17)</sup>およびメマンチンは腎機能に応じた減量が必要で睡眠時間の延長作用があること<sup>18)</sup>など、抗認知症薬それぞれに薬学的特徴がある。その他に抗精神病薬はせん妄に有効とされているが<sup>19)</sup>、新規に服用開始すると死亡率上昇の報告があるため<sup>20)</sup>、早期中止が求められる<sup>21)</sup>。また、クエチアピンおよびオランザピンは血糖に大きく影響し糖尿病に禁忌とされている<sup>22)</sup>ほか、リスペリドン<sup>23)</sup>は腎機能低下患者や高齢者で代謝が遅延するため副作用が遷延する可能性が高い<sup>23)</sup>。睡眠薬のうちベンゾジアゼピン系薬剤(Benzodiazepine drugs: 以下、BZD)は転倒<sup>24, 25)</sup>や認知機能低下リスク<sup>26)</sup>が示されているため、BZDの使用を控えた薬物療法を行う必要がある。このように、認知症ケアに用いられる薬剤は注意する点が多く、薬学的管理が重要となる。

チーム医療における薬剤師の役割は、適正使用への取り組みや薬学的な治療介入である。上記に示したように、認知症ケアにおいても薬学的管理が重要となり、薬剤師の参画の意義は大きい。しかし、認知症ケア加算における認知症ケ

アチームの設置については、薬剤師の参画を必須としていない。また、認知症ケアチームにおける薬剤師の活動は様々な施設で行われているが、薬剤師参画の有用性を示した報告は我々の知る限りない。認知症ケアチームでの薬剤師の有用性を明らかにすることは、今後増える認知症患者への対応の拡充や、多くの施設に薬剤師の参画を広めていくためのエビデンスとなり得る。また、前述したように抗認知症薬はそれぞれの特徴が異なる薬剤である。そのため、抗認知症薬の効果や副作用を中心とした知見は、認知症ケアの治療介入や副作用回避のために重要であり、薬剤師に必要な知識となる。

本研究では、認知症ケアチームにおける薬剤師活動の有用性評価および抗認知症薬の副次的作用の検討を目的とし、以下に示す知見を得た。第 1 章では、メマンチンおよびリバスチグミンの適正使用を通して、認知症ケアチームにおける薬剤師介入の有用性を明らかにした。第 2 章では、認知症ケアチームにおける薬剤師活動の一部として、処方提案による治療参画と抗認知症薬による薬物療法の推進について明らかにした。第 3 章では、薬剤師主体型認知症ケアチームの活動状況を調査し、その活動により睡眠薬の適正使用への貢献について明らかにした。第 4 章では、メマンチンの短期間・低用量における睡眠時間を調査し、メマンチンはガラントミンに比較して速やかに睡眠時間を延長し、夕食後に服用することでより高い効果が得られることを明らかにした。第 5 章では、ドネペジルの大量服薬症例において、血漿中濃度は速やかに低下するが、血漿中濃度低下後も臨床症状は残存することを明らかにした。

## 第 1 章 抗認知症薬の適正使用に対する認知症ケアチーム薬剤師介入の有 用性評価

### 第 1 節 緒言

日本における認知症は、65 歳以上において 15%が有病していると報告されて  
おり<sup>2)</sup>、その有病率は高齢化に伴い高くなる。認知症に対する医療、福祉および  
地域でのサポート拡充のため、2016 年度に認知症ケア加算が新設され、認知症  
患者に対する算定が行えるようになった。認知症ケア加算 1 の算定要件として、  
専任の医師、認知症看護認定看護師および医療社会福祉士による認知症ケア  
に関わるチームを設置するよう規定されており、大垣市民病院では 2017 年度に  
認知症ケアチーム(以下、ケアチーム)を設置した。認知症患者は入院に伴う生  
活環境の変化により、しばしば BPSD を誘発し、BPSD は患者および医療スタッ  
フの負担になる<sup>8, 9)</sup>。BPSD に多職種で介入できるよう薬剤師、理学療法士、作  
業療法士、言語聴覚士および管理栄養士も参画した多職種による認知症ケア  
チーム(以下、多職種チーム)も設置した。

認知症の薬物治療はドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンおよびメマンチン  
がアルツハイマー型認知症患者への有効性が確認されており<sup>10)</sup>、ドネペジルは  
1999 年およびその他 3 剤は 2011 年より保険適応となっている。これら薬剤の用  
法(ガランタミンは 1 日 2 回およびその他 3 剤は 1 日 1 回)、維持量および増量  
までの期間(ドネペジルは 1~2 週、ガランタミンは 4 週以上、リバスチグミンは 4  
週およびメマンチンは 1 週で増量する)がそれぞれ異なる。そのため、抗認知症  
薬の適正使用を行うだけでも困難となる。

メマンチンは腎排泄の薬剤であり<sup>27)</sup>、通常の維持量は 20 mg であるが、クレア  
チニンクリアランス(Creatinine clearance: 以下、Ccr) 30 mL/min 未満の患者  
には維持量を 10 mg に減量する必要がある。アルツハイマー型認知症患者は基



本的に高齢者である<sup>28)</sup>。年齢に伴い腎機能が低下することが知られており<sup>29)</sup>、アルツハイマー型認知症患者は腎機能低下を伴うことが多い。そのため、メマンチンは腎機能に応じた用量調節が必要になり、抗認知症薬のなかでも適正使用に注意をしなければならない薬剤である。

リバスチグミンは貼付剤であるため経口摂取が困難な患者にも投与可能であり、コリンエステラーゼ阻害薬の中でも副作用が少ない<sup>30)</sup>。また、その代謝はエステラーゼによる加水分解であるため<sup>31)</sup>、肝機能や腎機能に大きな影響を受けず、状態に応じた用量変更が不要である。リバスチグミンは18 mgまで増量することにより、認知機能をはじめ<sup>30)</sup>食欲増進作用<sup>17)</sup>などの効果についても期待できるが、9 mgの投与ではプラセボと同等の有効性しか示さない<sup>30)</sup>。しかし、実臨床においてはリバスチグミンの用量が18 mgへ増量していない症例も多く<sup>32)</sup>、リバスチグミンも適正使用への関与が求められる薬剤である。

上記のように、抗認知症薬の適正使用は重要であり、適正使用に向けた介入は薬剤師の主な役割となる。認知症ケアチームへの薬剤師参画の報告は他施設でも行われている<sup>33, 34)</sup>一方で、薬剤師活動の有用性を示した報告は見当たらない。そこで今回、メマンチンおよびリバスチグミンの適正使用の割合を調査し、多職種チームにおける薬剤師介入の有用性を評価した。

## 第2節 方法

### 1. メマンチン適正使用への介入

#### 1-1. 対象患者

2017年3月～2018年2月の間に大垣市民病院にてメマンチンが処方された入院患者を対象とした。ただし、メマンチンは1週に5 mgずつ増量することとあるため、同一用量での投与期間が1週間以下の患者は除外した。認知症ケアチームにおいて薬剤師は専従でなく薬剤業務と兼任しているため、週1回のみ多

職種チームの活動に参加している。対象患者をケアチームと多職種チームがともに介入されていない患者群を「非介入群」、ケアチームの介入のみで多職種チームの介入がされていない群を「ケアチーム群」、およびケアチームの介入の有無に関わらず一度でも多職種チームの介入がされた群を「多職種チーム群」として3群間に分類した。

### 1-2. 評価項目

メマンチンの用量を調査し、適正使用の評価を行った。メマンチンの用法・用量として添付文書上の「1日1回5mgから開始し、1週間に5mgずつ増量し、維持量として1日1回20mgを投与」を適正使用とした。ただし、高度の腎機能障害(Ccr:30 mL/min未満)の患者の維持量は、1日1回10mgと定められているため維持量10mgを適正量とした。Ccr 30 mL/min以上の患者にメマンチン20mg未満が維持量となっていた場合は過少量、Ccr 30 mL/min未満の患者にメマンチン10mgより多い量が維持量となっていた場合は過剰量、およびCcr 30 mL/min未満の患者にメマンチン10mg未満が維持量となっていた場合は過少量と評価した。Ccrは血清クレアチニン(Serum creatinine:以下、Scr)からCockcroft-Gault式を用いて算出した。

### 1-3. 調査項目

患者背景として年齢、性別、体重、Scr、Ccr、入院科、基礎疾患および併用薬(薬剤数、薬剤種、抗精神病薬のクロルプロマジン換算の1日量およびBZDのジアゼパム換算の1日量)について電子カルテを用いて後方視的調査を行った。入院科は大垣市民病院の診療科のうち総合内科、糖尿病・腎臓内科、血液内科、神経内科、消化器内科、呼吸器内科および循環器内科にて入院した患者を内科に、消化器外科、乳腺外科、脳神経外科、心臓血管外科、呼吸器外科、

形成外科、整形外科、皮膚科、泌尿器科、産婦人科、眼科、頭頸部・耳鼻いんこう科および歯科口腔外科にて入院した患者を外科に分類した。

#### 1-4. 統計解析

メマンチンの維持量の妥当性はカイ二乗検定 (Bonferroni 法による補正)、性別、入院科、基礎疾患および併用薬に関してはカイ二乗検定、年齢、体重、腎機能、クロルプロマジン換算およびジアゼパム換算に関しては One-way factorial ANOVA・Kruskal test を用いた。危険率は 5%未満 ( $p < 0.05$ ) を統計的に有意差ありと判定した。

#### 1-5. 倫理

本調査は「人を対象とする医学系研究に対する倫理指針」を遵守して、大垣市民病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した(整理番号 20180726-3)。

## 2. リバスチグミン適正使用への介入

### 2-1. 対象患者

2018年10月から2020年5月の間に、大垣市民病院に入院した患者のうちリバスチグミンが投与継続されケアチームまたは多職種チームが介入した患者を対象とした。認知症ケアチームにおいて薬剤師は専従でなく薬剤業務と兼任しているため、週1回のみ多職種チームの活動に参加している。そのため、多職種チームが一度でも介入した患者を「多職種チーム」およびそれ以外の患者を「ケアチーム」の2群に分けて調査を行った。なお、すでにリバスチグミンが18 mg投与された患者は除外した。

## 2-2. 評価項目

主要評価項目として、入院期間中に最終的に投与したリバスチグミンの用量（以下、到達用量）を調査し、到達用量が 18 mg であった患者数をケアチーム群と多職種チーム群の 2 群間で比較した。副次評価項目として、リバスチグミンの持参薬の用量（以下、持参用量）を調査し、到達用量が持参用量より増量できた患者数をケアチーム群と多職種チーム群の 2 群間で比較した。

## 2-3. 調査項目

患者背景として、年齢、性別、身長、体重、ボディマス指数（Body mass index：以下、BMI）、入院期間（入院日数および 4 週以上入院の患者数）、リバスチグミンが原因とみられ治療継続困難になる重篤な副作用（以下、リバスチグミンの重篤な副作用）の患者数、併用薬（薬剤数および 6 剤以上の患者数）および食事摂取量（入院直後および退院直前）について電子カルテを用いて後方視的に調査した。

## 2-4. 統計解析

評価項目の到達用量が 18 mg であった患者数および到達用量が持参用量より増量できた患者数は、Fisher の正確確率検定を用いた。患者背景の性別および基礎疾患に関してはカイ二乗検定、年齢、身長、体重、BMI、入院期間および食事摂取量（入院直後および退院直前）に関しては Mann-Whitney U 検定を用いた。危険率は 5%未満 ( $p < 0.05$ ) を統計的に有意差ありと判定した。

## 2-5. 倫理

本調査は「人を対象とする医学系研究に対する倫理指針」を遵守して、大垣市民病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した（整理番号 20201126-

3)。

### 第3節 結果

#### 1. メマンチン適正使用への介入

##### 1-1. 患者背景

メマンチン投与患者は 214 例であったが、除外基準により対象患者は 153 例となり、その内訳は非介入群 44 例、ケアチーム群 64 例および多職種チーム群 45 例であった。患者背景においては、年齢、性別、体重、腎機能、入院科および基礎疾患において有意な差はなかった。併用薬剤数において有意な差はなかったが、コリンエステラーゼ阻害薬、抗精神病薬の有無およびクロルプロマジン換算において差がみられた (Table 1)。

##### 1-2. メマンチンの適正使用の割合

非介入群において、適正は 18/44 例 (40.9%)、過剰量は 5/44 例 (11.4%) および過少量は 21/44 例 (47.7%) であり、ケアチーム群は各々 26/64 例 (40.6%)、10/64 例 (15.6%) および 28/64 例 (43.8%) であった。また、多職種チーム群は各々 33/45 例 (73.3%)、1/45 例 (2.2%) および 11/45 例 (24.4%) であり、他の群に比べ有意に適正使用が多かった [ $p = 0.008$  (非介入群 vs 多職種チーム群:  $p = 0.011$  およびケアチーム群 vs 多職種チーム群  $p = 0.020$ )] (Figure 1)

Table 1 The characteristics of patients taking memantine

Characteristics	Non-intervention group (n = 44)		DCT group (n = 64)		MDCT group (n = 45)		p value
Age (years)	85	[80-88]	85	[81-89]	85	[81-90]	0.621 <sup>a)</sup>
Sex							
Male	19	(43.2)	25	(39.1)	24	(53.3)	
Female	25	(56.8)	39	(60.9)	21	(46.7)	0.330 <sup>b)</sup>
Weight (kg)	49.1	[41.8-57.3]	44.1	[40.0-52.0]	47	[40.0-55.5]	0.066 <sup>a)</sup>
Renal function							
Serum creatinine (mg/dL)	0.9	[0.73-1.43]	0.87	[0.63-1.36]	1.08	[0.77-1.42]	0.400 <sup>a)</sup>
Creatinine clearance (mL/min)	35.5	[25.7-51.4]	35.9	[25.6-46.6]	33.1	[23.9-42.1]	0.424 <sup>a)</sup>
Number of inpatients by department							
The internal department	34	(77.3)	38	(59.4)	29	(64.4)	
The surgical department	10	(22.7)	26	(40.6)	16	(35.6)	0.150 <sup>b)</sup>
Medical histories							
Cerebrovascular diseases							
Cerebral infarction	16	(36.4)	13	(20.3)	10	(22.2)	0.143 <sup>b)</sup>
Intracranial bleeding	8	(18.2)	8	(12.5)	6	(13.3)	0.691 <sup>b)</sup>
Metabolic diseases							
Hypertension	21	(47.7)	37	(57.8)	20	(44.4)	0.341 <sup>b)</sup>
Diabete	7	(15.9)	14	(21.9)	9	(20.0)	0.743 <sup>b)</sup>
Hyperlipemia	3	(6.8)	6	(9.4)	5	(11.1)	0.779 <sup>b)</sup>
Cardiovascular diseases							
Cardiac failure	8	(18.2)	10	(15.6)	10	(22.2)	0.681 <sup>b)</sup>
Cardiac infarction	2	(4.5)	3	(4.7)	6	(13.3)	0.165 <sup>b)</sup>
Arrhythmia	5	(11.4)	3	(4.7)	6	(13.3)	0.254 <sup>b)</sup>
Pulmonary diseases							
COPD	2	(4.5)	4	(6.3)	2	(4.4)	0.890 <sup>b)</sup>
Asthma	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(2.2)	0.635 <sup>b)</sup>
Medications							
Number of medications	6	[5-9]	7	[5-8.25]	7	[5-9]	0.690 <sup>a)</sup>
Type of medications							
Anti-dementia drugs	17	(38.6)	10	(15.6)	7	(15.6)	0.008 <sup>b)</sup>
Antipsychotics	10	(22.7)	42	(65.6)	32	(71.1)	<0.001 <sup>b)</sup>
Sleep medications	12	(27.3)	24	(37.5)	16	(35.6)	0.526 <sup>b)</sup>
Antidepressants	2	(4.5)	1	(1.6)	1	(2.2)	0.622 <sup>b)</sup>
Yokukansan	9	(20.5)	3	(4.7)	8	(17.8)	0.031 <sup>b)</sup>
Maintenance dose of memantine							
5 mg	8	(18.2)	17	(26.6)	1	(2.2)	
10 mg	18	(40.9)	18	(28.1)	29	(64.4)	
20 mg	18	(40.9)	29	(45.3)	15	(33.3)	<0.001 <sup>b)</sup>
Converted value							
Chlorpromazine equivalent	0	[0-0]	37.9	[0-37.9]	37.9	[0-75.8]	<0.001 <sup>a)</sup>
Diazepam equivalent	0	[0-2]	0	[0-2]	0	[0-2]	0.981 <sup>a)</sup>

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, DCT: Dementia care team, MDCT: Multidisciplinary dementia care team. Data are expressed as the number of patients (%) or median [interquartile range], except otherwise indicated. a) One-way factorial ANOVA Kruskal test, b) Chi-square test Bonferroni correction.

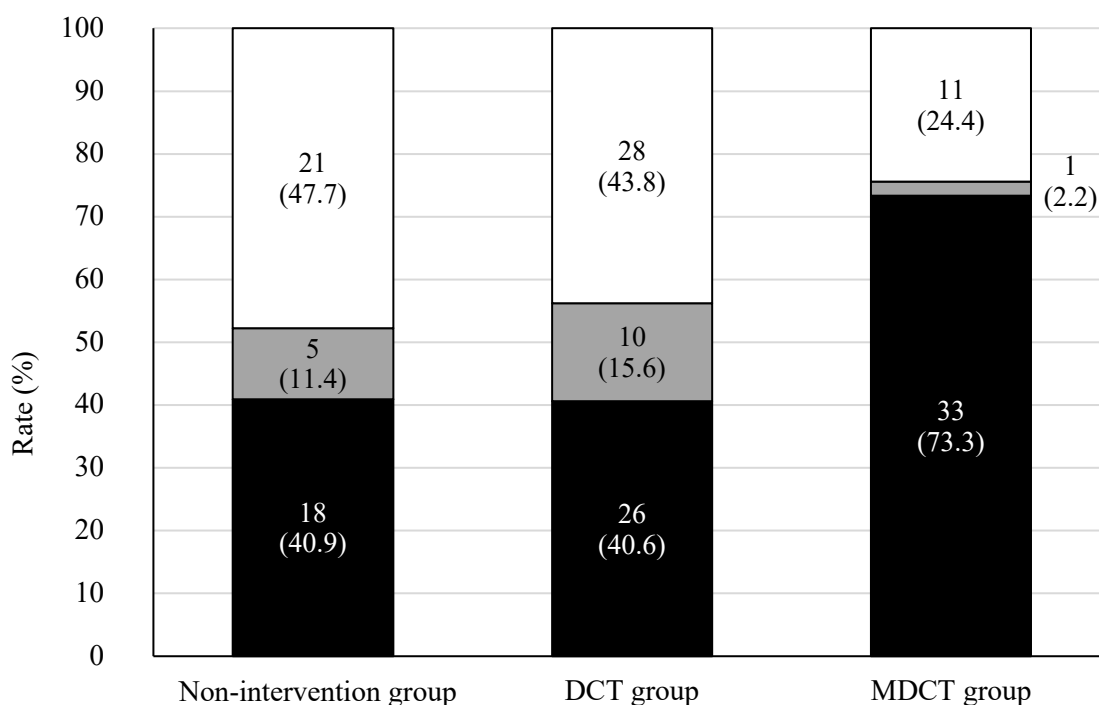


Figure 1 The state of memantine dose

■: Proper dose, ■: Overdose, □: Under dose. DCT: Dementia care team, MDCT: Multidisciplinary dementia care team. Data are expressed as the number of patients (%).

## 2. リバスタチグミン適正使用への介入

Table 2 に患者背景を示す。全患者は 36 例でケアチーム群 24 例および多職種チーム群 12 例に分類された。患者背景においては、年齢や性別などいずれにおいてもケアチーム群と多職種チーム群に有意な差はなかった。

ケアチーム群と多職種チーム群における持参用量および到達用量について Figure 2 に示す。ケアチーム群では 18 mg に到達できた患者はいなかったが、多職種チーム群では 3 例が 18 mg へ到達できた ( $p = 0.031$ )。また、到達用量が持参用量に比べて増量できた患者数は、多職種チーム群 (7/12 例: 58.3%) の方がケアチーム群 (1/24 例: 4.2%) より有意に多かった ( $p < 0.001$ )。増量の詳細について、ケアチーム群は 4.5 mg→9 mg の 1 例であり、多職種チーム群は 4.5 mg→9 mg が 4 例、9 mg→18 mg が 2 例および 13.5 mg→18 mg が 1 例であっ

た。

増量した患者 8 例における増量から退院までの期間は中央値 18 日（四分位範囲：11～22 日）であり、リバスチグミンの重篤な副作用も全患者で観察されなかった。

Table 2 The characteristics of patients taking rivastigmine in dementia care team

Characteristics	DCT group (n=24)	MDCT group (n=12)	<i>p</i> value
Age (years)	83 [80–87]	83 [79–89]	0.507 <sup>a)</sup>
Sex			0.238 <sup>b)</sup>
Male	11 (45.8)	8 (66.7)	
Female	13 (54.2)	4 (33.3)	
Height (cm)	154.0 [145.6–158.0]	155.0 [149.0–160.0]	0.595 <sup>a)</sup>
Weight (kg)	44.4 [39.7–51.0]	49.0 [41.0–61.3]	0.660 <sup>a)</sup>
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	20 [18.4–21.2]	21.1 [16.0–24.2]	0.379 <sup>a)</sup>
The duration of the hospital stay			
Days of hospitalization	21.0 [10.8–30.0]	25.0 [17.3–42.5]	0.312 <sup>a)</sup>
Hospitalized for 4 weeks or more	7 (58.3)	5 (41.7)	0.479 <sup>b)</sup>
Severe side effects due to rivastigmine	0 (0.0)	0 (0.0)	
Medications			
Number of medications	5 [3–7]	4 [1–6]	0.297 <sup>b)</sup>
Taking 6 or more medications	9 (37.5)	3 (25.0)	0.509 <sup>a)</sup>
Dietary intake			
Immediately after admission (%)	25 [0.0–55.6]	29.2 [0.0–62.4]	0.724 <sup>a)</sup>
Immediately before discharge (%)	64.1 [28.8–92.5]	54.1 [33.1–80.4]	0.802 <sup>a)</sup>

DCT: Dementia care team, MDCT: Multidisciplinary dementia care team. Data are expressed as the number of patients (%) or median [interquartile range], except otherwise indicated. a) Mann-Whitney’s U test, b) Fisher’s exact test.



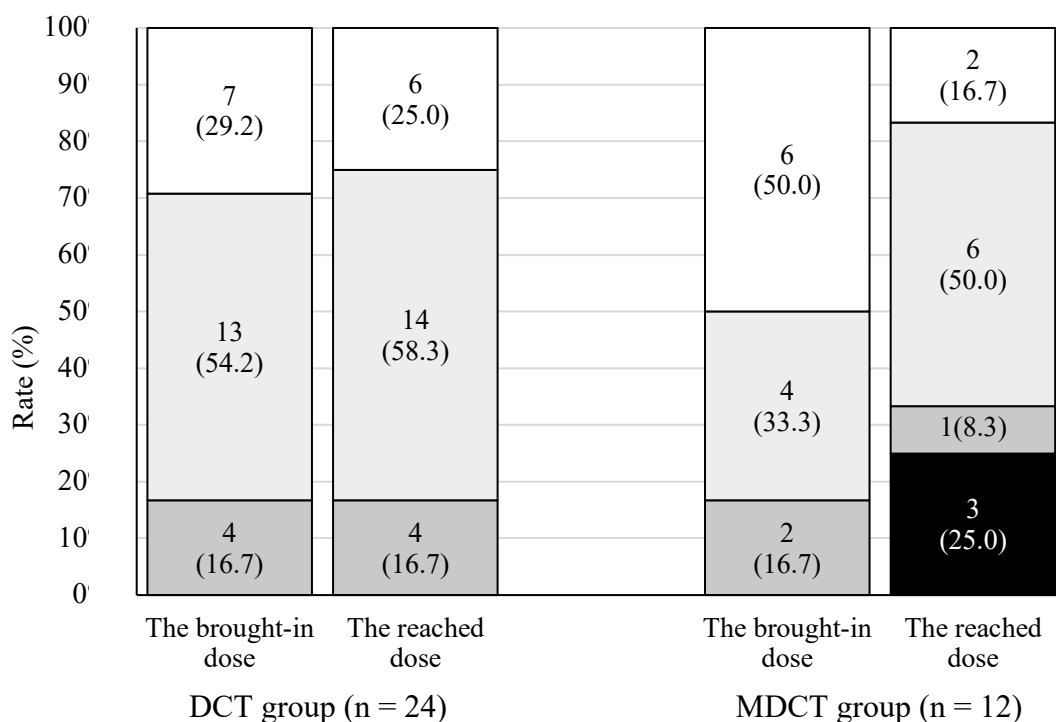


Figure 2 The number of patients per brought-in dose and reached dose of rivastigmine  
 ■: 18 mg, ■: 13.5 mg, ■: 9 mg, □: 4.5 mg. DCT: Dementia care team, MDCT: Multidisciplinary dementia care team. Data are expressed as the number of patients (%).

#### 第 4 節 考察

本研究において、多職種チームではメマンチンおよびリバスチグミンの適正使用が推進され、薬剤師が薬物療法の適正化に貢献できていることが明らかになった。

今回、評価対象として取り上げたメマンチンは、抗認知症薬の中で唯一 N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartic acid: 以下、NMDA) 受容体阻害作用を有し、特に易怒性や焦燥性興奮などの症状に効果がある<sup>35)</sup>。また、抗精神病薬の使用量の減少が可能となり、使用しやすい薬剤で広く汎用されている

36)。ただし、メマンチンは腎機能に応じた投与量調整が必要である。認知症ケア対象患者は大半が高齢者であり、年齢とともに腎機能が低下するため<sup>29)</sup>、メマンチンの投与量に注意すべき患者は多い。さらに、維持量まで漸増しなければ十分な効果は得られない<sup>14)</sup>。添付文書に従って適正使用を行うことは、過剰量投与による副作用を防ぐとともに十分な効果を得るためにも必要である。患者背景でコリンエステラーゼ阻害薬の使用に差があるが、併用した抗認知症薬の有無はメマンチンの維持量には影響しないため、適正使用に影響のある因子ではないと考える。抗精神病薬およびクロルプロマジン換算については、多職種チームが介入した患者は、不穏やせん妄症状を発症していることが多いため差が見られたと考える。

多職種チームの介入により、リバスチグミンの到達用量が18 mgの患者数が増加し、持参用量を増量させた。薬剤師が介入することにより、リバスチグミンの処方日を把握し、増量可能となる日程を提案できることにより増量が可能となったと考える。リバスチグミンは18 mgに増量することで有効性が得られるため<sup>30)</sup>、多職種チームへの薬剤師の参画は認知症治療に貢献できたと考える。大垣市民病院は急性期病院であるため4週以上入院する患者は少なく、入院期間の中央値はケアチーム群21日と多職種チーム群25日で共に4週未満となる。しかし、お薬手帳や紹介状などの持参薬情報を活用することにより正確な開始日が把握でき、短い入院期間でもリバスチグミンの増量が可能となった。また、多職種チーム群では18 mgへ至らずとも持参薬を増量できた症例も確認できた。入院期間が短い急性期病院では、リバスチグミンを18 mgまで増量できず退院となる場合が多い。しかし、入院中に増量し紹介状や薬薬連携などを活用することで18mg到達へ繋がる可能性がある。そのため、持参薬の用量を増量できたことも有用であったと考える。リバスチグミンの安全性に関しては、患者全例に治療継続が困難となるような副作用は確認されなかった。リバスチグミンの副作用は73%

程度に発現するといわれている。しかし、副作用の大半が皮膚症状であり<sup>13)</sup>、  
消化器症状などは10%未満である<sup>30)</sup>。そのため、リバスチグミンを継続して貼付  
している患者に増量しても、新たな副作用発現の可能性は高くないと考える。今  
回、対象となった患者が使用したリバスチグミン貼付剤は、流動パラフィンを含む  
改良した基材が使用されている。流動パラフィンは皮膚障害を軽減する可能性  
があり<sup>37)</sup>、本研究では重篤な副作用を伴わずに増量を行えた。また、食事量に  
ついてはケアチーム群と多職種チーム群に差がないため、増量による食欲不振を  
はじめとする消化器症状がなかったと考える。増量後の入院期間は11～22日  
あり、副作用の観察を十分に行える期間であると考えられる。

大垣市民病院では、全病棟に薬剤師を配置し病棟薬剤業務実施加算を算  
定しており、薬剤師は全入院患者の薬物療法を監査する必要がある。しかし、抗  
認知症薬の適正な用法や用量を見落とし、適正使用に至らず継続される症例も  
少なくない。本研究では、ケアチーム群においてメマンチン適正使用が約40%と  
半数にも満たない現状であり、リバスチグミンの投与用量も低用量であった。認知  
症治療に専門的な知識も必要となり、適正使用率が低かったと考える。一方、  
多職種チームの介入によりメマンチン適正使用は70%以上と有意に上昇し、リバ  
スチグミンにおいては25%が維持量に到達し、持参用量が増加できた。そのため、  
チーム医療の一員として薬剤師の有用性が示された。しかし、多職種チーム群  
でも適正使用には至っていない症例があり、薬剤師は他の業務と兼任の  
ため介入の限界はあるが、今後は患者状態を継続的に把握して介入を行  
い、適正使用のさらなる向上を行う必要があると考える。

本研究の限界は2点ある。1点目は長期的な評価をしていない点である。抗  
認知症薬は適正な維持量を長期間服用することで効果が確認されている<sup>10)</sup>。そ  
のため、長期における適正使用が重要となる。しかし、本研究では入院患者を対  
象としたため、長期的な観察は不可能であった。もう1点は少数例単施設での後

方視的研究であることである。本研究は大垣市民病院のみを対象としており、対象患者も多くはない。したがって今後、多施設共同研究など症例数を増やした長期間の前向き研究を行っていくことが望まれる。

今回、多職種チームの介入によりメマンチンおよびリバスチグミンの適正使用において活動の効果が実証された。多職種チームにおける薬剤師は、病棟薬剤師と異なる活動であり、業務負担となる可能性もある。しかし、高齢化社会が進むなか薬物治療も多様化しているため、認知症ケアチームの活動範囲は広がり、週 1 回であっても薬剤師が参画することにより適正使用に繋がると考えられた。他のチーム医療においても薬学的介入の報告は多い<sup>38, 39)</sup>が、認知症ケアにおいてもチーム医療の一員として薬剤師の存在意義は高く、積極的な参画が必要であると考ええる。

以上、第 1 章において、メマンチンおよびリバスチグミンの適正使用を通して、認知症ケアチームにおける薬剤師介入の有用性を明らかにした。

## 第 2 章 認知症ケアチームにおける処方提案による薬剤師の治療参画の有用性評価

### 第 1 節 緒言

認知症の治療は、生活の質の向上を目的として薬物療法と非薬物療法を組み合わせて治療することが推奨されており、BPSD に対しては非薬物療法が優先される。ただし、アルツハイマー型認知症に限っては抗認知症薬による治療がガイドラインにおいて強く推奨されている<sup>40)</sup>。本邦ではドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンおよびメマンチンにおいて有効性が示されており<sup>10, 11)</sup>、ドネペジルは 1999 年およびその他 3 剤は 2011 年より保険適応となっている。一方で実際の臨床現場では、アルツハイマー型認知症と診断されているにも関わらず抗精神病薬や睡眠薬のみで対応する症例が多い。そのため、抗認知症薬の使用率は本邦や海外でも半数程度しか行われていない<sup>41, 42)</sup>。

2016 年度に認知症ケア加算が新設され、大垣市民病院でも 2017 年に専任の医師、認知症看護認定看護師および医療社会福祉士による認知症ケアに関わるチームを設立した。加えて、薬剤師、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士および管理栄養士を含めた多職種チームによる活動を行っている。多職種チームによる活動は他の施設でも行われており<sup>33, 34)</sup>薬剤師の活動が広がっている。しかし、薬剤師の参画による薬物療法への影響については示されていない。

そこで今回、多職種チームにおける薬剤師の活動の一つである処方提案内容の調査を行うとともに、抗認知症薬による薬物療法の状況を調査し、薬剤師の治療参画に関する有用性を評価した。

### 第 2 節 方法

#### 1. 対象患者

2018年1月から9月の間に認知症ケアチームが介入し、アルツハイマー型認知症を合併した入院患者を対象とした。認知症ケアチームにおいて薬剤師は専従でなく薬剤業務と兼任しているため、週1回のみ多職種チームの活動に参加している。そのため、多職種チームが一度でも介入した患者を「多職種チーム群」、およびそれ以外の患者を「ケアチーム群」の2群に分けて調査を行った。入退院による変化を調査するため、入院中に死亡した患者は除外した。

## 2. 主要評価項目

抗認知症薬による薬物療法の有無とした。ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンおよびメマンチンを対象薬剤とし、抗認知症薬の使用割合を評価した。評価は入院時および退院時で行った。

## 3. 副次評価項目

### 3-1. 多職種チームにおける薬剤師の処方提案

多職種チーム群における薬剤師の処方提案内容を調査した。処方提案内容は、薬物治療の処方提案とし薬効別および内容別に集計した。

### 3-2. 入退院時の薬物療法および転帰

ケアチーム群および多職種チーム群における入退院時処方の薬剤数、薬剤数の変化量および入退院時の併用薬（抗精神病薬および睡眠薬の使用割合）について評価を行った。また、自宅より入院した患者数および自宅へ退院した患者数について調査を行った。

## 4. 調査項目

患者背景として年齢、性別、身長、体重、BMI、入院期間、認知症ケアチー

ム介入から退院までの期間、入院科、身体抑制の有無、身体抑制解除の有無および要介護状態区分を調査した。また、評価項目として抗認知症薬（ドネペジル、ガラントミン、リバスチグミンおよびメマンチン）の入院時および退院時の使用の有無、薬剤師の処方提案内容、入院直前の服用状況（使用薬剤数および1日6剤以上の使用患者数）、退院時の服用状況〔使用薬剤数、1日6剤以上の使用患者数、薬剤追加数、使用薬剤〔抗精神病薬、BZD、非ベンゾジアゼピン系薬剤（non-benzodiazepine drugs: 以下、n-BZD）および非 $\gamma$ アミノ酪酸受容体刺激薬（non- $\gamma$ -aminobutyric acid affect drugs: 以下、n-GAD）〕〕および転帰（自宅より入院した患者数および自宅へ退院した患者数）について電子カルテを用いて後方視的調査を行った。入院科は大垣市民病院の診療科のうち総合内科、糖尿病・腎臓内科、血液内科、神経内科、消化器内科、呼吸器内科および循環器内科にて入院した患者を内科に、消化器外科、乳腺外科、脳神経外科、心臓血管外科、呼吸器外科、形成外科、整形外科、皮膚科、泌尿器科、産婦人科、眼科、頭頸部・耳鼻いんこう科および歯科口腔外科にて入院した患者を外科に分類した。

## 5. 統計解析

評価項目である抗認知症薬による薬物治療の有無、各々の抗認知症薬の使用の有無、1日6剤以上の使用患者数、使用薬剤、自宅より入院した患者数および自宅へ退院した患者数についてはカイ二乗検定を、入院直前の使用薬剤数、退院時の使用薬剤数および退院時の薬剤追加数に関しては Mann-Whitney U 検定を用いた。患者背景である性別、入院科、入院中の身体抑制の有無、身体抑制解除の有無および要介護状態区分に関してはカイ二乗検定、年齢、身長、体重、BMI、入院期間および認知症ケアチーム介入から退院までの期間に関しては Mann-Whitney U 検定を用いた。危険率は5%未満 ( $p < 0.05$ )

を統計的に有意差ありと判定した。

## 6. 倫理

本調査は「人を対象とする医学系研究に対する倫理指針」を遵守して、大垣市民病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した(整理番号 20190627-8)。

## 第3節 結果

Table 3 The characteristics of patients with Alzheimer's disease in dementia care team

Characteristics	DCT group (n = 220)	MDCT group (n = 81)	<i>p</i> value
Age (years)	86 [82-90]	85 [82-90]	0.910 <sup>a)</sup>
Sex			0.078 <sup>b)</sup>
Male	71 (32.3)	35 (43.2)	
Female	149 (67.7)	46 (56.8)	
Height (cm)	150 [143.0-157.7]	151.5 [145.0-160.0]	0.460 <sup>a)</sup>
Weight (kg)	44.7 [40.0-50.8]	45.6 [38.2-52.1]	0.746 <sup>a)</sup>
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	19.6 [17.7-21.8]	19.3 [17.3-21.9]	0.613 <sup>a)</sup>
The duration of the hospital stays (days)			
Days of hospitalization	19 [13-25]	22 [14-35]	0.044 <sup>a)</sup>
Days from DCT intervention to discharge	16 [11-22]	19 [13-30]	0.031 <sup>a)</sup>
Number of inpatients by department			0.001 <sup>b)</sup>
The internal department	107 (48.6)	57 (70.4)	
The surgical department	113 (51.4)	24 (29.6)	
Physical restraint			
Enforced physical restraint	113 (51.4)	45 (55.6)	0.518 <sup>b)</sup>
Released physical restraint	65 (29.5)	24 (29.6)	0.989 <sup>b)</sup>
Long-term care requirement certification			0.919 <sup>b)</sup>
Requiring help 1	2 (0.9)	0 (0.0)	
Requiring help 2	4 (1.8)	2 (2.5)	
Long-term care level 1	39 (17.7)	11 (13.6)	
Long-term care level 2	51 (23.2)	13 (16.0)	
Long-term care level 3	60 (27.3)	22 (27.2)	
Long-term care level 4	29 (13.2)	9 (11.1)	
Long-term care level 5	13 (5.9)	5 (6.2)	

DCT: Dementia care team, MDCT: Multidisciplinary dementia care team. Data are expressed as the number of patients (%) or median [interquartile range], except otherwise indicated. a) Mann-Whitney U test, b) Chi-square test.



## 1. 患者背景

対象患者は 301 例でケアチーム群は 220 例および多職種チーム群は 81 例に分類された。入院科、入院期間および依頼から退院までの期間において有意な差はみられたが、その他の項目において差はみられなかった (Table 3)。

## 2. 抗認知症薬による薬物療法

抗認知症薬による薬物療法は、入院前はケアチーム群 220 例中 93 例 (42.3%) および多職種チーム群 81 例中 34 例 (42.0%) が行われ有意な差はみられなかった ( $p = 0.906$ )。退院時はケアチーム群で 116 例 (52.7%) および多職種チーム群 66 例 (81.5%) と有意に多職種チーム群において抗認知症薬による治療症例が多かった ( $p < 0.001$ ) (Figure 3)。

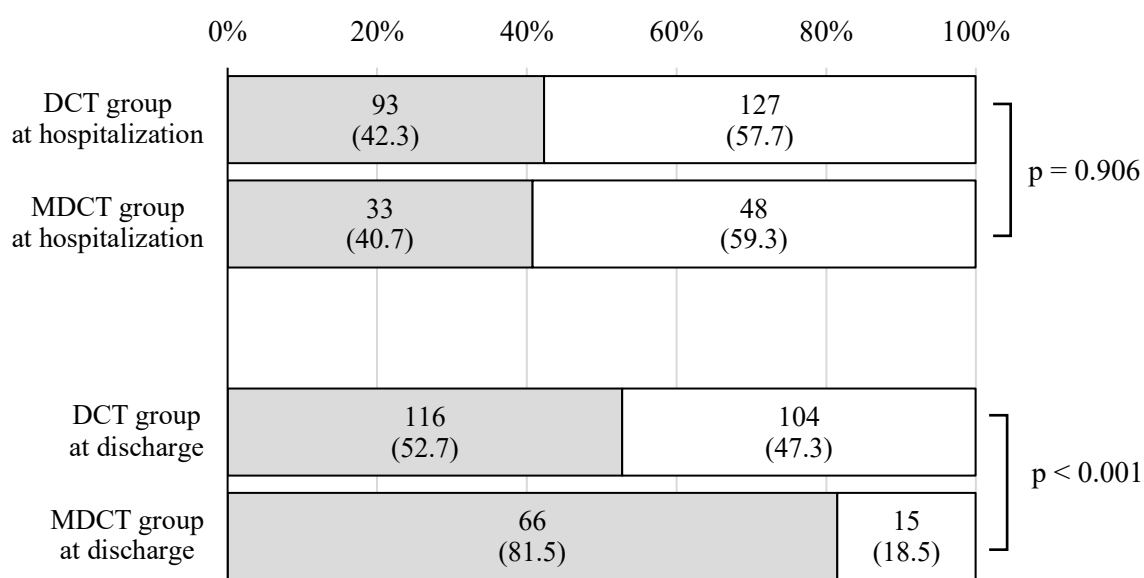


Figure 3 The number of patients taking anti-dementia drugs at hospitalization and discharge

■: Dementia treatment, □: No dementia treatment. DCT: Dementia care team, MDCT: Multidisciplinary dementia care team. Data are expressed as the number of patients (%).

退院時の抗認知症薬の内訳は、ケアチーム群はドネペジル 46 例 (20.9%)、ガラントアミン 9 例 (4.1%)、リバスチグミン 14 例 (6.4%) およびメマンチン 73 例 (33.2%) であり、多職種チーム群はドネペジル 9 例 (11.1%)、ガラントアミン 6 例 (7.4%)、リバスチグミン 18 例 (22.2%) およびメマンチン 42 例 (51.9%) であった。リバスチグミン ( $p < 0.001$ ) とメマンチン ( $p = 0.003$ ) の使用割合が多職種チーム群において有意に高かった (Table 4)。

Table 4 The state of taking anti-dementia drug

Characteristics	DCT group (n = 220)	MDCT group (n = 81)	p value
Taking anti-dementia drugs at hospitalization	93 (42.3)	33 (40.7)	0.906
Details anti-dementia drugs at hospitalization			
Donepezil	54 (24.5)	17 (21.0)	0.519
Galantamine	9 (4.1)	4 (4.9)	0.748
Rivastigmine	9 (4.1)	7 (8.6)	0.119
Memantine	38 (17.3)	7 (8.6)	0.063
Taking anti-dementia drugs at discharge	116 (52.7)	66 (81.5)	<0.001
Details anti-dementia drugs at discharge			
Donepezil	46 (20.9)	9 (11.1)	0.051
Galantamine	9 (4.1)	6 (7.4)	0.241
Rivastigmine	14 (6.4)	18 (22.2)	<0.001
Memantine	73 (33.2)	42 (51.9)	0.003

DCT: Dementia care team, MDCT: Multidisciplinary dementia care team. Data are expressed as the number of patients (%), except otherwise indicated.

## 2-1. 多職種チームにおける薬剤師の処方提案

多職種チームの薬剤師による処方提案は 68 件で、そのうち受諾されたのは 57 件 (83.8%) であった。処方提案の内訳は抗認知症薬の新規追加が 29 件 (42.6%) と最多で、次いで抗認知症薬の用量調節が 13 件 (19.1%) であった。その他については Table 5 に記載する。

Table 5 Aggregation of prescription proposals by pharmacist in dementia care team

Characteristics	Addition /change	Dose adjustment	Administration discontinuation	Usage change	Others	Total
Anti-dementia drugs	29 (42.6)	13 (19.1)	2 (2.9)	1 (1.5)	2 (2.9)	47 (69.1)
Antipsychotics	2 (2.9)	5 (7.4)	3 (4.4)	1 (1.5)	1 (1.5)	12 (17.6)
Sleep medications	5 (7.4)	0 -	0 -	2 (2.9)	1 (1.5)	8 (11.8)
Others	0 -	0 -	1 (1.5)	0 -	0 -	1 (1.5)
Total	36 (52.9)	18 (26.5)	6 (8.8)	4 (5.9)	4 (5.9)	68 (100.0)

Data are expressed as the number of prescription proposals (%), except otherwise indicated.

## 2-2. 入退院時の薬物療法および転帰

入退院時処方薬の薬剤数は2群間において有意な差はみられなかった (Figure 4)。また、入退院時の抗精神病薬または睡眠薬の使用割合、自宅より入院した患者数および自宅へ退院した患者数についても差はみられなかった (Table 6)。

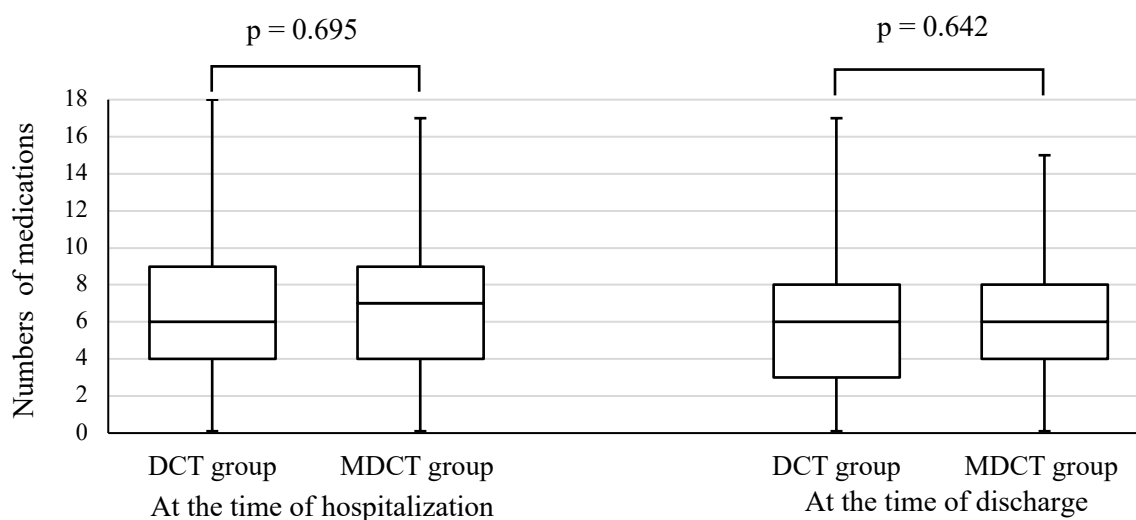


Figure 4 The number of medications at the time of hospitalization and discharge

DCT: Dementia care team, MDCT: Multidisciplinary dementia care team. In the box plots, the boundary of the box closest to zero indicates the 25th percentile, a line within the box marks the median, and the boundary of the box farthest from zero indicates the 75th percentile. Whiskers above and below the box indicate the minimum and maximum values.

Table 6 The state of medications and sequence of events

Characteristics	DCT group (n = 220)	MDCT group (n = 81)	<i>p</i> value
State of medications			
Before of hospitalization			
Number of medications	6 [4-9]	7 [4-9]	0.659 <sup>a)</sup>
Taking 6 or more medications	131 (59.5)	51 (63.0)	0.591 <sup>b)</sup>
At the time of discharge			
Number of medications	6 [3-8]	6 [4-8]	0.642 <sup>a)</sup>
Taking 6 or more medications	114 (51.8)	44 (54.3)	0.700 <sup>b)</sup>
Change in number of medications	0 [-2-1]	0 [-2-1]	0.477 <sup>a)</sup>
Type of medications			
Antipsychotics			
At the time of hospitalization	22 (10.0)	10 (12.3)	0.558 <sup>b)</sup>
At the time of discharge	86 (39.1)	32 (39.5)	0.948 <sup>b)</sup>
BZD			
At the time of hospitalization	34 (15.5)	7 (8.6)	0.126 <sup>b)</sup>
At the time of discharge	10 (4.5)	0 (0.0)	0.051 <sup>b)</sup>
n-BZD			
At the time of hospitalization	9 (4.1)	3 (3.7)	0.879 <sup>b)</sup>
At the time of discharge	65 (29.5)	24 (29.6)	0.989 <sup>b)</sup>
n-GAD			
At the time of hospitalization	3 (1.4)	1 (1.2)	0.931 <sup>b)</sup>
At the time of discharge	4 (1.8)	2 (2.5)	0.720 <sup>b)</sup>
Sequence of events			
Coming from their home	134 (60.9)	56 (69.1)	0.190 <sup>b)</sup>
Discharged to home	52 (23.6)	27 (33.3)	0.090 <sup>b)</sup>

BZD: Benzodiazepine drugs, DCT: Dementia care team, MDCT: Multidisciplinary dementia care team, n-BZD: Non-benzodiazepine drugs, n-GAD: Non-gamma-aminobutyric acid affect drugs. Data are expressed as the number of patients (%) or median [interquartile range], except otherwise indicated. a) Mann-Whitney U test, b) Chi-square test.

#### 第 4 節 考察

認知症ケアチームの薬剤師が介入することにより、抗認知症薬による薬物療法が多く行われていた。認知症治療で使用される薬剤は、抗認知症薬、抗精神病薬および睡眠薬などが対象となり、抗精神病薬や睡眠薬の漫然とした投与は推奨されておらず<sup>21)</sup>、抗認知症薬による治療の推奨グレードが高く<sup>40)</sup>有効性や

安全性が示されている<sup>11)</sup>。しかし、過去の報告では抗認知症薬による治療は半数程度であり<sup>41, 42)</sup>、大垣市民病院での薬剤師非介入群でも同様の結果であった。一方で、薬剤師による処方提案などの活動を通じて認知症ケアチームに参画することで、抗認知症薬による薬物療法が多くの患者に行われていた。認知症ケアチームに医師は常に参画しているが、認知症専門医は必須ではないため認知症治療に精通した医師ではない場合もある。そのため、薬剤師が参画することにより抗認知症薬による薬物療法が推進された。また、抗認知症薬はいずれの薬剤においても認知機能改善効果が期待できる<sup>10, 11)</sup>。そのため、薬物療法の推進により認知症治療に貢献できたと考える。

薬剤別にみると、薬剤師が介入することによりリバスチグミンおよびメマンチンの使用割合が増加していた。リバスチグミンは抗認知症薬の中でも唯一の貼付剤であり、低活動や食欲低下への効果も期待できる薬剤である<sup>17)</sup>。投与経路と副次効果を考慮した薬剤師の処方提案により使用割合が増加したと考える。メマンチンは抗認知症薬の中で唯一の NMDA 受容体阻害作用を有し、易怒性や焦燥性興奮などに有効性を示す<sup>35)</sup>。そして、睡眠時間を延長させる効果もあり<sup>18)</sup>、服用直後より睡眠時間を延長させる<sup>43)</sup>。そのため、過活動や不眠の BPSD を有する患者に使用しやすい薬剤であり、副次効果を考慮した薬剤師の処方提案により使用割合が増加したと考える。また、すべての抗認知症薬は開始量から維持量へ増量する必要がある上に、維持量でないと有効性を示さない<sup>12-15)</sup>。先行研究では認知症ケアチームへの薬剤師の介入により、リバスチグミンおよびメマンチンの適正使用が増加することを報告している<sup>32, 44)</sup>。薬剤師が適正使用に貢献したことも、使用頻度向上に繋がった要因であると考えられる。

副次評価項目として、多職種チーム群は抗認知症薬による薬物療法が多く行われていたが、その他の薬物療法については大きな差はなく薬剤数についても変化はみられなかった。抗認知症薬が追加されているためポリファーマシーが

危惧されたが、薬剤数を増加させず治療に貢献できた。高齢者ではポリファーマシーにより有害事象の発生率が上昇し<sup>45)</sup>、認知機能への影響もあり<sup>46)</sup>問題視されている。そのため、薬剤数を増加させず抗認知症薬による薬物療法を行えたことは重要な点である。

使用薬剤のうち、BZDが多職種チーム群において低い傾向にあった。BZDは転倒率の上昇<sup>24, 25)</sup>や認知機能低下<sup>26)</sup>などのリスクがあるため、高齢者への投与は注意が必要となる。多職種チーム群においてBZDを全く使用せず不眠へ対応できた。メマンチンは睡眠時間を延長する副次的効果を有するため<sup>18, 43)</sup>、多職種チーム群におけるメマンチンの処方増加がBZD減量につながったと考察される。また、それにより薬剤数増加を抑制できた可能性もあると考える。

転帰として多職種チーム群において自宅へ退院した患者数が多い傾向にあった。いずれの抗認知症薬も在宅期間を延長させる効果がある<sup>47)</sup>。そのため、多くの患者に抗認知症薬による薬物療法が行われた多職種チーム群において自宅への帰宅率が上昇する傾向があったと考える。

認知症患者において要介護状態区分が上昇すると認知機能は低下するため<sup>48)</sup>、要介護状態区分は認知機能を示す因子の一つとなる。また、身体抑制も認知機能低下により促進される<sup>49)</sup>。2群間において要介護状態区分および身体抑制の状態が同様であったことから、認知機能に大きな差がなかったと考察できる。一方で、多職種チーム群に内科入院の患者が多く、入院期間が長い傾向にあった。そのため、治療介入の行いやすさに差があった可能性がある。その他項目に関しては有意な差はなかった。

本研究の限界は、認知機能を調査していないことにある。本来ならば認知症患者の薬物療法の変化ではなく、治療効果を見る必要がある。治療効果としては長谷川式スケールやミニメンタルステート検査などの認知機能検査で調査を行い、薬剤師の介入の有無にて認知機能の評価を行う必要がある。今回は後方

視的研究であり、薬剤師の介入による認知機能への影響は不明である。そのため、薬剤師の介入により真に認知症治療に有益であったかどうかは不明であり、今後の更なる研究の足がかりになればよいと考える。

今回、認知症ケアチームに薬剤師が参画し処方提案を行うことにより、薬剤数を増やさず抗認知症薬による薬物療法を行うことができた。高齢化社会が進むなか、認知症ケアチームの活動範囲は広がり薬物治療も多様化している。チーム医療の一員として薬剤師の存在意義は高く、認知症ケアチームにおいても積極的な参画が必要であると考ええる。

以上、第2章において、認知症ケアチームにおける薬剤師活動の一部として、処方提案による治療参画と抗認知症薬による薬物療法の推進について明らかにした。

### 第 3 章 薬剤師主体型認知症ケアチームによる介入が睡眠薬の使用状況に与える影響

#### 第 1 節 緒言

認知症患者は入院に伴い BPSD を誘発し、BPSD には多職種によるチーム医療の介入が必要となる。そのため、大垣市民病院では薬剤師を含めた 8 職種による多職種チームにて認知症ケアの活動を行っている。多職種チームにおける薬剤師参画は他施設においても広がっている<sup>32, 33, 50</sup>。

多職種チームは患者に多面的な介入ができる一方で、多職種がその場に集まる必要があるため頻回にラウンドを行うことは困難である。そこで、大垣市民病院では認知症ケアの効率化を図る目的で、薬剤師と認知症看護認定看護師の 2 職種による薬剤師主体型認知症ケアチーム(以下、薬剤師チーム)も作り活動を行ってきた。高齢者は代謝能力の低下<sup>51</sup>)やポリファーマシーによる薬物有害事象<sup>52</sup>)のリスクが高く、安全な薬物療法が求められる。薬剤師チームによる薬学的介入は、高齢者における適正な薬物療法に対して貢献できると考えられるが、これまで薬剤師活動を評価した報告は見当たらず、多くの施設では実施できていないものと考えられる。

認知症ケアチームの活動は、BPSD やせん妄といった医療行為の障害や患者ケアの負担となる問題に対して介入する。特に高齢者は睡眠時間が短くなり<sup>53</sup>)、入院という環境の変化による不眠が多い<sup>54</sup>)。そのため、不眠や夜間不穏といった症状に対する助言や提案が求められる。不眠症に対する治療は認知行動療法を中心とした非薬物療法が第一選択であり、それにより高齢者の不眠は改善する<sup>55, 56</sup>)。しかし薬物療法が必要となる場合もあり<sup>57</sup>)、薬物療法として BZD、n-BZD および n-GAD などが挙げられる。BZD は  $\gamma$  アミノ酪酸 (Gamma-aminobutyric acid: 以下、GABA) 受容体刺激作用を有するため、副作用リスク



が高く高齢者への投与は推奨されていない<sup>21)</sup>。一方、n-BZD は BZD と同様の作用機序を有するため推奨度は低い<sup>21)</sup>が、BZD に比べ安全性が高い<sup>58)</sup>。また、n-GAD のラメルテオンやスボレキサントは安全性が高い<sup>59)</sup>。そのため薬剤師チームの役割の一つとして、高齢者への BZD 投与回避と n-BZD および n-GAD 使用による睡眠時間確保という睡眠薬適正使用の推進が挙げられる。

そこで、薬剤師チームの活動である認知症ラウンドにおける処方提案件数および処方提案内容を調査した。また薬剤師チームの介入効果として、入院時および退院時における睡眠薬の使用状況を調査した。これにより、薬剤師チームが適正な薬物療法に寄与しているかどうかを検討することを目的とした。

## 第 2 節 方法

### 1. 薬剤師チームの活動概要

認知症高齢者の日常生活自立度がⅢ以上の入院患者を対象に、病棟看護師が必要に応じて認知症ケアラウンドの介入を認知症看護認定看護師に依頼する。認知症看護認定看護師は薬剤師の介入が必要な患者を薬剤師チームに割り振る。その後、薬剤師と認知症看護認定看護師にて当該病棟へ赴き、電子カルテおよび病棟看護師より情報収集を行う。認知症看護認定看護師は電子カルテおよび口頭にて環境整備や患者ケアの改善点を中心に病棟看護師にアドバイスをする。薬剤師は薬物療法を確認し、必要に応じて処方提案を行う。処方提案内容は病棟看護師より主治医に伝達される。その後、患者へ訪問し、会話および刺激により患者の状態や意識レベルの確認をする。上記の流れで薬剤師チームによるラウンドを週 1 回行い、薬剤師チームの患者はその後も週 1 回経過観察を行う。

## 2. 薬剤師チームの活動調査

2020年1月1日から12月31日の間に大垣市民病院の入院患者に対する薬剤師チームによる活動状況について調査した。活動状況を把握するためにラウンド患者数およびラウンド件数を調査した。また、処方提案の状況について把握するため処方提案件数、処方提案受諾数および処方提案内容について調査した。処方提案内容は薬剤別（抗認知症薬、抗精神病薬、抗うつ薬、睡眠薬、せん妄リスク薬およびその他）および内容別（新規開始、用量調整、中止、用法調整およびその他）に集計した。また、睡眠薬の処方提案について詳細に薬効別（BZD、n-BZD および n-GAD）の集計を行った。睡眠薬は解剖治療化学分類をもとに分類し、ベンゾジアゼピン誘導体に区分される医薬品を BZD、ベンゾジアゼピン関連薬物を n-BZD およびラメルテオンとスボレキサントを n-GAD とし、これらをまとめて睡眠薬とした。また、せん妄リスク薬は過去の報告<sup>60)</sup>をもとに抗ヒスタミン薬、麻薬および副腎皮質ステロイドをせん妄リスク薬として集計を行った。

## 3. 薬剤師チームの介入効果

### 3-1. 対象患者

2020年1月1日から12月31日の間に大垣市民病院に入院した患者のうち、薬剤師チームがラウンドを行い、処方提案を行った患者を対象とした。入院中に死亡した患者は除外した。処方提案が一度でも受諾された患者を受諾群、一度も受諾されなかった患者を非受諾群に分類し調査を行った。

### 3-2. 評価項目

入院時および退院時の睡眠薬（BZD、n-BZD および n-GAD）の使用状況を主要評価項目とした。薬剤数の変化量、睡眠時間の変化量、身体拘束が行われた患者数および転倒した患者数を副次評価項目とした。薬剤数の変化量は

入院時持参薬および退院処方薬の薬剤数の差とし、睡眠時間の変化量は入院直後 3 日間および退院直前 3 日間の平均睡眠時間の差とした。

### 3-3. 調査項目

薬剤師チームの介入効果の評価項目として、入院時および退院時の睡眠薬の使用状況（BZD、n-BZD、n-GAD の使用患者数、BZD の中止患者数および BZD の追加患者数）、入院直前の服用状況（使用薬剤数および 1 日 6 剤以上の使用患者数）、退院時の服用状況（使用薬剤数、1 日 6 剤以上の使用患者数および薬剤追加数）、睡眠時間（入院後 3 日間の平均睡眠時間、退院前 3 日間の平均睡眠時間および平均睡眠時間の変化量）、身体拘束が行われた患者数（介入前に開始、介入後に開始および退院時も施行）および転倒した患者数（介入前の転倒、介入後の転倒および非転倒）を調査した。また、患者背景として年齢、性別、身長、体重、BMI、転帰（入院期間、介入から退院までの期間、自宅より入院した患者数および自宅へ退院した患者数）、入院診療科、認知症の有無（アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、その他の認知症および不明）および要介護状態区分について電子カルテを用いて後方視的調査を行った。入院診療科は大垣市民病院の診療科のうち総合内科、糖尿病・腎臓内科、血液内科、神経内科、消化器内科、呼吸器内科および循環器内科にて入院した患者を内科に、消化器外科、乳腺外科、脳神経外科、心臓血管外科、呼吸器外科、形成外科、整形外科、皮膚科、泌尿器科、産婦人科、眼科、頭頸部・耳鼻いんこう科および歯科口腔外科にて入院した患者を外科に分類した。

## 4. 統計解析

評価項目である睡眠薬の使用状況、身体拘束が行われた患者数および転倒した患者数は Fisher の正確確率検定を、薬剤数、入院期間および睡眠時間に

関しては Mann–Whitney U 検定を用いた。患者背景である性別および転帰（自宅より入院した患者数および自宅へ退院した患者数）に関してはカイ二乗検定を、入院診療科、認知症の有無および要介護状態区分に関しては Fisher の正確確率検定を、年齢、身長、体重、BMI および転帰（入院期間および介入から退院までの期間）に関しては Mann–Whitney U 検定を用いた。危険率は 5%未満 ( $p < 0.05$ ) を統計的に有意差ありと判定した。

## 5. 倫理

本調査は「人を対象とする医学系研究に対する倫理指針」を遵守して、大垣市民病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した（整理番号 20211125-3）。

## 第 3 節 結果

### 1. 薬剤師チームの活動調査

薬剤師チームは 1 年間で 418 例に対して 1,164 件のラウンドを行い、処方提案は 173 例（41.4%）に対して 330 件（28.4%）行われた。処方提案患者 173 例

Table 7 Details of prescription suggestions by pharmacist-led dementia care team

Characteristics	Addition n (%)	Dose change n (%)	Discontinue n (%)	Usage change n (%)	Others n (%)	Total n (%)
Anti-dementia drugs	29 (8.8)	30 (9.1)	8 (2.4)	4 (1.2)	0 -	71 (21.5)
Antipsychotics	13 (3.9)	14 (4.2)	13 (3.9)	6 (1.8)	0 -	46 (13.9)
Sleep medications	60 (18.2)	11 (3.3)	9 (2.7)	60 (18.2)	0 -	140 (42.4)
Antidepressants	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	0 -	7 (2.1)
Delirium risk drugs	3 (0.9)	1 (0.3)	9 (2.7)	0 -	0 -	13 (3.9)
Others	19 (5.8)	2 (0.6)	20 (6.1)	10 (3.0)	2 (0.6)	53 (16.1)
Total	125 (37.9)	60 (18.2)	60 (18.2)	83 (25.2)	2 (0.6)	330 (100.0)

Data are expressed as the number of prescription suggestions (%) except otherwise indicated.

のうち 131 例 (75.7%) が受諾され、処方提案 330 件のうち 234 件 (70.9%) が受諾されていた。処方提案の内訳を Table 7 に示す。提案内容別の受諾率は用量調整が最も高く 83.3% [50/60 件 (受諾件数/提案件数)] であり、新規追加が 64.8% (81/125 件) と最も低かった。処方提案内容は睡眠薬の新規追加 (60 件 : 18.2%) および用法調整 (60 件 : 18.2%) が最も多く、次いで抗認知症薬の用量調整 (30 件 : 9.1%)、新規追加 (29 件 : 8.8%) が多かった。また、睡眠薬の介入を行った 140 件の詳細を Table 8 に示す。BZD は用量調整および中止のみの介入で、n-BZD および n-GAD に関しては新規開始および用法調整が多かった。

Table 8 Details of prescription suggestions in sleep medications by pharmacist-led dementia care team

Characteristics	Addition	Dose change	Discontinue	Usage change	Total
BZD	0	2	7	0	9
n-BZD	47	9	2	37	95
n-GAD	13	0	0	23	36
Total	60	11	9	60	140

BZD: Benzodiazepine drugs, n-BZD: Non-benzodiazepine drugs, n-GAD: Non-gamma-aminobutyric acid affect drugs. Data are expressed as the number of prescription suggestions.

## 2. 薬剤師チームの介入効果

受諾群 131 例および非受諾群 42 例において、患者背景に有意な差はなかった (Table 9)。入院時の睡眠薬の使用状況について、入院時に有意な差はなかった [受諾群 : BZD 18 例 (13.7%)、n-BZD 13 例 (9.9%) および n-GAD 5 例 (3.8%)、非受諾群 : BZD 5 例 (11.9%)、n-BZD 3 例 (7.1%) および n-GAD 1 例 (2.3%) :  $p = 0.949$ ] (Figure 5)。

Table 9 The characteristics of patients in pharmacist-led dementia-care team

Characteristics	Accepted group (n = 131)	Rejected group (n = 42)	<i>p</i> value
Age (years)	85 [80–89]	86 [80–90]	0.750 <sup>a)</sup>
Sex			0.169 <sup>b)</sup>
Male	62 (47.3)	25 (59.5)	
Female	69 (52.7)	17 (40.5)	
Height (cm)	151 [145.0–160.0]	153.5 [147.3–160.0]	0.350 <sup>a)</sup>
Weight (kg)	44.8 [38.1–53.3]	42.4 [37.1–52.4]	0.380 <sup>a)</sup>
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	19.6 [17.2–22.4]	18.4 [15.6–20.4]	0.111 <sup>a)</sup>
Sequence of event			
Days of hospitalization	23 [17–38]	22 [14–34]	0.312 <sup>a)</sup>
Days from intervention to discharge	14 [9–23]	13 [7–22]	0.188 <sup>a)</sup>
Coming from their home	91 (69.5)	24 (57.1)	0.141 <sup>b)</sup>
Discharged to home	36 (27.5)	14 (33.3)	0.467 <sup>b)</sup>
Number of inpatients by department			0.581 <sup>c)</sup>
The internal department	117 (89.3)	36 (85.7)	
The surgical department	14 (10.7)	6 (14.3)	
Type of dementia			0.246 <sup>c)</sup>
Alzheimer's disease	17 (13.0)	9 (21.4)	
Dementia with lewy body	10 (7.6)	0 (0.0)	
Other types	2 (1.5)	0 (0.0)	
Unknown type	53 (40.5)	18 (42.9)	
Long-term care requirement certification			0.708 <sup>c)</sup>
Requiring help 1	0 (0.0)	0 (0.0)	
Requiring help 2	3 (2.3)	0 (0.0)	
Long-term care level 1	15 (11.5)	5 (11.9)	
Long-term care level 2	20 (15.3)	6 (14.3)	
Long-term care level 3	24 (18.3)	7 (16.7)	
Long-term care level 4	14 (10.7)	4 (9.5)	
Long-term care level 5	8 (6.1)	6 (14.3)	

Data are expressed as the number of patients (%) or median [interquartile range], except otherwise indicated. a) Mann–Whitney U test, b) chi–square test, c) Fisher's exact test.

一方で、退院時の睡眠薬使用状況は受諾群で有意に BZD の割合が減少し、n-BZD および n-GAD の割合が増加していた[受諾群：BZD 4 例 (3.1%)、n-BZD 29 例 (22.1%) および n-GAD 12 例 (9.2%)、非受諾群：BZD 5 例 (11.9%)、n-BZD 4 例 (9.5%) および n-GAD 1 例 (2.4%) :  $p = 0.022$ ] (Figure 6)。

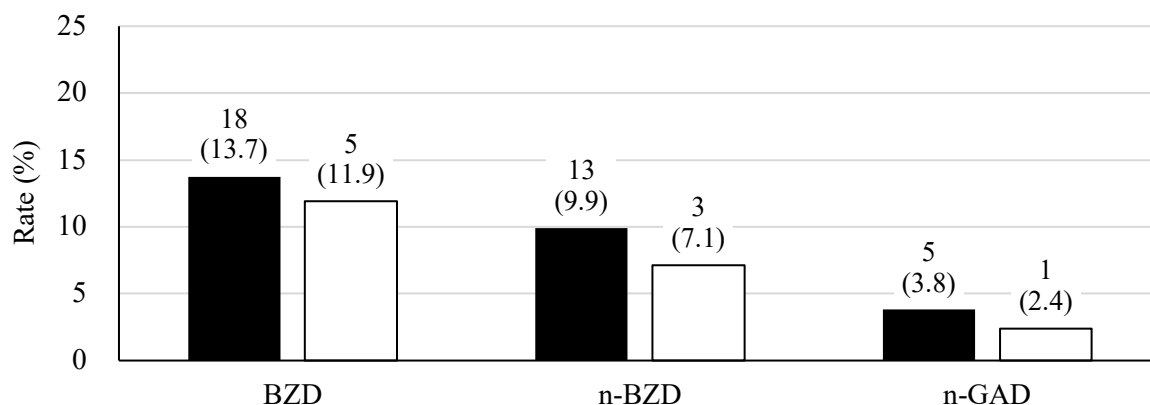


Figure 5 The state of taking sleep medications at the time of hospitalization

■: Accepted group, □: Rejected group. Data are expressed as the number of patients (%).

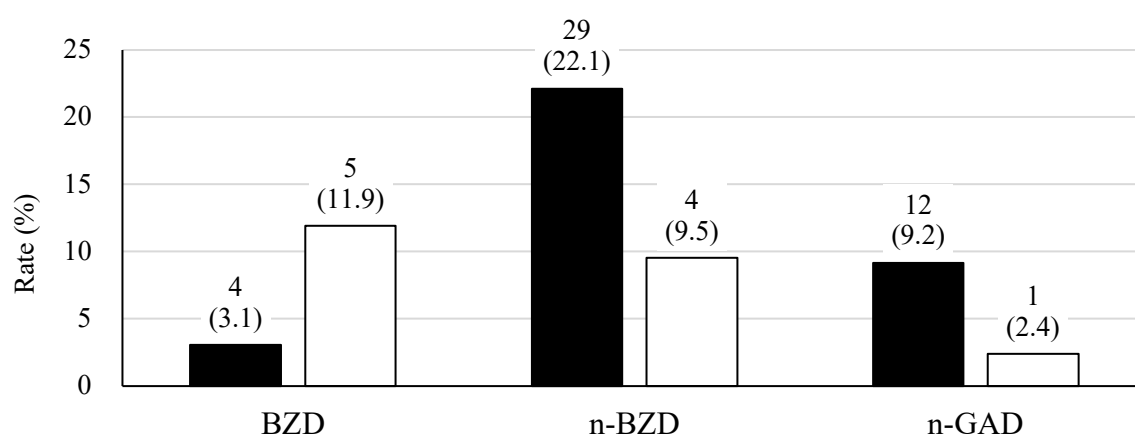


Figure 6 The state of taking medications at the time of discharge

■: Accepted group, □: Rejected group. Data are expressed as the number of patients (%).

副次評価項目のうち、介入前に身体拘束が行われた患者数が受諾群において有意に多かった[受諾群: 50例(38.2%)および非受諾群: 7例(16.7%):  $p = 0.013$ ]が、介入後および退院時は有意な差はなかった。また、睡眠時間および転倒については有意な差はなかった(Table 10)。

Table 10 The state of medication, physical restraint and fall

Characteristics	Accepted group (n = 131)	Rejected group (n = 42)	<i>p</i> value
Sleep medications			
At the time of hospitalization			0.949 <sup>a)</sup>
BZD	18 (13.7)	5 (11.9)	
n-BZD	13 (9.9)	3 (7.1)	
n-GAD	5 (3.8)	1 (2.4)	
No sleep medications	96 (73.3)	33 (78.6)	
At the time of discharge			0.022 <sup>a)</sup>
BZD	4 (3.1)	5 (11.9)	
n-BZD	29 (22.1)	4 (9.5)	
n-GAD	12 (9.2)	1 (2.4)	
No sleep medications	90 (68.7)	33 (78.6)	
Change of BZD use			
Discontinuation of BZD	16 (12.2)	1 (2.4)	0.076 <sup>a)</sup>
Addition to BZD	2 (1.5)	1 (2.4)	0.568 <sup>a)</sup>
Number of medications			
Taking at the time of hospitalization	7 [4–10]	6 [4–8]	
Taking at the time of discharge	5 [4–8]	5 [2–7]	
Amount of change	-1 [-3–1]	-1 [-3–1]	0.962 <sup>b)</sup>
Sleep duration (hr)			
After hospitalization			
1st day	6.0 [5.0–7.0]	6.0 [6.0–7.0]	
2nd day	6.0 [5.0–7.0]	6.0 [5.0–7.0]	
3rd day	6.0 [4.0–7.0]	6.0 [5.0–7.0]	
Before discharge			
1st day	6.0 [6.0–7.0]	7.0 [6.0–8.0]	
2nd day	6.0 [5.0–7.0]	7.0 [6.0–7.8]	
3rd day	6.0 [5.0–7.0]	7.0 [6.0–7.0]	
Change in average	0.0 [-0.7–1.0]	0.3 [0.0–1.3]	0.130 <sup>b)</sup>
Physical restraint			
Started before intervention	50 (38.2)	7 (16.7)	0.013 <sup>a)</sup>
Started after intervention	6 (4.6)	1 (2.4)	1.000 <sup>a)</sup>
At the time of discharge	35 (26.7)	6 (14.3)	0.101 <sup>a)</sup>
Fall patients			
Before intervention	10 (7.6)	1 (2.4)	
After intervention	6 (4.6)	0 (0.0)	
No falling	115 (87.8)	41 (97.6)	0.233 <sup>a)</sup>

BZD: Benzodiazepine drugs, n-BZD: Non-benzodiazepine drugs, n-GAD: Non-gamma-aminobutyric acid affect drugs. Data are expressed as the number of patients (%) or median [interquartile range], except otherwise indicated. a) Fisher's exact test, b) Mann–Whitney U test.



## 第 4 節 考察

本研究では、薬剤師チームが睡眠薬を中心に多くの介入を行い、退院時の BZD 使用量減少につながっていた。そのため、認知症ケアにおける薬剤師チームの活動は重要であり、睡眠薬の適正使用に関して有用であることを示した。

薬剤師チームは多職種チームとは異なり、薬剤師と認知症看護認定看護師の 2 職種のみによるチーム活動である。関連職種を減らしたチーム活動は、効率よく多くの患者への介入が可能となる。実際に、薬剤師チームの活動は年間 1,000 件以上と多く、30%の割合で処方提案が行われた。一方で、処方提案の受諾率は 70%程度であり、なかでも新規追加の処方提案に対する受諾率が低かった。大垣市民病院には認知症専門医が不在のため、処方提案される主治医は非専門医となる。そのため、主治医が専門分野でない認知症に関連する薬剤の新規処方については慎重にならざるを得ないかもしれない。

薬剤師チームによる処方提案を薬効別にみると、睡眠薬および抗認知症薬が多く、内容別には新規追加および用法調整が多かった。緒言に示したように、高齢者は不眠に陥りやすく<sup>54)</sup>、睡眠薬の適正使用も必要となる<sup>21, 61)</sup>。また、抗認知症薬については認知症が未治療である患者への治療や、適正使用への介入が中心であり、過去の多職種チームの報告<sup>32)</sup>と類似の結果であった。

薬剤師チームの受諾群では、退院時の BZD の使用率が有意に低かった。入院時の睡眠薬の使用状況が同様であったため、薬剤師チームの介入により BZD 使用量が減少できた推測される。BZD は転倒<sup>24)</sup>や認知機能低下<sup>26)</sup>のリスクが高いため、高齢者への投与は推奨されていない<sup>21)</sup>。そのため、高齢者にハイリスクな薬剤の投与を回避できたと考える。一方で、n-BZD および n-GAD の使用率増加がみられた。n-BZD は BZD と同様に GABA 受容体刺激作用を有するため転倒リスクはあるが<sup>62)</sup>、BZD に比べ安全性は高い薬剤である<sup>58)</sup>。n-GAD は転倒リスクが少なく<sup>59)</sup>、せん妄予防効果<sup>63, 64)</sup>も確認されており、高齢者には

安全に投与できる。しかし、睡眠時間確保という面では n-BZD に比べ満足度が低い<sup>61)</sup>。また、不眠の状態が続くとせん妄の発生率上昇<sup>65)</sup>や死亡率上昇<sup>66)</sup>のリスクがあり、睡眠時間の確保も重要となる。本研究において、睡眠薬の使用状況が異なるにもかかわらず、2 群間での睡眠時間変化に差がみられなかった。薬剤師チームの介入により BZD をより安全性の高い n-BZD および n-GAD に置換したことで、睡眠時間の確保も適切に行えたと考える。

身体拘束は安全な医療ケアを提供するために、臨床上やむを得ず行う場合がある。しかし、身体拘束はせん妄リスクとなり<sup>67)</sup>、その後の歩行能力の低下、転倒および聴覚障害のリスクとなる<sup>68)</sup>。したがって、身体拘束を回避することは認知症ケアにおける責務となる。そのため、本研究では副次的調査項目として身体拘束が行われた患者数を調査した。介入前に身体拘束が行われた患者の割合は、非受諾群に比べ受諾群で高かった。身体拘束はせん妄や不穏状態の患者に行われるため、介入前の身体拘束の差は対応が困難な患者の割合が高かったことを示している。そのため、受諾群は処方提案を含めた提案が受諾されやすい状況にあったと考える。一方で、介入後および退院時の身体拘束に差はみられず、薬剤師チームの介入は身体拘束に影響しないと考える。その他の副次評価項目において、2 群間に有意差はなかった。

本研究の限界は 2 点ある。1 点目は、退院後の睡眠薬の評価が行えていないことである。BZD の認知機能低下は長期服用のリスク<sup>26)</sup>であり、退院後 BZD を再開している可能性もある。しかし、大垣市民病院のかかりつけでない患者や転院および施設入所となった患者が多く、退院後の評価が行えなかった。2 点目は、認知症看護認定看護師の介入効果を示していないことである。本研究は薬物療法のみ焦点を当てたものであるが、患者ケアへのアドバイスも重要である。しかし、患者を処方提案受諾の可否で分類したため、認知症看護認定看護師の介入を適切に評価することができなかった。

本研究において、薬剤師チームによる介入は多数の患者に対して行われ、適正な薬物療法への貢献が確認された。薬剤師は多職種チームでの活動だけでなく、薬剤師チームの活動も有用であることが示された。特に、睡眠薬の適正使用に薬剤師チームは重要な役割を果たすことができる可能性があり、薬剤師の積極的な認知症ケアへの参画が必要であると考ええる。

以上、第 3 章において、薬剤師主体型認知症ケアチームの活動状況を調査し、その活動により睡眠薬の適正使用への貢献について明らかにした。

## 第 4 章 メマンチンの短期間・低用量における睡眠時間延長効果

### 第 1 節 緒言

アルツハイマー型認知症治療においてドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンおよびメマンチンが広く使用され、全てに認知機能改善効果がある<sup>10, 69)</sup>。なかでも、メマンチンは唯一の NMDA 受容体阻害作用を有し、易怒性や焦燥性興奮などの BPSD に有効性を示す薬剤である<sup>35)</sup>。

メマンチンの副次効果として睡眠時間延長の報告がある<sup>18)</sup>。睡眠時間は年齢とともに減少し<sup>53)</sup>、認知症患者の大半が高齢者であるため不眠症を伴う認知症患者は少なくない。特にアルツハイマー型認知症の患者においては、神経変性により睡眠効率の低下や夜間覚醒の増加がみられる<sup>70, 71)</sup>。そのため、薬剤選択において睡眠時間への影響は重要な副次的な効果となる。不眠に対して用いられる睡眠薬は効果発現の早い薬剤が好まれ<sup>72)</sup>、満足度も即効性と大きく関係する<sup>61)</sup>。メマンチンの睡眠時間延長効果に対する先行研究は、開始後 4 週時点、20 mg 服用患者を対象とし、服用開始時点と比較して総睡眠時間の延長と睡眠効率の改善が確認されたという報告である<sup>18)</sup>。そのため、即効性については評価されていない。また、メマンチン服用患者において、服用開始時点より睡眠薬使用量が減少することが報告されており<sup>36)</sup>、睡眠薬の代替薬となる可能性が示されている。

睡眠薬の効果は即効性が重要であるため、メマンチンの睡眠時間延長効果についても同様である。メマンチンの睡眠時間延長効果の即効性を調査するためには短期間での評価が必要となり、メマンチンは 5 mg から服用開始となるため低用量での評価が必要となる。比較対象としてはガランタミンを選択した。ガランタミンはメマンチンと同様に抗認知症薬であり、睡眠の質を改善する報告はある<sup>73, 74)</sup>が、睡眠時間を延長する報告はない。そこで、ガランタミンを比較対象とし、

短期間・低用量におけるメマンチンの睡眠時間延長効果を調査する目的で本研究を行った。

## 第 2 節 方法

### 1. 対象患者

2015 年 2 月から 2019 年 4 月の間に大垣市民病院において、メマンチン 5 mg を 1 日 1 回およびガラントミン 4 mg を朝夕食後 1 日 2 回の用法用量で新規に開始した入院患者を対象とした。睡眠時間延長効果を調査するため、睡眠薬および抗精神病薬の併用患者は除外した。また、メマンチンとガラントミンの 2 剤の併用患者も除外した。

### 2. 評価項目

#### 2-1. 主要評価項目

2 群間で服用後の睡眠時間スコアを主要評価項目とした。睡眠時間スコアは 1～5 の 5 段階とした。大垣市民病院では睡眠時間を「全く寝ず」、「1～2 時間睡眠」、「3～4 時間睡眠」、「5～6 時間睡眠」および「良眠」の 5 段階で看護師により評価している。そのため、「全く寝ず」を睡眠時間スコア 1、「1～2 時間睡眠」を 2、「3～4 時間睡眠」を 3、「5～6 時間睡眠」を 4、および「良眠」を 5 とした。日間変動を考慮して、メマンチンとガラントミンの服用開始直前および服用開始直後 3 日間の睡眠時間スコアの平均値を算出し評価を行った。

#### 2-2. 副次評価項目

2 群間における睡眠時間スコアの上昇患者数、不眠発生回数および用法別の睡眠時間スコア上昇患者数を副次評価項目とした。不眠の定義は死亡率が上昇すると報告されている 4 時間以下とし<sup>66)</sup>、服用前後 3 日間における睡眠ス

コアが3以下の回数を不眠発生回数とした。用法別の睡眠時間スコア上昇患者数については、メマンチンを朝食後服用と夕食後服用に分類し、ガランタミンは単一用法であるため分類せず、3群において睡眠時間スコアの上昇患者数を評価した。

### 3. 調査項目

評価項目としてメマンチンおよびガランタミン服用開始直前の3日間および服用開始直後の3日間の睡眠時間スコアについて電子カルテを用いて後方視的調査を行った。患者背景として年齢、性別、身長、体重、BMI、腎機能（Scr、Ccr および Ccr 30 mL/min 未満の患者数）、併存疾患、メマンチンおよびガランタミンの用法、併用薬[薬剤数、6剤以上服用の患者数および中枢神経作用薬（抗てんかん薬、抗うつ薬および抗パーキンソン病薬）の併用の有無]および入院からメマンチンおよびガランタミン開始までの期間を調査した。

### 4. 統計解析

評価項目である睡眠時間スコアの比較は Mann-Whitney U 検定を、睡眠時間スコア上昇患者数は Fisher の正確確率検定を用いた。不眠発生回数および用法別の睡眠時間スコア上昇患者数はカイ二乗検定を用い、Bonferroni 法で補正した。患者背景の性別、併存疾患、Ccr 30 mL/min 未満の患者数、6剤以上服用の患者数および中枢神経作用薬の併用に関しては Fisher の正確確率検定を、年齢、身長、体重、BMI、Scr、Ccr、併用薬剤数および入院から薬剤開始までの期間に関しては Mann-Whitney U 検定を用いた。危険率は5%未満 ( $p < 0.05$ )を統計的に有意差ありと判定した。

### 5. 倫理

本調査は「人を対象とする医学系研究に対する倫理指針」を遵守して、大垣市民病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した（整理番号20200227-5）。

### 第3節 結果

対象患者はメマンチン群 41 例およびガラントアミン群 17 例であった。全患者の

Table 11 The characteristics of patients taking memantine or galantamine

Characteristics	Memantine group (n = 41)	Galantamine group (n = 17)	p value
Age (years)	84 [80–89]	86 [84–93]	0.122 <sup>a)</sup>
Sex			0.778 <sup>b)</sup>
Male	22 (53.7)	10 (58.8)	
Female	19 (46.3)	7 (41.2)	
Height (cm)	151.0 [146.6–162.0]	158.8 [153.1–162.9]	0.170 <sup>a)</sup>
Weight (kg)	48.0 [39.8–56.2]	50.0 [42.2–56.5]	0.825 <sup>a)</sup>
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	20.5 [17.7–22.7]	19.0 [17.5–21.8]	0.493 <sup>a)</sup>
Renal function			
Serum creatinine (mg/dL)	0.84 [0.59–0.97]	0.80 [0.69–1.23]	0.301 <sup>a)</sup>
Creatinine clearance (mL/min)	46.4 [29.8–52.8]	38.4 [32.3–47.2]	0.439 <sup>a)</sup>
Under Ccr 30mL/min	9 (22.0)	3 (17.6)	1.000 <sup>b)</sup>
Medical histories			
Cerebrovascular diseases	12 (29.3)	6 (35.3)	0.652 <sup>b)</sup>
Metabolic diseases	16 (39.0)	3 (17.6)	0.114 <sup>b)</sup>
Cardiovascular diseases	22 (53.7)	9 (52.9)	0.960 <sup>b)</sup>
Kidney diseases	3 (7.3)	4 (23.5)	0.085 <sup>b)</sup>
Respiratory diseases	3 (7.3)	1 (5.9)	0.844 <sup>b)</sup>
Cancers	9 (22.0)	4 (23.5)	0.896 <sup>b)</sup>
Usage			
After breakfast	13 (31.7)	-	
After dinner	28 (68.3)	-	
After breakfast and dinner	-	17 (100.0)	
Medications			
Number of medications	6 [3–8]	5 [3–7]	0.585 <sup>a)</sup>
Taking 6 or more medications	21 (51.2)	6 (35.3)	0.387 <sup>b)</sup>
Taking CNS medications	8 (19.5)	3 (17.6)	1.000 <sup>b)</sup>
Period from admission to the dose (days)	6 [3–8]	12 [7–31]	0.016 <sup>a)</sup>

Ccr: Creatinine clearance, CNS: Central nervous system. CNS drugs includes antiepileptic drugs, antiparkinsonian drugs and antidepressants. Data are expressed as the number of patients (%) or median [interquartile range], except otherwise indicated. a) Mann-Whitney's U test, b) Fisher's exact test.

患者背景を Table 11 に示す。入院から対象薬開始までの期間についてガラントアミン群が有意に長かった ( $p = 0.016$ )。その他の項目について有意な差はなかった。中枢神経作用薬のうち、抗パーキンソン病薬使用患者はメマンチン群で 1 例 (2.4%) およびガラントアミン群で 1 例 (5.8%) であった。

服用前の睡眠時間スコアは 2 群間に差がなかったが [メマンチン群 中央値 4.3 (四分位範囲 3.7–4.7) / ガラントアミン群 4.7 (3.3–4.7) :  $p = 0.838$ ]、服用後の睡眠時間スコアはメマンチン群が有意に大きかった [メマンチン群 4.7 (4.3–5.0) / ガラントアミン群 4.3 (3.0–4.7) :  $p = 0.036$ ] (Figure 7)。

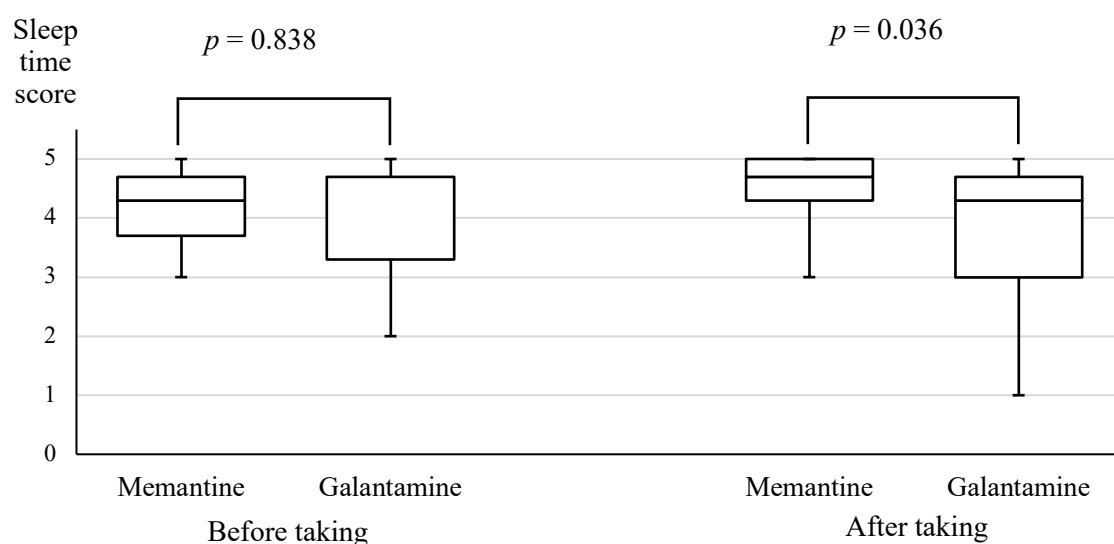


Figure 7 The sleep time score of memantine and galantamine by before or after takeing In the box plots, the boundary of the box closest to zero indicates the 25th percentile, a line within the box marks the median, and the boundary of the box farthest from zero indicates the 75th percentile. Whiskers above and below the box indicate the minimum and maximum values.

不眠発生回数は服用後のメマンチン群に少ない傾向があったが有意な差はみられなかった ( $p = 0.092$ ) (Table 12)。用法別の睡眠時間スコア上昇患者数



はメマンチン朝食後服用群 5/13 例 (睡眠時間スコア上昇患者数/対象患者数) (38.5%)、メマンチン夕食後服用群 20/28 例 (71.4%) およびガラントアミン群 5/17 例 (29.4%) であり、ガラントアミン群に比べメマンチン夕食後服用群は有意に睡眠時間スコア上昇患者が多かった ( $p = 0.017$ ) (Figure 8)。

Table 12 The state of sleep time score for taking

Characteristics	Memantine group (n = 41)	Galantamine group (n = 17)	p value
Sleep time score			
Before taking	4.3 [3.7–4.7]	4.7 [3.3–4.7]	0.838 <sup>a)</sup>
After taking	4.7 [4.3–5.0]	4.3 [3.0–4.7]	0.036 <sup>a)</sup>
Difference before and after	0.3 [0.0–1.0]	0.0 [-0.3–0.3]	0.016 <sup>a)</sup>
Patients with extended sleep time score	25 (61.0)	5 (29.4)	0.023 <sup>b)</sup>
The number of insomnia occurrences			
Before taking			1.000 <sup>c)</sup>
No	21 (51.2)	9 (52.9)	
One time	14 (34.1)	5 (29.4)	
Two times	5 (12.2)	1 (5.9)	
Three times	1 (2.4)	2 (11.8)	
After taking			0.092 <sup>c)</sup>
No	27 (65.9)	7 (41.2)	
One time	13 (31.7)	4 (23.5)	
Two times	1 (2.4)	3 (17.6)	
Three times	0 (0.0)	3 (17.6)	
Patients with extended sleep time score by usage			0.017 <sup>c)</sup>
After breakfast	5 (38.5) in 13	-	
After dinner	20 (71.4) in 28	-	
After breakfast and dinner	-	5 (29.4)	

Data are expressed as the number of patients (%) or median [interquartile range], except otherwise indicated. a) Mann-Whitney's U test, b) Fisher's exact test, c) chi-square test Bonferroni correction

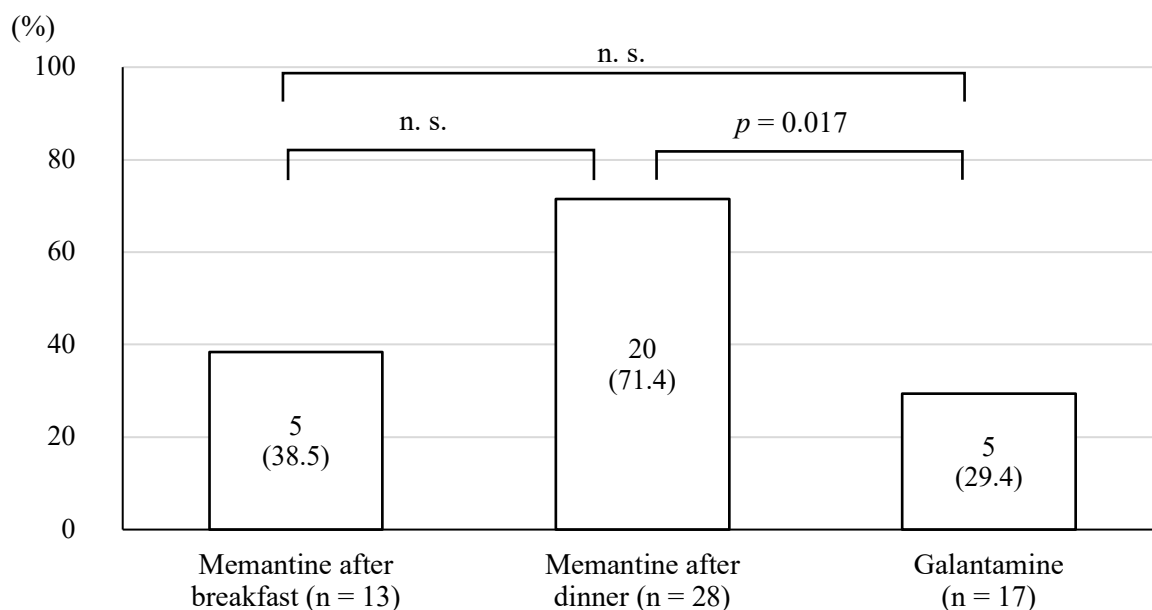


Figure 8 The improvement rate of sleep time score for each usage  
Numbers in the graph show the number of patients (rate %).

#### 第 4 節 考察

本研究では、メマンチンにおいて服用後 3 日間の短期間および 5 mg の低用量の条件でも、ガランタミンに比べ有意な睡眠時間スコアの上昇がみられた。そのため、メマンチンによる睡眠時間延長効果の即効性を確認できた。メマンチンによる睡眠時間延長の報告<sup>18)</sup>はあるが 4 週間時点での評価であり、定常状態に到達するまで 4 週程度必要とされている<sup>27)</sup>。そのため、先行研究は定常状態における睡眠時間への効果であり、本研究において同様な効果の即効性を確認できたことは臨床的に意義があると考ええる。

メマンチンは NMDA 受容体拮抗作用を有し、BPSD の中でも易怒性や焦燥性興奮に高い効果を示す<sup>35)</sup>。メマンチンの効果は、認知機能については 4 週間<sup>75)</sup>および BPSD には 6 週間<sup>76)</sup>で有効性が示されている。一方、術後の急性疼痛<sup>77)</sup>や低用量での電気痙攣後の認知機能低下予防<sup>78)</sup>など、急性期や低用量

における治療報告がある。そのため、メマンチンは定常状態に至る前に有効性を示す可能性があり、睡眠時間延長効果も定常状態に至る以前に発現したと考える。推察される作用機序としてドパミンへの関与が挙げられる。NMDA 受容体とドパミンに相互的な作用があり<sup>79)</sup>、メマンチンによりドパミンの細胞外への放出と代謝が促進される<sup>80)</sup>。ドパミンは睡眠時間の断片化を改善するため、ドパミンへの作用が服用開始より発現し睡眠時間を延長したと考えられる。ドパミンが作用に関係する中枢神経作用薬および抗パーキンソン病薬の使用率は 2 群間で同程度であったため、ドパミンをはじめとする神経修飾物質の今回の結果に及ぼす影響はなかったといえる。

高齢者は不眠に陥りやすく、特にアルツハイマー型認知症患者においては不眠の発生頻度が高く<sup>71)</sup>、不眠への対応は必要になる。代表的な睡眠薬には BZD があるが、BZD は転倒リスクの上昇<sup>24)</sup>や認知機能低下<sup>26)</sup>が報告されているため、高齢者への使用は推奨されていない<sup>21)</sup>。一方で、メマンチンは認知機能改善効果があり<sup>10, 35, 69)</sup>転倒リスクが低い<sup>ため</sup><sup>81)</sup>、高齢者に安全に服用できる。そのため、メマンチンの短期間・低用量での睡眠時間延長効果は重要な副次作用であると考ええる。

用法について、メマンチンを夕食後に服用することでより高い睡眠時間延長効果が得られた。メマンチンの最大血中濃度到達時間 (Time to maximum concentration: 以下、Tmax) は 5 mg で 5.7 時間である<sup>82)</sup>。服用は 1 日 1 回であるため、夕食後に服用することで入眠時間前後に Tmax に到達し、夜間の血中濃度が高くなる。それにより、夕食後服用によりメマンチンの睡眠時間が延長したと考える。また、メマンチンは半減期が 60 時間と長い薬剤<sup>82)</sup>であり、本来であれば血中濃度の日内変動は少ない。しかし、定常状態に達する以前の早期の評価においては Tmax に関する因子である用法が大きく影響したと考える。

患者背景のうち対象薬の開始までの期間に差がみられた。不眠には環境変

化による影響がある<sup>54)</sup>ため経時的に不眠が改善する可能性がある。しかし、服用前の睡眠時間スコアは同等であるため、服用後のスコアの変化は薬剤による影響が大きいと考える。

比較対象として用いたガラントミンは、軽度から中等度の認知症に有効性を有する。一方、メマンチンは中等度から高度のアルツハイマー型認知症に有効な薬剤である。そのため、重症度が異なり患者背景に差があった可能性がある。しかし、今回は睡眠時間に関する調査であり、服用前の睡眠時間スコアに差がなかったため、重症度の影響は少ないといえる。

本研究の限界は、評価を5段階で行っていることが挙げられる。本来であれば、睡眠時間スコアではなく睡眠時間で調査する必要がある。しかし、後方視的研究であり電子カルテで収集できる情報に制限があったため5段階評価で行った。また、4時間未満での睡眠は死亡率の上昇<sup>66)</sup>および6時間以下の睡眠で脳卒中リスクの上昇<sup>83)</sup>が確認されている。そのため、3~4時間、5~6時間および良眠という段階的な評価でも妥当であったと考える。もう一つの限界として、認知バイアスを除去しきれてないことが挙げられる。睡眠時間スコアは看護師が評価を行う。そのため、抗認知症薬であるメマンチンを投薬することで、看護師の認知バイアスが睡眠時間スコアに影響した可能性がある。しかし、比較対象であるガラントミンも抗認知症薬であるため、認知バイアスの影響は小さいと考える。

メマンチンは睡眠時間延長効果を有する抗認知症薬であり、その効果の即効性を確認できた。また、夕食後に服用することで有効性が高まる可能性がある。メマンチンは入院中の認知症患者に対して短期間で不眠を改善し、その効果は抗認知症薬の選択において重要な副次作用であると考えられる。

以上、第4章において、メマンチンの短期間・低用量における睡眠時間を調査した。メマンチンはガラントミンに比較して速やかに睡眠時間を延長し、夕食後に服用することでより高い効果が得られることを明らかにした。

## 第 5 章 ドネペジルを大量服薬した症例：臨床症状と血漿中濃度の経過

### 第 1 節 緒言

ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼ阻害 (Acetylcholinesterase inhibition: 以下、AChEI) 作用を有する抗認知症薬であり<sup>84)</sup>、軽度から重度のアルツハイマー型認知症<sup>10)</sup>およびレビー小体型認知症<sup>85)</sup>に効果を示す薬剤である。また、ドネペジルは血漿中濃度半減期が 70 時間以上<sup>16)</sup>であり、1 日 1 回の服用で抗認知症効果を示す<sup>10, 86)</sup>。このようにドネペジルは広い有効性や簡便な用法の薬剤であり、承認からの歴史が長い。そのため、全世界でドネペジルが多く使用され、豊富なエビデンスを有する<sup>11)</sup>。

認知症は短期記憶障害を主な症状とする疾患である<sup>6)</sup>。そのため、認知症患者はアドヒアランスが低下しやすく<sup>87)</sup>、服薬遵守率の低下は認知機能低下と比例する<sup>88)</sup>。そのため認知機能低下により大量服薬による中毒症例が報告され<sup>89)</sup>、臨床上問題になる事例が多い。

過去にドネペジルの大量服薬の症例報告<sup>90-92)</sup>はあるが、血漿中濃度測定を行った報告は少ない。また、ドネペジルは半減期が長いため<sup>16)</sup>血漿中濃度測定が重要になる可能性がある。今回、アルツハイマー型認知症患者がドネペジルを大量服薬した症例を経験し、その臨床症状とドネペジルの血漿中濃度の推移を確認したので報告する。

### 第 2 節 方法

#### 1. 測定機器

ドネペジルの血漿中濃度測定は、液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて行った。測定機器は LC-20AD (島津製作所、東京)、オートサンプラーは SIL-20AC (島津製作所、東京)、カラムオーブンは CTO-20AC (島津製作所、東京)、

コントローラーは CBM -20A (島津製作所、東京) および MS は LC-MS 8030 (島津製作所、東京) を使用した。化合物は、保持時間および質量分析 (トリプル四重極で  $m/z$  384.15  $\rightarrow$  68.3 および  $m/z$  384.15  $\rightarrow$  114.0) により同定した。試薬は高速液体クロマトグラフ用メタノール (和光純薬、大阪)、特級ギ酸アンモニウム (和光純薬、大阪) および超純水 (和光純薬、大阪) を使用した。分析条件はカラム: Shim-pack FC-ODS 150 $\times$ 2 mm (島津製作所、東京)、カラム温度: 40 $^{\circ}$ C、移動相 A: メタノール、移動相 B: 0.1 mmol/L ギ酸アンモニウム水溶液、流量 0.3 mL/min、濃度勾配: メタノールの濃度 5 $\sim$ 95% のグラジエントおよびイオン化モード: 四重極型にて分離・定性操作を行った。除蛋白処理は Phree<sup>TM</sup> を用いて除蛋白を行った。

定量方法は LC/MS/MS 薬毒物迅速スクリーニングシステム (島津製作所、東京) を用いて、ジアゼパム-d5 を標準物質とした半定量法によりドネペジルの血漿中濃度を決定した。ドネペジルおよびジアゼパム-d5 の保持時間は 4.41 分および 6.72 分であった。

## 2. 倫理

本研究参加者の家族に対して下記を文書および口頭にて説明し、書面にて同意を得た。症例報告の目的と公開方法および症例報告への協力は自由な意志であること、拒否による不利益はないことおよび患者の個人情報とプライバシーの保護をすることを説明した。

### 第 3 節 症例

患者は 77 歳、女性、基礎疾患はアルツハイマー型認知症。既往歴は蜂窩織炎、坐骨神経症および頸椎症であった。常用薬はシロスタゾール錠とドネペジル錠であった。

X日 23 時頃、当該患者がドネペジル錠 10 mg を大量服薬しているところを患者家族により発見された。直近の残数は 24 錠であり、大量服薬後は 9 錠であったため 15 錠 (150 mg) を服用したと判断された。

X+1 日 7 時頃に患者が入浴し、朝食を摂取したことを患者家族が確認している。同日 8 時 20 分頃に転倒している患者を患者家族が発見し救急搬送となった。救急診察の臨床所見は、体温 35.5°C、血圧 159/80 mmHg、SpO<sub>2</sub>: 98%、脈拍 67 /min、呼吸数 22 回およびグラスゴー・コーマ・スケール E4-V4-M6 であった。心電図変化は見られなかった。身体所見は受診時に嘔吐 1 回あり、瞳孔 1 mm×1 mm と縮瞳が見られ、上肢の姿勢時振戦があった。同日 12 時 30 分に採血を行い、肝機能、腎機能および電解質などの検査値の異常はみられずコリンエステラーゼも 270 U/L と正常範囲内であった。一方、ドネペジルの血漿中濃度は 272 ng/mL (有効血漿中濃度 70 ng/mL) と高かった。臨床症状があり、ドネペジルの血漿中濃度が高いことより、経過観察入院となった。輸液療法として 3 号液 1.5 L を 24 時間かけて経静脈的に投与した。また、ドネペジルとシロスタゾールの服用は中止となった。

X+2 日。4 時頃に脈拍 45 /min の徐脈が確認されたが、9 時には脈拍 62/min まで改善した。血圧 103/33 mmHg と低血圧がみられた。縮瞳および振戦は引き続き観察され、その他の身体所見は観察されなかった。輸液療法として 3 号液 1 L にビタミン B<sub>1</sub> 100 mg、B<sub>6</sub> 100 mg および B<sub>12</sub> 1 mg を混合し 24 時間かけて経静脈的に投与した。

X+3 日。2 時に脈拍 54 /min、血圧 139/75 mmHg であったが、9 時には脈拍 74 /min および血圧 99/43 mmHg と徐脈は改善した。縮瞳は観察されたが、振戦の頻度は低下傾向にあった。同日 13 時 45 分の採血にてドネペジルの血漿中濃度測定を行い、77 ng/mL であった。

X+4 日。縮瞳は 3 mm×3 mm と改善し、振戦も観察されなくなった。脈拍

60/min と明らかな徐脈は観察されず、血圧 117/55 mmHg と低血圧も改善傾向であった。

X+9 日。入院時より経口摂取良好で、臨床症状安定していたためドネペジル再開した。

X+17 日。日常生活自立度が低下したため他院にリハビリ転院となった。

入院時 X+1 日から X+7 日の期間における脈拍、血圧およびドネペジルの血漿中濃度および臨床症状を Figure 9 に示す。

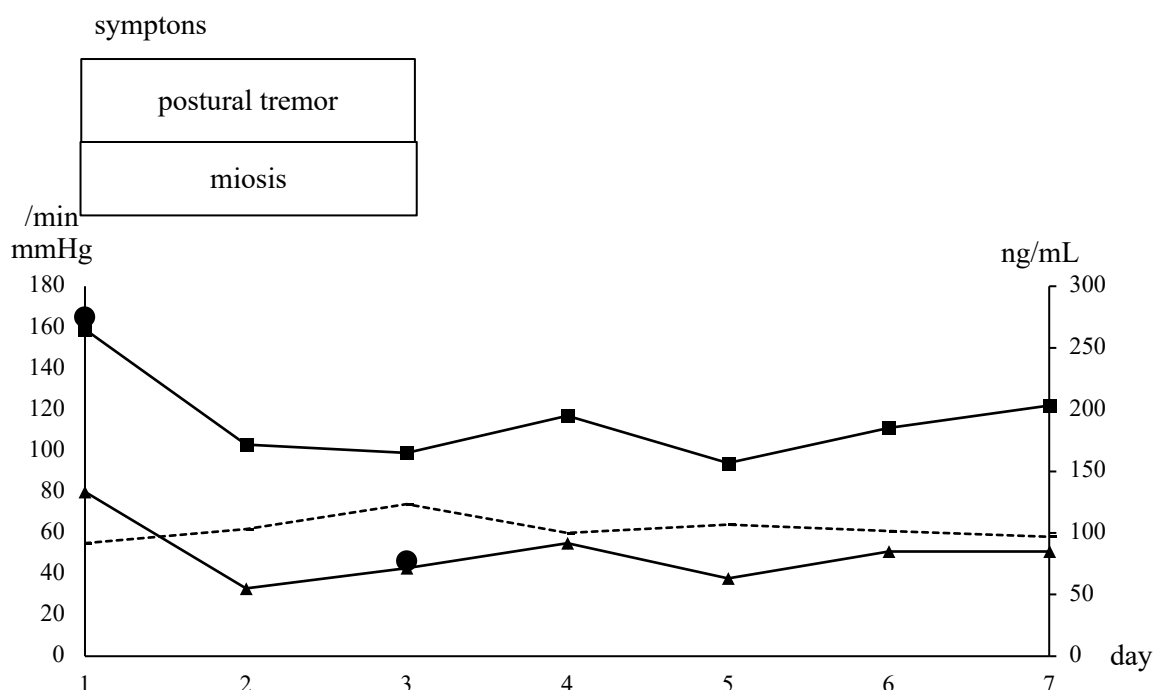


Figure 9 Clinical symptoms, vital signs at 9:00, and concentration of donepezil in the case

X-axis: number of days since admission (day). Y-axis: pulse rate (/min), blood-pressure systolic (mmHg), blood-pressure diastolic (mmHg), and concentration of donepezil (ng/mL). - - -: Heart rate, -■-: Blood-pressure systolic, -▲-: Blood-pressure diastolic, ●: Concentration of donepezil

#### 第 4 節 考察

今回ドネペジルを 150 mg 服用したと考えられる中毒症例を経験した。本症例



から得られる知見は2点ある。1点目はドネペジルを大量服用した際は血漿中濃度が通常より速やかに低下すること、2点目はドネペジルの血漿中濃度が低下した後も臨床症状が残ることである。これらについて、以下に考察する。

1点目のドネペジルの大量服用における急速な代謝についてである。ドネペジルの半減期は健常成人男性への5 mgの単回投与で67.3時間<sup>93)</sup>であるが、高齢者に対して投与した際には半減期が延長する<sup>94)</sup>。また、ドネペジルは肝臓においてチトクローム P450 (Cytochrome P450: 以下、CYP) 3A4 および CYP2D6により主に代謝される<sup>95)</sup>。CYP2D6は遺伝子多型があり、日本人において代謝活性欠損者が20%近く存在するが、高代謝能者の割合はほぼない<sup>96)</sup>。加えて、ドネペジルは反復投与により半減期の短縮を認めにくい<sup>97, 98)</sup>。上記条件により、ドネペジル大量服薬により代謝遅延する可能性があった。しかし、X+1日の測定でドネペジルの血漿中濃度275 ng/mL、48時間後では77 ng/mLと通常より速やかな代謝がされていた。急速な代謝がされた要因として3点考えられる。1点目は輸液療法による影響である。本症例は2日間で2.5 Lの3号液が投与されていた。血液の希釈により血漿中濃度が低下したことに加え、肝血流量を担保することで速やかな代謝が行えたと考える。2点目はドネペジルの高い組織移行性である。ドネペジルは分布容積が大きい薬剤<sup>93)</sup>であり、血漿中より組織に移行しやすい。そのため、ドネペジルの組織分布が速やかに行われたことにより、血漿中濃度が低下したと考える。3点目は蛋白結合の飽和である。ドネペジルは蛋白結合率が93%<sup>16)</sup>と高いため、CYPによる代謝を受けるが代謝速度が遅い<sup>99)</sup>。大量服薬の際には蛋白結合の飽和により遊離したドネペジルの割合が増加し、CYPによる速やかな代謝が行われたと考える。

2点目の知見として、臨床症状が血漿中濃度の低下より遅れて観察されていた点についてである。ドネペジルの有効血漿中濃度は70 ng/mLとの報告<sup>16, 86)</sup>があり、X+3日では有効血漿中濃度に近い数値となった。患者は併用薬として

シロスタゾールのみの服用であり、他の脈拍や縮瞳に影響を及ぼす薬剤を使用していなかった。そのため、本症例で観察された臨床症状はドネペジルに起因すると考える。ドネペジルの AChEI 活性は濃度と比例する<sup>93)</sup>ため、血漿中濃度の低下とともに臨床症状の改善が考えられた。しかし、血漿中濃度が 77 ng/mL と低下が認められた後も縮瞳の症状が残存していた。原因として高い組織移行性と活性代謝物の存在が考えられる。前述したとおり、ドネペジルは血漿中より組織への移行性がよい<sup>93)</sup>。そのため、ドネペジルの血漿中濃度が低下した後も、ドネペジルが組織に残存し、症状も残存したと考える。活性代謝物については、ドネペジルの代謝物の一つに 6-O-デスマチルドネペジル (6-O-desmethyl donepezil: 以下、6ODD)<sup>100)</sup>という活性代謝物がある。6ODD はドネペジルと同等の AChEI 活性を有する活性代謝物であるが<sup>100)</sup>、ドネペジルから 20%程度生成され組織移行性は高くない<sup>101)</sup>。そのため、通常服用時では薬効に大きな影響を及ぼさない。しかし、本症例では 150 mg の大量服薬であり、ドネペジルの代謝が迅速に進んだ背景がある。また、6ODD の半減期は 300 時間以上<sup>102)</sup>であることに加えて、ドネペジルと異なり筋肉への集積率が高い。これら条件により、縮瞳および振戦の症状が継続したと考える。

今回、ドネペジルの大量服用症例を経験した。ドネペジルの大量服薬時は、常用量の薬物動態とは異なり速やかに血漿中濃度が減少する可能性が示された。一方で、血漿中濃度低下後も臨床症状が残存することが確認された。そのため、ドネペジルの大量服薬症例において、ドネペジルの血漿中濃度測定のみで判断するのではなく、臨床症状も含め経過観察をしていく必要があると考える。

以上、第 5 章において、ドネペジルの大量服薬症例を経験した。ドネペジルの大量服薬の際には血漿中濃度は速やかに低下するが、血漿中濃度低下後も臨床症状は残存することを明らかにした。

## 総括

近年、認知症患者は増加傾向にある。そのため、認知症ケアにおいて多職種チームでの介入が期待されており、薬剤師は薬物療法を担う役目がある。しかし、認知症ケアチームにおける薬剤師参画の有用性を示した報告は乏しい。また、認知症治療においては、抗認知症薬の特徴を理解した薬剤選択が重要となる。そのため、本研究では認知症ケアチームにおける薬剤師活動の有用性と抗認知症薬の副次的作用について検討し、以下に示す知見を得た。

第 1 章では、認知症ケアチーム介入患者におけるメマンチンおよびリバスチグミンの適正使用について評価をし、薬剤師介入の有用性を明らかにした。メマンチンは腎機能に応じた減量が必要であり、リバスチグミンは増量までに時間を要する薬剤である。大垣市民病院では病棟に薬剤師は常駐しているものの、抗認知症薬の適正使用率は高くない。そこで、認知症ケアチームに薬剤師が参画することで、適正使用が推進することを示し、薬剤師参画の有用性を見出した。

第 2 章では、認知症ケアチームにおいて薬剤師の積極的介入により抗認知症薬による認知症治療が推進できることを明らかにした。認知症に対して有効性があり、ガイドラインにおいても使用が推奨されている抗認知症薬ではあるが、本邦では未治療なケースも多い。そこに薬剤師が処方提案を行い、適正使用の点からも介入することで、抗認知症薬が多く処方されていた。認知症ケアチームにおける薬剤師の介入は、認知症治療推進にも有用性がある可能性を見出した。

第 3 章では、薬剤師主体の認知症ケアラウンドを行い、その有用性を睡眠薬の使用割合にて評価した。薬剤師主体の認知症ケアラウンドは活動自体の報告もなく、初めての取り組み報告となる。また、介入により睡眠薬の使用状況を改善するという有用性も明らかにした。薬剤師主体の認知症ケアラウンドは多くの患者に介入でき、薬物療法の改善ができる有用な手法である可能性を見出した。

第 4 章では、メマンチンの短期間・低用量における睡眠時間延長効果についてガランタミンを比較対象として評価した。メマンチンの睡眠時間延長効果は定常状態で確認されているが、睡眠に関連する薬剤は即効性が重要であり、メマンチンの開始用量である低用量においても効果を確認できた。また、メマンチンを夕食後に服用することで、より高い効果を得られることも見出した。

第 5 章では、ドネペジルの大量服薬症例において臨床症状と血漿中濃度について報告した。ドネペジルは半減期の長い薬剤であるが、大量服薬時には急速に血漿中濃度が低下する。しかし、臨床症状は残存するため、血漿中濃度のみで経過を判断できない可能性を明らかにした。

以上、本研究では、認知症ケアチームにおける薬剤師介入による有用性を明らかにし、抗認知症薬における副次的作用の知見を得た。高齢化社会である日本において認知症ケアは重要な課題であり、多職種で患者に関わっていくことが求められている。薬剤師も抗認知症薬を通して、積極的に薬物療法に関わる必要がある。本研究の結果は、他施設の認知症ケアチームにおいて薬剤師が参画する契機となり、患者の状態に応じた抗認知症薬の薬剤選択の一助となりうる。また本研究は、認知症ケアの推進および薬物療法の適正化に貢献できると考える。

## 謝辞

本研究を行うにあたり、多大なご指導、ご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授 吉村知哲先生に深甚なる謝意を表します。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座 医薬品情報学研究室 中村光浩先生、岐阜薬科大学実践薬学大講座 薬局薬学研究室 井口和弘先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座 地域医療実践薬学研究室 林 秀樹先生に深く感謝いたします。

本研究を実施する機会を与えていただき、ご懇切な指導、ご鞭撻を賜りました大垣市民病院薬剤部長 宇佐美英績先生、多岐に渡るご協力を賜りました大垣市民病院薬剤部の皆様に心より感謝いたします。

本研究にご支援いただいた大垣市民病院精神神経科 富田顕旨先生、看護部吉田光代先生をはじめとする大垣市民病院認知症ケアチーム諸先生方に深謝いたします。

## 引用文献

- 1) Nojiri S, Itoh H, Kasai T, Fujibayashi K, Saito T, Hiratsuka Y, Okuzawa A, Naito T, Yokoyama K, Daida H, Comorbidity status in hospitalized elderly in Japan: Analysis from National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups, *Sci Rep*, **9**, 20237 (2019).
- 2) Ninomiya T, Nakaji S, Maeda T, Yamada M, Mimura M, Nakashima K, Mori T, Takebayashi M, Ohara T, Hata J, Kokubo Y, Uchida K, Taki Y, Kumagai S, Yonemoto K, Yoshida H, Muto K, Momozawa Y, Akiyama M, Kubo M, Ikeda M, Kanba S, Kiyohara Y, on behalf of the JPSFC-AD Study Group, Study design and baseline characteristics of a population-based prospective cohort study of dementia in Japan: The Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD), *Environ Health Prev Med*, **25**, 64–75 (2020).
- 3) Ikejima C, Hisanaga A, Meguro K, Yamada T, Ouma S, Kawamuro Y, Hyouki K, Nakashima K, Wada K, Yamada S, Watanabe I, Kakuma T, Aoyama Y, Mizukami K, Asada T, Multicentre population-based dementia prevalence survey in Japan: A preliminary report, *Psychogeriatrics*, **12**, 120–123 (2012).
- 4) Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M, Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study, *Lancet*, **366**, 2112–2117 (2005).
- 5) Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, Lyketsos C, Management of behavioral problems in Alzheimer's disease,

- Int Psychogeriatr*, **22**, 346–372 (2010).
- 6) Wilson RS, Boyle PA, Yu L, Barnes LL, Sytsma J, Buchman AS, Bennett DA, Schneider JA, Temporal course and pathologic basis of unawareness of memory loss in dementia, *Neurology*, **85**, 984–991 (2015).
  - 7) Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, Caputo M, Collins D, De Deyn PP, Elina K, Frisoni G, Girtler N, Holmes C, Hurt C, Marriott A, Mecocci P, Nobili F, Ousset PJ, Reynish E, Salmon E, Tsolaki M, Vellas B, Robert PH, Neuropsychiatric syndromes in dementia: Results from the European Alzheimer disease consortium: Part I, *Dement Geriatr Cogn Disord*, **24**, 457–463 (2007).
  - 8) Matsumoto N, Ikeda M, Fukuhara R, Shinagawa S, Ishikawa T, Mori T, Toyota Y, Matsumoto T, Adachi H, Hirono N, Tanabe H, Caregiver burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly people in the local community, *Dement Geriatr Cogn Disord*, **23**, 219–224 (2007).
  - 9) Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB, Behavioral and psychological symptoms of dementia, *Front Neurol*, **3**, 1–21 (2012).
  - 10) Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M, A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer’s disease, *J Alzheimers Dis*, **35**, 349–361 (2013).
  - 11) Lockhart IA, Mitchell SA, Kelly S, Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer’s disease: Systematic review of the “real-world” evidence, *Dement Geriatr Cogn Disord*, **28**, 389–403 (2009).

- 12) Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C, A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group, *Neurology*, **54**, 2269–2276 (2000).
- 13) Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M, A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer’s dementia, *CNS Neurosci Ther*, **19**, 745–752 (2013).
- 14) 馬場康彦, 瀧澤俊也, メマンチンの投与量とアルツハイマー病に伴う認知症への長期的影響, *Geriatr Med*, **52**, 1483–1487 (2014).
- 15) 本間 昭, 今井幸充, 播口之郎, 長谷川和夫, 亀山正邦, 西村 健, アルツハイマー型痴呆患者を対象としたアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 E2020錠の後期臨床第II相試験(4) –プラセボ, 3mg, 5mgを12週間投与した二重盲検比較試験–, 臨床評価, **26**, 251–284 (1998).
- 16) Noetzli M, Eap CB, Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer’s disease, *Clin Pharmacokinet*, **52**, 225–241 (2013).
- 17) Oh Y-S, Kim J-S, Lee PH, Effect of rivastigmine on behavioral and psychiatric symptoms of Parkinson’s disease dementia, *J Mov Disord*, **8**, 98–102 (2015).
- 18) Ishikawa I, Shinno H, Ando N, Mori T, Nakamura Y, The effect of memantine on sleep architecture and psychiatric symptoms in patients with Alzheimer’s disease, *Acta Neuropsychiatr*, **28**, 157–164 (2016).
- 19) Yoon HJ, Park KM, Choi WJ, Choi SH, Park JY, Kim JJ, Seok JH, Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium, *BMC Psychiatry*, **13**, 240 (2013).



- 20) Arai H, Nakamura Y, Taguchi M, Kobayashi H, Yamauchi K, Schneider LS, Mortality risk in current and new antipsychotic Alzheimer's disease users: Large scale Japanese study, *Alzheimers Dement*, **12**, 823–830 (2016).
- 21) Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, Pezzullo L, Epplin JJ, Flanagan N, Morden E, Hanlon J, Hollmann P, Laird R, Linnebur S, Sandhu S, American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults, *J Am Geriatr Soc*, **67**, 674–694 (2019).
- 22) Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintaudi A, Baldini M, Aringhieri S, Fasciani I, Annibale P, Maggio R, Scarselli M, Atypical antipsychotics and metabolic syndrome: From molecular mechanisms to clinical differences, *Pharmaceuticals*, **14**, 238 (2021).
- 23) Snoeck E, Van Peer A, Mannens G, Woestenborghs R, Heykants J, Sack M, Horton M, Meibach R, Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man, *Psychopharmacology (Berl)*, **122**, 223–229 (1995).
- 24) Seppala LJ, Wermelink AMAT, De Vries M, Ploegmakers KJ, Van De Glind EMM, Daams JG, Van Der VN, Drugs E task and F group on fall-risk-increasing, Fall-risk-increasing drugs: A systematic review and meta-analysis: II. Psychotropics, *J Am Med Dir Assoc*, **19**, 371.e11-371.e17 (2018).
- 25) Seppala LJ, Van De Glind EMM, Daams JG, Ploegmakers KJ, De Vries M, Wermelink AMAT, Van Der Velde N, Blain H, Bousquet J, Bucht G, Caballero-Mora MA, Van Der Cammen T, Eklund P, Emmelot-Vonk M,

- Gustafson Y, Hartikainen S, Kenny RA, Laflamme L, Landi F, Masud T, O'Byrne-Maguire I, Petrovic M, Rodriguez L, Seppälä L, Svensson O, Szczerbińska K, Thaler H, Fall-risk-increasing drugs: A systematic review and meta-analysis: III. Others, *J Am Med Dir Assoc*, **19**, 372.e1-372.e8 (2018).
- 26) He Q, Chen X, Wu T, Li L, Fei X, Risk of dementia in long-term benzodiazepine users: Evidence from a meta-analysis of observational studies, *J Clin Neurol*, **15**, 9–19 (2019).
- 27) Periclou A, Ventura D, Rao N, Abramowitz W, Pharmacokinetic study of memantine in healthy and renally impaired subjects, *Clin Pharmacol Ther*, **79**, 134–143 (2006).
- 28) Matthews KA, Xu W, Gaglioti AH, Holt JB, Croft JB, Mack D, McGuire LC, Racial and ethnic estimates of Alzheimer's disease and related dementias in the United States (2015–2060) in adults aged  $\geq 65$  years, *Alzheimers Dement*, **15**, 17–24 (2019).
- 29) Denic A, Glasscock RJ, Rule AD, Structural and functional changes with the aging kidney, *Adv Chronic Kidney Dis*, **23**, 19–28 (2016).
- 30) 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*, **1**, 163–179 (2011).
- 31) Khoury R, Rajamanickam J, Grossberg GT, An update on the safety of current therapies for Alzheimer's disease: Focus on rivastigmine, *Ther Adv Drug Saf*, **9**, 171–178 (2018).

- 32) Mori K, Yoshida M, Tomita K, Nakamura M, Yoshimura T, Intervention of dementia support team pharmacists and its effects for the proper use of rivastigmine, *Pharmazie*, **76**, 334–337 (2021).
- 33) Gustafsson M, Sjölander M, Pfister B, Jonsson J, Schneede J, Lövheim H, Pharmacist participation in hospital ward teams and hospital readmission rates among people with dementia: A randomized controlled trial, *Eur J Clin Pharmacol*, **73**, 827–835 (2017).
- 34) Pfister B, Jonsson J, Gustafsson M, Drug-related problems and medication reviews among old people with dementia, *BMC Pharmacol Toxicol*, **18**, 52–62 (2017).
- 35) Nakamura Y, Kitamura S, Homma A, Shiosakai K, Matsui D, Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer’s disease: Results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan, *Expert Opin Pharmacother*, **15**, 913–925 (2014).
- 36) Vidal JS, Lacombe JM, Dartigues JF, Pasquier F, Robert P, Tzourio C, Alperovitch A, Evaluation of the impact of memantine treatment initiation on psychotropics use: A study from the French national health care database, *Neuroepidemiology*, **31**, 193–200 (2008).
- 37) Patzelt A, Lademann J, Richter H, Darvin ME, Schanzer S, Thiede G, Sterry W, Vergou T, Hauser M, In vivo investigations on the penetration of various oils and their influence on the skin barrier, *Skin Research and Technology*, **18**, 364–369 (2012).
- 38) Thapa P, Lee SWH, Bhuvan KC, Dujaili JA, Mohamed Ibrahim MI, Gyawali S, Pharmacist-led intervention on chronic pain management: A

- systematic review and meta-analysis, *Br J Clin Pharmacol*, **87**, 3028–3042 (2021).
- 39) Crul M, Oosterhof P, The oncology pharmacist as part of the palliative treatment team, *Int J Pharm Pract*, **28**, 92–96 (2020).
- 40) 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会, 認知症疾患診療ガイドライン2017, 医学書院, 東京, pp.224–229 (2017).
- 41) Hessmann P, Dodel R, Baum E, Müller MJ, Paschke G, Kis B, Zeidler J, Klora M, Reese JP, Balzer-Geldsetzer M, Use of antidementia drugs in German patients with Alzheimer’s disease, *Int Clin Psychopharmacol*, **33**, 103–110 (2018).
- 42) 中村友喜, 三輪高市, 矢下里美, 嶋田真一, 坂 晋, 川西正祐, 森川将行, アルツハイマー型認知症患者における認知症治療薬と向精神薬の適正使用に関する処方調査, 日本病院薬剤師会雑誌, **54**, 41–46 (2018).
- 43) Mori K, Yoshida M, Tomita K, Nakamura M, Yoshimura T, Sleep-prolonging effect of memantine for short periods and low doses, *Neurosci Behav Physiol*, **51**, 1027–1031 (2021).
- 44) 森 光輝, 宇佐美英績, 吉田光代, 鈴木弥生, 富田顕旨, 吉村知哲, 認知症ケアチームへの薬剤師参画の有用性 ～メマンチンの適正使用における貢献～, 日本病院薬剤師会雑誌, **55**, 1447–1452 (2019).
- 45) 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**, 425–430 (2012).
- 46) Moon JH, Huh JS, Won CW, Kim HJ, Is polypharmacy associated with cognitive frailty in the elderly? Results from the Korean frailty and aging cohort study, *J Nutr Health Aging*, **23**, 958–965 (2019).

- 47) Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, Klunk W, DeKosky ST, Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **80**, 600–607 (2009).
- 48) Nishiguchi S, Yamada M, Sonoda T, Kayama H, Tanigawa T, Yukutake T, Aoyama T, Cognitive decline predicts long-term care insurance requirement certification in community-dwelling older Japanese adults: a prospective cohort study, *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, **3**, 312–319 (2013).
- 49) Jun W, Hongmei C, Houwei W, Weichu L, Daomei P, Qinghua Z, Mingzhao X, A risk prediction model for physical restraints among older Chinese adults in long-term care facilities: Machine learning study, *J Med Internet Res*, **25**, e43815 (2023).
- 50) Tan ZS, Damron-Rodriguez J, Cadogan M, Gans D, Price RM, Merkin SS, Jennings L, Schickedanz H, Shimomura S, Osterweil D, Chodosh J, Team-based interprofessional competency training for dementia screening and management, *J Am Geriatr Soc*, **65**, 207–211 (2017).
- 51) O'Malley K, Crooks J, Duke E, Stevenson IH, Effect of age and sex on human drug metabolism, *Br Med J*, **3**, 607–609 (1971).
- 52) 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**, 761–762 (2012).
- 53) Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV, Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in

- healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan, *Sleep*, **27**, 1255–1273 (2004).
- 54) Miller MA, Renn BN, Chu F, Torrence N, Sleepless in the hospital: A systematic review of non-pharmacological sleep interventions, *Gen Hosp Psychiatry*, **59**, 58–66 (2019).
- 55) Schutte-Rodin SL, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M, Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults, *J Clin Sleep Med*, **4**, 487–504 (2008).
- 56) Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D, Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia, *JAMA*, **281**, 991–999 (1999).
- 57) Buenaver LF, Townsend D, Ong JC, Delivering cognitive behavioral therapy for insomnia in the real world: Considerations and controversies, *Sleep Med Clin*, **14**, 275–281 (2019).
- 58) Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, Mergenhagen KA, Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults, *Clin Ther*, **38**, 2340–2372 (2016).
- 59) Torii H, Ando M, Tomita H, Kobaru T, Tanaka M, Fujimoto K, Shimizu R, Ikesue H, Okusada S, Hashida T, Kume N, Association of hypnotic drug use with fall incidents in hospitalized elderly patients: A case-crossover study, *Biol Pharm Bull*, **43**, 925–931 (2020).
- 60) Tuma R, DeAngelis LM, Altered mental status in patients with cancer, *Arch Neurol*, **57**, 1727–1731 (2000).
- 61) Borchert JS, Wang B, Ramzanali M, Stein AB, Malaiyandi LM, Dineley KE, Adverse events due to insomnia drugs reported in a regulatory

- database and online patient reviews: Comparative study, *J Med Internet Res*, **21**, e13371 (2019).
- 62) Yu NW, Chen PJ, Tsai HJ, Huang CW, Chiu YW, Tsay WI, Hsu J, Chang CM, Association of benzodiazepine and Z-drug use with the risk of hospitalisation for fall-related injuries among older people: A nationwide nested case-control study in Taiwan, *BMC Geriatr*, **17**, 140 (2017).
- 63) Wu YC, Tseng PT, Tu YK, Hsu CY, Liang CS, Yeh TC, Chen TY, Chu CS, Matsuoka YJ, Stubbs B, Carvalho AF, Wada S, Lin PY, Chen YW, Su KP, Association of delirium response and safety of pharmacological interventions for the management and prevention of delirium: A network meta-analysis, *JAMA Psychiatry*, **76**, 526–535 (2019).
- 64) Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Hashimoto N, Suda K, Taira T, Tsuchida K, Ohmori T, Akizuki N, Nishio Y, Nakanishi Y, Usui C, Kurata A, Horikawa N, Eguchi H, Ito S, Muto H, Nakamura H, Uchimura N, Real-world effectiveness of ramelteon and suvorexant for delirium prevention in 948 patients with delirium risk factors, *J Clin Psychiatry*, **81**, 19m12865 (2020).
- 65) Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, Braghiroli A, Mascia L, Bosma K, Ranieri VM, Sleep disturbances in the critically ill patients: Role of delirium and sedative agents, *Minerva Anesthesiol*, **77**, 604–612 (2011).
- 66) Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A, Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: The JACC study, *Sleep*, **32**, 295–301 (2009).
- 67) Pan Y, Jiang Z, Yuan C, Wang L, Zhang J, Zhou J, Tao M, Quan M, Wu

- Q, Influence of physical restraint on delirium of adult patients in ICU: A nested case–control study, *J Clin Nurs*, **27**, 1950–1957 (2018).
- 68) Fernández Ibáñez JM, Morales Ballesteros MDC, Montiel Moreno M, Mora Sánchez E, Arias Arias Á, Redondo González O, Physical restraint use in relation to falls risk in a nursing home, *Rev Esp Geriatr Gerontol*, **55**, 3–10 (2020).
- 69) Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, Memantine in moderate-to-severe Alzheimer’s disease, *N Engl J Med*, **348**, 1333–1341 (2003).
- 70) Ancoli-Israel S, Parker L, Sinaee R, Fell RL, Kripke DF, Sleep fragmentation in patients from a nursing home, *J Gerontol*, **44**, M18–21 (1989).
- 71) Kabeshita Y, Adachi H, Matsushita M, Kanemoto H, Sato S, Suzuki Y, Yoshiyama K, Shimomura T, Yoshida T, Shimizu H, Matsumoto T, Mori T, Kashibayashi T, Tanaka H, Hatada Y, Hashimoto M, Nishio Y, Komori K, Tanaka T, Yokoyama K, Tanimukai S, Ikeda M, Takeda M, Mori E, Kudo T, Kazui H, Sleep disturbances are key symptoms of very early stage Alzheimer disease with behavioral and psychological symptoms: a Japan multi-center cross-sectional study (J-BIRD), *Int J Geriatr Psychiatry*, **32**, 222–230 (2017).
- 72) Wang L, Pan Y, Ye C, Guo L, Luo S, Dai S, Chen N, Wang E, A network meta-analysis of the long- and short-term efficacy of sleep medicines in adults and older adults, *Neurosci Biobehav Rev*, **131**, 489–496 (2021).
- 73) Naharci MI, Ozturk A, Yasar H, Cintosun U, Kocak N, Bozoglu E, Tasci I, Doruk H, Galantamine improves sleep quality in patients with dementia,



- Acta Neurol Belg*, **115**, 563–568 (2015).
- 74) Thavichachart N, Phanthumchinda K, Chankrachang S, Praditsuwan R, Nidhinandana S, Senanarong V, Pongvarin N, Efficacy study of galantamine in possible Alzheimer's disease with or without cerebrovascular disease and vascular dementia in Thai patients: A slow-titration regimen, *Int J Clin Pract*, **60**, 533–540 (2006).
- 75) Schulz JB, Rainer M, Klünemann HH, Kurz A, Wolf S, Sternberg K, Tennigkeit F, Sustained effects of once-daily memantine treatment on cognition and functional communication skills in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: Results of a 16-week open-label trial, *J Alzheimers Dis*, **25**, 463–475 (2011).
- 76) Fox C, Crugel M, Maidment I, Auestad BH, Coulton S, Treloar A, Ballard C, Boustani M, Katona C, Livingston G, Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: A randomised double-blind placebo controlled trial, *PLoS One*, **7**, e35185 (2012).
- 77) Rahimzadeh P, Imani F, Nikoubakht N, Koleini Z, Faiz SHR, Sayarifard A, A comparative study on the efficacy of oral memantine and placebo for acute postoperative pain in patients undergoing dacryocystorhinostomy (DCR), *Anesth Pain Med*, **7**, e45297 (2017).
- 78) Abbasinazari M, Adib-Eshgh L, Rostami A, Beyraghi N, Dabir S, Jafari R, Memantine in the prevention or alleviation of electroconvulsive therapy induces cognitive disorders: A placebo controlled trial, *Asian J Psychiatr*, **15**, 5–9 (2015).
- 79) Wang M, Wong AH, Liu F, Interactions between NMDA and dopamine receptors: A potential therapeutic target, *Brain Res*, **1476**, 154–163

- (2012).
- 80) Spanagel R, Eilbacher B, Wilke R, Memantine-induced dopamine release in the prefrontal cortex and striatum of the rat - a pharmacokinetic microdialysis study, *Eur J Pharmacol*, **262**, 21–26 (1994).
  - 81) Laberge S, Crizzle AM, A literature review of psychotropic medications and alcohol as risk factors for falls in community dwelling older adults, *Clin Drug Investig*, **39**, 117–139 (2019).
  - 82) Liu MY, Meng SN, Wu HZ, Wang S, Wei MJ, Pharmacokinetics of single-dose and multiple-dose memantine in healthy Chinese volunteers using an analytic method of liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Clin Ther*, **30**, 641–653 (2008).
  - 83) Yin J, Jin X, Shan Z, Li S, Huang H, Li P, Peng X, Peng Z, Yu K, Bao W, Yang W, Chen X, Liu L, Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies, *J Am Heart Assoc*, **6**, 1–15 (2017).
  - 84) Kosasa T, Kuriya Y, Yamanishi Y, Effect of donepezil hydrochloride (E2020) on extracellular acetylcholine concentration in the cerebral cortex of rats, *Jpn J Pharmacol*, **81**, 216–222 (1999).
  - 85) Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, Cambridge V, Mason J, Thomas A, O'Brien JT, Pharmacological management of lewy body dementia: A systematic review and meta-analysis, *Am J Psychiatry*, **172**, 731–742 (2015).
  - 86) Yang YH, Chen CH, Chou MC, Li CH, Liu CK, Chen SH, Concentration of donepezil to the cognitive response in Alzheimer disease, *J Clin*

- Psychopharmacol*, **33**, 351–355 (2013).
- 87) El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H, Medication adherence in older patients with dementia: A systematic literature review, *J Pharm Pract*, **31**, 322–334 (2018).
- 88) Lužný J, Ivanová K, Juríčková L, Non-adherence in seniors with dementia - a serious problem of routine clinical practice, *Acta Medica (Hradec Kralove)*, **57**, 73–77 (2014).
- 89) Mitchell RJ, Harvey LA, Brodaty H, Draper B, Close JCT, Dementia and intentional and unintentional poisoning in older people: A 10 year review of hospitalization records in New South Wales, Australia, *Int Psychogeriatr*, **27**, 1757–1768 (2015).
- 90) Pourmand A, Shay C, Redha W, Aalam A, Mazer-Amirshahi M, Cholinergic symptoms and QTc prolongation following donepezil overdose, *Am J Emerg Med*, **35**, 1386.e1-1386.e3 (2017).
- 91) Yano H, Fukuhara Y, Wada K, Kowa H, Nakashima K, A case of acute cholinergic adverse effects induced by donepezil overdose: A follow-up of clinical course and plasma concentration of donepezil, *Clinical Neurology*, **43**, 482–486 (2003).
- 92) Shepherd G, Klein-Schwartz W, Edwards R, Donepezil overdose: A tenfold dosing error, *Ann Pharmacother*, **33**, 812–815 (1999).
- 93) Rogers SL, Cooper NM, Sukovaty R, Pederson JE, Lee JN, Friedhoff LT, Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following multiple oral doses, *Br J Clin Pharmacol*, **46**, 7–12 (1998).
- 94) Ohnishi A, Mihara M, Kamakura H, Tomono Y, Hasegawa J, Yamazaki K, Morishita N, Tanaka T, Comparison of the pharmacokinetics of E2020, a

- new compound for Alzheimer's disease, in healthy young and elderly subjects, *J Clin Pharmacol*, **33**, 1086–1091 (1993).
- 95) Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LT, Metabolism and elimination of <sup>14</sup>C-donepezil in healthy volunteers: A single-dose study, *Br J Clin Pharmacol*, **46**, 19–24 (1998).
- 96) Tateishi T, Analysis of the CYP2D6 gene in relation to its metabolic capacity in Japanese men and in comparison with other populations, *Int Congr Ser*, **1244**, 33–39 (2002).
- 97) Nagy CF, Kumar D, Cullen EI, Bolton WK, Marbury TC, Gutierrez MJ, Hutman HW, Pratt RD, Steady-state pharmacokinetics and safety of donepezil HCl in subjects with moderately impaired renal function, *Br J Clin Pharmacol*, **58**, 18–24 (2004).
- 98) Reyes JF, Vargas R, Kumar D, Cullen EI, Perdomo CA, Pratt RD, Steady-state pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of donepezil hydrochloride in hepatically impaired patients, *Br J Clin Pharmacol*, **58**, 9–17 (2004).
- 99) Tiseo PJ, Rogers SL, Friedhoff LT, Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following evening administration, *Br J Clin Pharmacol*, **46**, 13–18 (1998).
- 100) Bures J, Tacheci I, Kvetina J, Radochova V, Prchal L, Kohoutova D, Valis M, Novak M, Dolezal R, Kopacova M, Rejchrt S, Sestak V, Knoblochova V, Peterova E, Karasova JZ, The impact of dextran sodium sulfate-induced gastrointestinal injury on the pharmacokinetic parameters of donepezil and its active metabolite 6-*O*-desmethyldonepezil, and gastric myoelectric activity in experimental pigs, *Molecules*, **26**, 2160 (2021).

- 101) Shintani EY, Donepezil: An anticholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease, *Am J Health Syst Pharm*, **54**, 2805–2810 (1997).
- 102) Patel BN, Sharma N, Sanyal M, Shrivastav PS, Quantitation of donepezil and its active metabolite 6-*O*-desmethyl donepezil in human plasma by a selective and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometric method, *Anal Chim Acta*, **629**, 145–157 (2008).

## 略語

<b>6ODD</b>	6- <i>O</i> -desmethyl donepezil
<b>AChEI</b>	acetylcholinesterase inhibition
<b>BMI</b>	body mass index
<b>BPSD</b>	behavioral and psychological symptoms of dementia
<b>BZD</b>	benzodiazepine drugs
<b>Ccr</b>	creatinine clearance
<b>CYP</b>	cytochrome P450
<b>GABA</b>	gamma-aminobutyric acid
<b>NMDA</b>	N-methyl-D-aspartic acid
<b>n-BZD</b>	non-benzodiazepine drugs
<b>n-GAD</b>	non-gamma-aminobutyric acid affect drugs
<b>Scr</b>	serum creatinine
<b>Tmax</b>	time to maximum concentration