

入院患者における不眠時不穏時の プロトコルに基づく薬物療法管理の 取り組みの評価

○井上 卓治¹⁾, 西 晃寿¹⁾

1)沼隈病院・薬剤課



日本医療薬学会
第4回フレッシュ・カンファランス

COI開示

発表者：◎井上卓治，西晃寿

演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべき
COI関係にある企業などはありません。



背景

- ベンゾジアゼピン系薬剤(以下、BZD)はせん妄や転倒等の有害事象のリスクとなる。
- 超高齢社会ではせん妄リスクの少ない睡眠薬選択が重要であり、入院患者には病棟薬剤師の介入が有効だと考える。
- 日本病院薬剤師会から推奨された『プロトコルに基づく薬物療法管理 (PBPM)』を用いた当院の取り組みについて評価した。



介入前：当院での不眠時の対応

- ①主治医が指示簿に不眠時,不穏時の頓服薬を指定
- ②その指示の中から夜間看護師が薬剤選択をする

【問題点】

□せん妄ハイリスクへの不適切なBZD選択の恐れ

- ①主治医による薬剤選定：どんな薬剤でも指示可能
- ②看護師個々の裁量で指示簿の中から薬剤選択可能

□主治医によっては、不眠時不穏時の指示簿がない



【病棟薬剤師の役割】

病棟での薬物療法の問題点への包括的な解決は重要



【目標】 病棟全体として適正な睡眠薬の使用ができる
達成のためのツールとして、P B P Mの活用を提案

P B P M (Protocol Based Pharmacotherapy Management)

医師と合意したプロトコールに従って

薬剤師が主体的に実施する業務を行うことを意味する

平成22年4月30日厚生労働省医政局長通知（医政発0430第1号）

「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」

薬剤師を積極的に活用することが可能な業務の記載のひとつ

「**薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコールに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協同して実施すること**」



方法

- 医師と同意したプロトコルを導入し、運用後、改訂した。
- 不眠時不穏時の指示薬をせん妄リスクに応じて規定した。

導入期 (2018年1月～19ヵ月)

せん妄リスク評価：投薬時に看護師が実施。

指示簿：せん妄リスク別の薬剤をそれぞれ記述（せん妄リスクなしとハイリスク）



投薬後の不穏発症の減少が不十分だったので運用の改善を検討。

改善期 (2020年8月～19ヵ月)




せん妄リスク評価：入院時に薬剤師と看護師が協働し実施。

指示簿：評価されたせん妄リスクに応じた指示薬のみを記述




指示簿に関連した主な薬剤のプロフィール

- ゾルピデム（以下、ZPM）
Z-Drugであるがせん妄の直接因子となりやすい。また転倒リスクも高い。
- エスゾピクロン（以下、ESZ）
BZDだが、サブユニット選択性の違いからせん妄リスクが少ない。
- トラゾドン（以下、TRZ）
鎮静系の抗うつ薬。せん妄治療にも使用され、せん妄発症のリスクが高い患者でも発症を抑えることが期待できる。

- リスペリドン（以下、RPD）
抗精神病作用によりせん妄状態の改善を期待できる選択肢。代謝物の半減期が長い。
- スボレキサント（以下、SUV）
オレキシン受容体拮抗薬。転倒、せん妄のリスクが少ない。CYP3A4阻害による他剤との相互作用のリスクと半減期が長いことにより遅い服用時間では持ち越しのリスクもあるため**指示簿には不採用。** 

指示簿に関連した主な薬剤のプロフィール

- クエチアピン（以下、QTP）
抗精神病作用によりせん妄状態の改善を期待できるとともに、鎮静作用もあるため、せん妄予防的に睡眠を促すことができる選択肢。
糖尿病患者では禁忌であることに注意。
- ペロスピロン（以下、PER）
抗精神病作用によりせん妄状態の改善を期待できる選択肢。半減期が短く高齢者で使用しやすい。

- レンボレキサント（以下、LEV）
オレキシン受容体拮抗薬。2相性の消失を示し、第一相の半減期は4時間程度。速効性もあり、不眠時にせん妄を誘発せず、せん妄時の睡眠導入にも有効性を期待できる。代謝への影響もSUVより少ない。
- ハロペリドール注（以下、HPD）
抗精神病作用によるせん妄改善期待。**内服が不可の場合のみ使用。**
パーキンソン病において禁忌。 

不眠時不穏時事前指示（運用改善前）

【不眠時】

ZPM錠5mg, ESZ錠2mg

以下のせん妄準備状態となる素因が複数ある患者

TRZ錠25mg 1錠 内服

せん妄リスク：

70歳以上、認知症、周術期、
脳梗塞・脳出血既往、せん妄既往

【不穏時】

・興奮を伴う場合

注射：HPD注5mg1mL 筋注or点滴静注

※パーキンソン病の場合は除外

内用液：RPD内用液1mg/1mL 内服

錠剤：RPD錠1mg 1錠 内服

・興奮を伴わない場合

（ベッド上ゴソゴソ・多弁）

錠剤：TRZ錠25mg 1錠 内服



プロトコルの手順（運用改善前）

①指示簿の入力

入院時に全ての患者に、薬剤師が、指示簿を一次入力後、医師が承認。

②患者への投薬

- ◆ 看護師が、患者状態を「不眠」か「不穏」で判断し、患者に投薬。
- ◆ 「不眠時」の投薬時には、せん妄リスク因子の評価をして選択。
- ◆ 通常指示とせん妄ハイリスク指示を使い分ける。

③投薬後の評価

- ◆ 翌朝、病棟薬剤師が夜間の指示薬使用状況を調査。
- ◆ 「不眠」「不穏」の選択の妥当性、せん妄リスクについて検討。
- ◆ 使用薬剤の適正を評価。看護師と評価について話し合い、推奨薬を提案。
看護師は次の投薬時の薬剤選択の参考にする。
- ◆ 指示簿からの投薬が繰り返される場合、SUVを定期処方として追加可能。
(※クラリスロマイシンなど禁忌薬の服用がある場合は不可)



不眠時不穏時事前指示（運用改善後）

【不眠時】 適切な一つを選択

- ① **せん妄リスクなし**
ESZ錠2mg, ZPM錠5mg
- ② **せん妄ハイリスク・糖尿病なし**
TRZ錠25mg, QTP錠25mg
- ③ **せん妄ハイリスク・糖尿病あり**
TRZ錠25mg, ESZ錠2mg

※TRZは効果不十分時、25mg追加投与可

【不穏時】

・興奮を伴う場合

注射：HPD注5mg1mL 筋注or点滴静注

※パーキンソン病の場合は除外

内用液：RPD内用液1mg/1mL 内服

錠剤：RPD錠1mg 1錠 内服

・興奮を伴わない場合 (ベッド上ゴソゴソ・多弁)

錠剤：TRZ錠25mg 1錠 内服



プロトコルの手順（運用改善後）

①せん妄リスク評価と指示簿の入力

- 全患者の入院時に、**せん妄リスク因子の評価を薬剤師と看護師が協働実施。**
- せん妄リスクに合った指示簿を**一つ選択**、薬剤師が一次入力後、医師承認。

②患者への投薬

- ◆看護師が、患者状態を「不眠」か「不穏」で判断し、患者に投薬。

③投薬後の評価

- ◆翌朝、病棟薬剤師が夜間の指示薬使用状況を調査。
- ◆「不眠」「不穏」の選択の妥当性、せん妄リスクについて再度検討。
- ◆使用薬剤の適正を評価。看護師と評価について話し合い、推奨薬を提案。
看護師は次の投薬時の薬剤選択の参考にする。
- ◆指示簿からの投薬が繰り返される場合、SUVを定期処方として追加可能。
(※クラリスロマイシンなど禁忌薬の服用がある場合は不可)



対象患者

- 事前指示から投薬された入院中の70歳以上の延べ患者
(同一患者が複数回投薬された場合は別々の症例として扱う)
- 電子カルテシステム看護記録より評価
 - 不眠 = 単純に「寝れない」「寝付けない」という表現
 - 不穏 = まとまりのない行動を繰り返す, 暴力行為がある, 意識混濁で幻覚幻聴を伴う, 辻褄の合わない発言がある, 点滴・チューブ類の自己抜去, 安静の保てない状態のいずれかに該当する場合
- **投薬前**の状態を「不眠」・「不穏」に分けて集計
- **投与後**の効果判定を「良眠」・「不眠」・「不穏」に分けて集計



結果：患者背景

改善期は導入期と比較して

- 脳梗塞の既往は有意に多かった。
- それ以外のせん妄リスク因子、年齢、性別などの背景には差がなかった。
- せん妄リスク因子数は、2つの症例が多く、3つの症例が少なかった。
(リスク因子は改善期で少ない傾向)
- 投薬の際の患者の不眠・不穏の状態は、両群で差がなかった。

因子	群	導入期	改善期	p.value
n		366	631	
投薬前の状態 (%)	不眠	212 (57.9)	360 (57.1)	0.842
	不穏	154 (42.1)	271 (42.9)	
年齢 (中央値-四分位範囲)		84.00 [78.25, 89.00]	84.00 [77.00, 90.00]	0.938
性別 (%)	男	129 (35.2)	239 (37.9)	0.415
	女	237 (64.8)	392 (62.1)	
認知症 (%)	有	210 (57.4)	393 (62.3)	0.139
脳梗塞 (%)	有	162 (44.3)	77 (12.2)	<0.001
脳出血 (%)	有	5 (1.4)	7 (1.1)	0.767
周術期 (%)	有	57 (15.6)	82 (13.0)	0.257
せん妄リスク因子数 (%)	1	96 (26.2)	166 (26.3)	<0.001
	2	122 (33.3)	373 (59.1)	
	3	132 (36.1)	90 (14.3)	
	4	16 (4.4)	2 (0.3)	



結果：

- ・ 選択薬剤
- ・ 投薬前後状態の評価

- ・ BZDの使用量の減少（81.7%→51.8%）
特にZPMが減少（43.7%→14.3%）
- ・ TRZの使用量の増加（10.4%→30.1%）
- ・ 抗精神病薬(PER, QUE, RPD)の増加
（7.9%→15.0%）
- ・ プロトコル改善後において、投薬後に
不穏となった症例の割合が、有意に減少
（15.6%→10.8%）。

因子	群	導入期	改善期	p.value
n		366	631	
選択薬剤 (%)	LEV5	0 (0.0)	14 (2.2)	NA
	PER4	0 (0.0)	3 (0.5)	
	QTP25	0 (0.0)	40 (6.3)	
	RPD1	29 (7.9)	52 (8.2)	
	TRZ25	38 (10.4)	190 (30.1)	
	TRZ50	0 (0.0)	5 (0.8)	
	ESZ2	139 (38.0)	237 (37.6)	
	ZPM5	160 (43.7)	90 (14.3)	
	BZD	299 (81.7)	327 (51.8)	<0.001
投薬後の状態 (%)	有効	275 (75.1)	468 (74.2)	0.006
	不眠	34 (9.3)	95 (15.1)	
	不穏	57 (15.6)	68 (10.8)	



結果：不眠群 患者背景

因子	群	導入期	改善期	p.value
n		212	360	
年齢 (中央値-四分位範囲)		81.00 [77.00, 89.00]	80.00 [75.00, 87.00]	0.18
性別(%)	男	69 (32.5)	124 (34.4)	0.714
	女	143 (67.5)	236 (65.6)	
認知症 (%)	有	77 (36.3)	128 (35.6)	0.857
脳梗塞 (%)	有	74 (34.9)	44 (12.2)	<0.001
脳出血 (%)	有	2 (0.9)	3 (0.8)	1
周術期 (%)	有	38 (17.9)	42 (11.7)	0.045
せん妄リスク因子数 (%)	1	84 (39.6)	163 (45.3)	<0.001
	2	71 (33.5)	177 (49.2)	
	3	51 (24.1)	20 (5.6)	
	4	6 (2.8)	0 (0.0)	

改善期は導入期と比較して

- 脳梗塞・周術期が有意に少ない
- それ以外のせん妄リスク因子、年齢、性別などの背景は差なし
- せん妄リスク因子数は、1つ、2つの症例が多く、3つ、4つの症例が少なかった。
(リスク因子は改善期で少ない傾向)



結果：不眠群 選択薬剤と投薬後状態

- BZDの使用の減少 (99.5%→78.1%)
- ZPM使用の減少 (55.2%→21.9%)
- ESZ使用の増加 (44.3%→56.1%)
- TRZ使用の増加 (0.5%→16.4%)
- ZPMの使用が減少し、代わりにせん妄リスクの低いESZやTRZの使用が増加した。
- プロトコル改善後において、投薬後に不穏となった症例の割合が、有意に減少 (6.1%→0.8%)。

因子	群	導入期	改善期	p.value
選択薬剤 (%)	LEV5	0 (0.0)	5 (1.4)	<0.001
	QTP25	0 (0.0)	12 (3.3)	
	RPD1	0 (0.0)	1 (0.3)	
	TRZ25	1 (0.5)	59 (16.4)	
	TRZ50	0 (0.0)	2 (0.6)	
	ESZ2	94 (44.3)	202 (56.1)	
	ZPM5	117 (55.2)	79 (21.9)	
	BZD	211 (99.5)	281 (78.1)	<0.001
	投薬後の状態 (%)	有効	179 (84.4)	292 (81.1)
不眠		20 (9.4)	65 (18.1)	
不穏		13 (6.1)	3 (0.8)	



結果：不穏群 患者背景

因子	群	導入期	改善期	p.value
n		154	271	
年齢 (中央値-四分位範囲)		86.00 [83.00, 90.75]	88.00 [84.00, 92.00]	0.1
性別(%)	男	60 (39.0)	115 (42.4)	0.539
	女	94 (61.0)	156 (57.6)	
認知症 (%)	有	133 (86.4)	265 (97.8)	<0.001
脳梗塞 (%)	有	88 (57.1)	33 (12.2)	<0.001
脳出血 (%)	有	3 (1.9)	4 (1.5)	0.708
周術期(%)	有	19 (12.3)	40 (14.8)	0.56
せん妄リスク因子数 (%)	1	12 (7.8)	3 (1.1)	<0.001
	2	51 (33.1)	196 (72.3)	
	3	81 (52.6)	70 (25.8)	
	4	10 (6.5)	2 (0.7)	

改善期は導入期と比較して

- 脳梗塞が有意に少ない
- 認知症は有意に多い
- それ以外のせん妄リスク因子、年齢、性別などの背景は差なし
- せん妄リスク因子数は、
2つの症例が多く、3つの症例が少ない
(リスク因子は改善期で少ない傾向)



結果：不穏群

- BZD使用の減少 (57.1%→17.0%)
- QTP使用の増加 (0.0%→10.3%)
- TRZ使用の増加 (24.0%→48.3%)
- RPD使用は変化なし (18.8%)
- プロトコル改善後において、投薬後のアウトカムの有意な改善は見られなかった。
- 有効症例は増加の傾向であった。

因子	群	導入期	改善期	p.value
選択薬剤 (%)	LEV5	0 (0.0)	9 (3.3)	NA
	PER4	0 (0.0)	3 (1.1)	
	QTP25	0 (0.0)	28 (10.3)	
	RPD1	29 (18.8)	51 (18.8)	
	TRZ25	37 (24.0)	131 (48.3)	
	TRZ50	0 (0.0)	3 (1.1)	
	ESZ2	45 (29.2)	35 (12.9)	
	ZPM5	43 (27.9)	11 (4.1)	
	BZD	88 (57.1)	46 (17.0)	<0.001
投薬後の状態 (%)	有効	96 (62.3)	176 (64.9)	0.533
	不眠	14 (9.1)	30 (11.1)	
	不穏	44 (28.6)	65 (24.0)	



考察

- 導入期の方が改善期より、せん妄リスクが高い傾向だったにもかかわらず、BZDの使用が多い状況であった。
- 不眠時の投薬後に「不穏」となった症例が6.1%と一定数あり、BZDによるせん妄の誘発があったと考えられる。
- 導入期の『投薬時に、看護師がせん妄のリスク評価をし、指示簿からひとつの指示を選択する』手順では、夜勤帯の限られた時間で行うために熟練が必要であり、個人差が多いと考えられる。
- そこで改善期では『事前にせん妄リスクを評価し、リスクに応じて指示薬を限定する』手順に変更し、改善の効果を評価した。



考察

- せん妄ハイリスク患者では、BZDが指示薬に入らないため、改善期ではBZDの使用が不眠時・不穏時ともに大きく減少したと考えられる。
- 患者状態が「不穏」だが、指示簿は「不眠時」を使用した症例も散見された。しかし、不穏状態になりやすい症例（≡せん妄ハイリスク）の「不眠時」指示にBZDが入っていないため、不適切にBZDを選択されることが減ったと考えられる。



考察

- 不眠時において、せん妄の誘因となるBZDが減少し、せん妄予防的に働くTRZが増加したこと、またBZDを使用してもリスクが低いESZが選択されたことが取り組みの成果として示された。
- 不穏時において、本来使用すべきではないBZDが減少し、不穏の状態(興奮の有無)に応じて、適切にTRZや抗精神病薬を選択できたことが取り組みの成果として示された。
- この薬剤選択の変化により、投薬後の「不穏」が有意に減少し、取り組みの有用性が示された。



考察

- ただし、導入期と改善期で患者背景が同じではなかったことは本研究の限界である。改善期では脳梗塞症例が少なく、全体的にリスク因子が少ない傾向であったので、薬剤以外の因子による影響もあったと考えられる。
- 薬剤師が看護師など多職種と連携して、プロトコルに基づく睡眠薬の適正使用管理を進めたことにより、適正な薬剤選択と投与後の患者アウトカム(有効性、有害事象発症)の改善によい影響を与えたことが示唆された。



ご清聴ありがとうございました



社会医療法人社団 沼南会

沼隈病院

〒720-0402 広島県福山市沼隈町中山南469-3

TEL: [084-988-1888](tel:084-988-1888) FAX: 084-988-1119

