

オリジナル指導箋を活用したロチゴチン貼付剤のアドヒアランス向上に向けた薬剤師の積極的な取り組み

高松赤十字病院 薬剤部¹⁾, 神経内科²⁾, サポート高松クリニック³⁾, 香川大学医学部附属病院 内分泌代謝科⁴⁾

藤岡はる奈¹⁾, 岡野 愛子¹⁾, 黒川 幹夫¹⁾, 住吉 加奈³⁾,
吉岡 佑紀⁴⁾, 荒木みどり²⁾, 峯 秀樹²⁾

要 旨

パーキンソン病においてドパミン受容体刺激薬であるロチゴチン貼付剤は、長期L-ドパ投与による運動合併症の発生を抑制することが期待されている。一方、適用部位反応による脱落が懸念されている。当院において、ロチゴチンを投与した60例（男25例、女35例）のパーキンソン病患者について副作用の発生状況を調査したところ、適用部位反応の予防・治療目的での保湿剤の併用は45例であった。貼付剤のトラブルとしては剥がれやすい、掻痒感等があり、必要に応じて貼付前・直後に薬剤師が患者の皮膚の状態の観察、貼付部位の相談、保湿剤の使用法の指導を行った。その結果、当院では適用部位反応での薬剤中止例は認めなかった。貼付剤の利点や皮膚のケア等について解説したオリジナルの指導箋と患者の理解度を医療者間で共有する評価表を作成し、薬剤師が患者個々に合わせた薬剤管理指導を行ったことが、脱落予防につながったと考えられる。

キーワード

パーキンソン病, ロチゴチン, 貼付剤, 持続的ドパミン受容体刺激, 薬剤管理指導

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) において、L-ドパ/末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬 (dopa decarboxylase inhibitor ; DCI) 療法 (以下 L-ドパ・DCI 療法) は現在最も有効な治療法であるが、ドパミン受容体に対する間欠的刺激は、長期的にウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症を引き起こす原因になると考えられている¹⁾。これに対して持続的ドパミン受容体刺激 (continuous dopaminergic stimulation ; CDS) は線条体のドパミン受容体を持続的に刺激することで、長期L-ドパ使用による運動合併症発生の抑制が期待されている。ドパミン受容体刺激薬であるロチゴチンは貼付剤であることから、血中濃度が安定している。一方、適用部位反応による皮膚症状による脱落が懸念されている。また、PDは高齢者に多く²⁾、わが国では高齢のPD

患者が増加してきており^{3,4)}、当院においても同様である。経口剤に慣れたPD患者に新しい投与経路である貼付剤をいかに確実に使用してもらえるかが課題である。

今回、当院では医師をはじめ医療スタッフと検討した結果、貼付剤の利点や皮膚のケア等について解説したオリジナルの指導箋と、患者の理解度を医療者間で共有する評価表を作成し、薬剤師が患者個々に合わせた薬剤管理指導を行った。テーラーメイドな薬剤管理指導を目指した取り組みについて報告する。

対 象

2013年8月から2016年6月の間にロチゴチンを投与した60例（男性25例、女性35例）のPD患者を対象とした (表1)。ロチゴチンの導入対象は①新規にドパミンアゴニストを処方する患者、②嚥下障害のある患者、③他のドパミンア

ゴニストで忍容できない患者（浮腫，嘔気等），
④周術期の患者，⑤ウェアリングオフがみられた患者である。

方 法

薬剤導入時に，資材として製薬企業が作成するパンフレットの他に，必要に応じて当院オリジナルの指導箋を使用し，薬剤師が患者個々にあわせた薬剤管理指導を行った。また患者の理解度を医療者間で共有する評価表（図1）を使用した。薬剤導入については，入院で導入の場合は病室で病棟薬剤師が，外来の場合は薬局窓口にて担当薬剤師が指導を行った。なお，他のドパミンアゴニストからの切り替えは等価換算表を用いて，投与量全量を一晩で一気に切り替える overnight switching で行った。また，当院でロチゴチンを継続できなかった症例を脱落例とした。

表1 対象患者

ロチゴチンを投与したPD患者 ●期間：2013年8月-2016年6月 ●平均年齢：70.9歳（46 - 89歳） ●性別：男25例，女35例 ●罹病期間：5.7年（0.5 - 19年） ●Hoehn & Yahr重症度： I 4人，II 17人，III 13人，IV 19人，V 7人 ●ウェアリング・オフ：24人 ロチゴチンの処方目的 <input type="checkbox"/> 新規にドパミンアゴニストを処方する患者 <input type="checkbox"/> 嚥下障害のある患者 <input type="checkbox"/> 他のドパミンアゴニストで忍容できない患者（嘔気等） <input type="checkbox"/> 周術期 <input type="checkbox"/> ウェアリングオフ

チェックリスト		
□にチェックをつけてください。		
	はい	いいえ
・パーキンソン病について理解できましたか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
・パーキンソン病の治療について理解できましたか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
・貼付剤の重要性について理解できましたか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
・ニュープロの貼付法について理解できましたか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
・保湿について理解できましたか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
・ニュープロの注意点について理解できましたか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
・自分でニュープロを貼付できますか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
・ニュープロの副作用について理解できましたか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
何かパーキンソン病について、ニュープロについて疑問はありませんか？ いつでも主治医や薬剤師にご相談ください。		

図1 評価表（チェックリスト）

A. オリジナル指導箋

1. パーキンソン病ってどんな病気ですか？
2. パーキンソン病の治療はどうしたらよいですか？
3. 貼り薬は必要ですか？
4. 貼付剤の優れた点
5. 皮膚のケアは十分ですか？
6. 皮膚の乾燥と皮膚症状について
7. ロチゴチンを正しく使用いただくために
- ロチゴチンの特徴・大きさ・使用量の治療計画・使用方法・注意事項（MRI検査時など） -

1 - 7について記載した全22枚の冊子を医師とともに共同作成した。

B. 評価表（チェックシート）

患者の理解度を医療者間で共有する目的に評価表を作成した。薬剤導入時に評価表をもとに指導を行うことで，指導漏れを防ぐ目的もある。

C. その他患者への配布物

ア. ロチゴチンの説明書には6箇所貼付可能部位があると記載されているが，実際に貼付できる部位は患者の状況によって異なっている。例えば右手に症状が強いと左腕には貼付できない，汗をかきやすい人は背中に貼付しにくい等がある。これらの状況を患者から情報を入手し，実際に貼付できる部位を記載して患者に渡す。

イ. MRI時の注意を記載したシールを作成し，お薬手帳に貼付する（図2）。

ウ. MRI時の注意のしおりを独自に作成する。

検査の際には新しいパッチを持参し検査後に新しいものを貼り直すこと，その次の貼り替えは

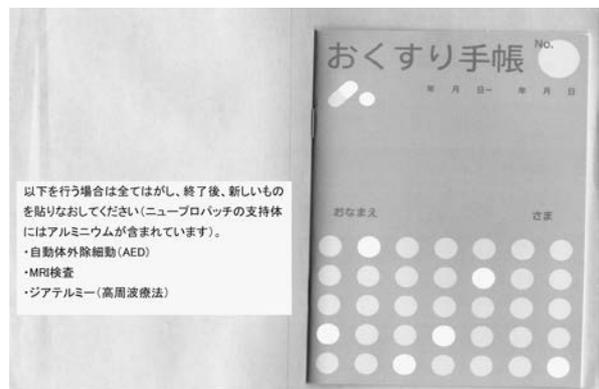


図2 お薬手帳にMRI検査についての注意文書のシールを貼付

いつもどおりの定時に行くこと、他の施設でのMRI検査においても同様に対応すること、外出の際には常に予備を持ち歩くこと、不明な点は主治医に確認すること、を記載する。

結 果

ロチゴチン使用の平均年齢は70.9歳と高齢者が多かった。ロチゴチン使用量は9mg：25人、13.5mg：28人、18mg：2人、22.5mg：1人、27mg：3人、36mg：1人であった。当院神経内科医師が他のドパミンアゴニストからの切り替え以外の時はまずは1枚（18mg）までで経過をみるという方針であり、18mgまでの使用量が多かった。保湿剤の使用は45例であり、多くの患者で使用していた。副作用は消化器症状として嘔気が10例にみられ、6例でドンペリドンを併用し、症状はいずれも改善した。その他の副作用として幻覚2例、性欲亢進1例がみられたが、重篤ではなく、薬剤中止に至るものではなかった。一方、脱落例は転医や未受診の追跡困難例も含めると14例であり、手術による内服困難で一時的に使用し、その後内服へ変更されたケース2例、死亡2例、副作用（ピサ症候群）1例と、皮膚症状による脱落例はなかった（表2）。

問題点としては次のようなものがあげられた（表3）。様々なことを一度になかなか覚えにくいこと、手技を会得しにくいこと、抽象的な言葉では理解しにくいこと等があり、例えば、保湿剤という言葉ではなく、具体的に医師が処方する塗布剤の商品名で薬剤指導を行うことで円滑に理解できることもあった。また、消炎鎮痛の湿布剤の要領で錶でカットして使用したり、いくら説明しても症状の強い部位に貼付してしまったりしたケー

表2 ロチゴチン投与結果

ロチゴチンを投与したPD患者	
●	保湿剤の使用（治療および予防）：45例
●	副作用
	消化器症状：嘔気10例（6例でドンペリドン使用）
	幻覚：2例
	性欲亢進：1例
	ピサ症候群：1例
●	脱落 計14例
	転医：6例
	未受診：3例
	一時的使用：2例
	（手術による内服困難で一時的に使用）
	死亡：2例
	副作用：1例（ピサ症候群）

表3 ロチゴチンの薬剤指導での問題点

- 様々なことを一度になかなか覚えにくいこと
 - 手技も会得しにくいこと
 - 抽象的な言葉では理解しにくいこと
 - 患者の状況によって貼付できる場所が決まっていること
- 例) 右に症状が強いと左腕には貼付できないこと
汗をかきやすい人はその部位に貼付しにくいこと

スもあった。以下に症例をあげる。

トラブルなく経過したロチゴチン投与例 症例 A

【患者】80歳台、女性

【主訴】歩行困難

【現病歴】心房細動、糖尿病、慢性腎不全、高血圧あり、近医通院中。6年前からパーキンソニズムがあり、MIBG心筋シンチで集積低下あり（図3）、PDと診断して当院に通院していた。今回、歩行障害が進行し、PDの薬剤調整目的に入院した。入院中の腹部エコーを契機に虫垂粘液嚢胞腺腫と診断された。手術を念頭にロチゴチンを貼付開始した。4.5mgから増量し、13.5mg使用した。導入前より幻視が時に認められていたが、貼付開始後の増悪は無かった。その後、外科入院し、手術を行った。術前後、内服薬は全て中止されたが、ロチゴチン貼付は続けており、パーキンソニズムの増悪なく経過した。その後も腎不全、心不全にて入退院を他科にて繰り返している。内服困難な時期もあったが、ロチゴチン貼付は継続しており、パーキンソニズムの増悪やロチゴチンによる副作用等のトラブルなく経過している。

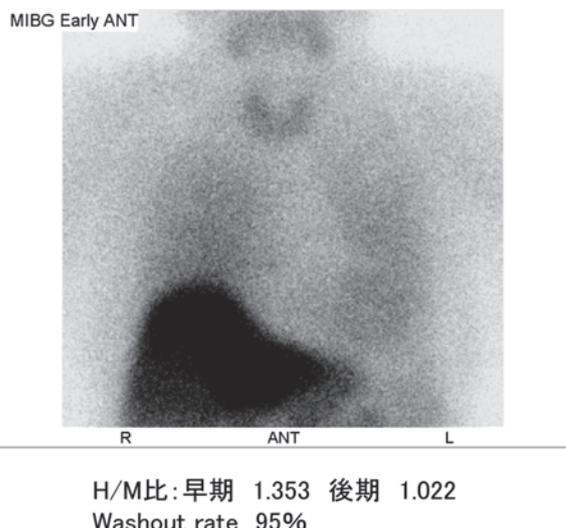


図3 症例AのMIBG心筋シンチ

症例 B

【患者】70 歳台，男性

【主訴】動作緩慢，歩行困難，手指振戦

【現病歴】5年前の人間ドックで左手の振戦を指摘され，当院を受診し，DaT スキャンで集積の低下があり（図4），以後PDで通院中．徐々にパーキンソニズムが進行し，ウェアリングオフもあり，リハビリテーションおよび薬剤調整目的に入院した．ロチゴチンを9mgまで漸増し，リハビリも行った．早朝の歩行障害，ウェアリングオフの改善がみられ，ロチゴチンによる副作用もなく退院した．

貼付による皮膚のトラブルによる薬剤指導例

症例 C

【患者】70 歳台，男性

【問題点】剥がれやすい，痒い．

【現病歴】PD 症状改善目的にて入院．ロチゴチン導入のため入院にて服薬指導を行った．貼付部位の搔痒感と剥がれやすいという訴えあり．貼付剤の周囲がテープで固定されており，動くことにより剥がれてしまっていた．

【対応】テープで固定しないように指導を行った．皮膚の乾燥予防のため，保湿剤の処方医師に依頼し，使用方法を指導した．上肢に貼付していたが，リハビリなどで動くことを考えて，比較的動

きの少ない大腿部への貼付を提案した．その後は剥がれやすいという訴えはなかった．皮膚トラブルも無く退院した．

症例 D

【患者】60 歳台，女性

【問題点】皮膚が赤くなり痒い．

【現病歴】PDにて通院中，ロチゴチン導入後症状の改善が見られたが，貼付部位の赤みと痛みの訴えあり．保湿剤とステロイド外用剤を処方され，外来にて薬剤師が指導を行った．その時点では理解度は問題なかったが（8項目の評価すべてに理解できたと解答），実際は保湿剤等を使用しておらず，1ヵ月後に再受診した際に貼付部位に発赤あり（図5）．

【対応】保湿剤・ステロイド外用剤の使用法を再度指導した．1回目の指導時には理解していても，実際には実行できていなかったことをふまえて，貼付剤を剥がした後や入浴後など，外用剤の具体的な使用時間を説明した．外用剤を適切に使用して1ヵ月後には皮膚症状は軽快した．

考 察

PDは高齢者が多く³⁾，従来の画一的な指導では十分に患者の理解が得られず，脱落につながるケースが懸念された．様々なことを一度になかな

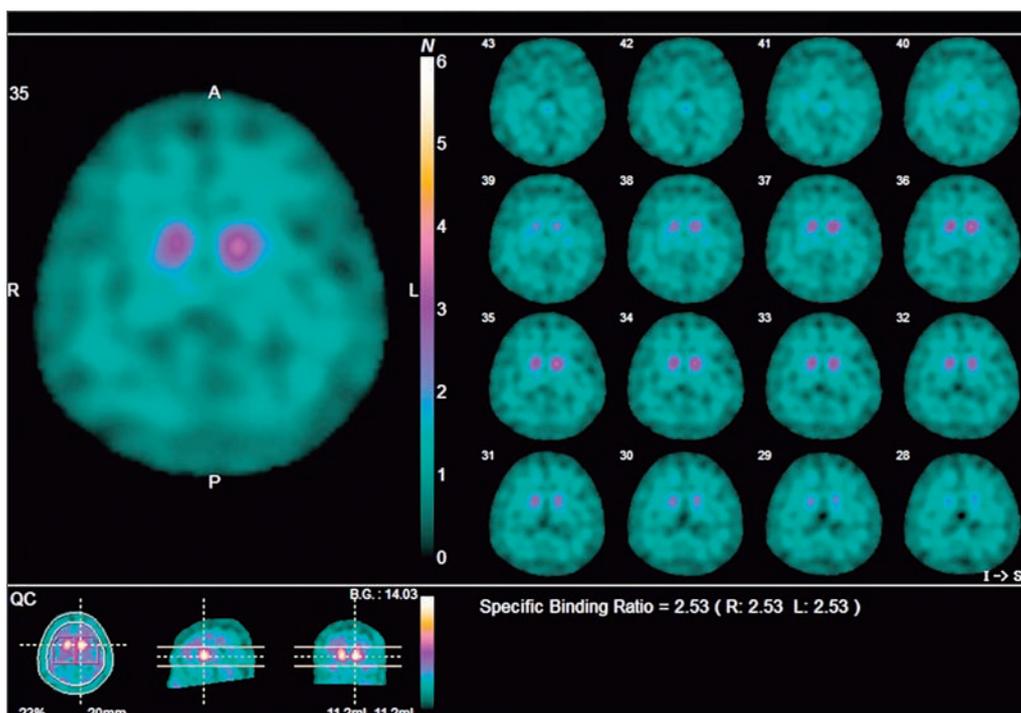


図4 症例 B の DaT スキャン



図5 症例Dの皮膚症状

か覚えにくく、手技も会得しにくいことが予測され、患者の理解に応じた指導が必要であった。オリジナルの指導箋を用いた指導が患者の疾病理解につながり治療継続につながったものとする。

また、評価表を用いることが、患者の習熟度を医師、看護師、薬剤師など多職種にて共有することにつながったと考える。本来であればカンファレンス等で多職種間の意見を共有することが望ましいが、時間の制約やマンパワー不足により難しい。評価表を用いることで疾病理解が悪い患者は医師に報告して再度説明を受けられるようにしたり、保湿剤の重要性が理解できていない患者は医師より依頼を受けて薬剤師が再指導を行ったりとアドヒアランス向上への取り組みにつながった。また、薬剤導入時に評価表をもとに指導を行うことで指導漏れを防ぎ、指導内容の標準化を行うことができたとも考える。保湿剤を併用しても皮膚症状の出現がみられた症例もみられたが、早期発見・早期対応で脱落には至らなかった。しかし、症例Dでもあるように、指導時には理解しても実行までに至らず皮膚症状が出現したケースもあり、継続した指導と理解度の確認が今後の課題である。

貼付薬の選択理由として、CDSを目指した薬剤選択がある。L-ドパは薬物動態に便秘や胃内pHの変化、他剤の関与など多くの影響が示唆されている⁵⁾。また、経口L-ドパが脳内に達するまでには嚥下障害や胃排出機能の変化による吸収の変動や食事時のアミノ酸摂取など多くの障壁がある⁶⁾。PD患者では軽度の段階から既に便秘や流涎などの消化器症状を併発していることが多く⁷⁾、経口剤投与の限界もある。貼付剤においては血中濃度が安定していることが利点である⁸⁾。

また、ドパミン受容体にはD1からD5のサブタイプがあることが知られており、ロチゴチンはドパミンと同様にD1からD5全ての受容体に対してアゴニスト活性と結合親和性を有することが知られている⁹⁾。ドパミン補充療法においてはドパミンのように全ての受容体に偏りなく、作用することが望ましいのではないかと考えられ、そのことがロチゴチンを選択する理由の一つになっている。

また、ドパミンアゴニストでは精神症状が出現しやすいことが報告されている¹⁰⁾。ロチゴチンにおいては精神症状が出にくいという報告と関連するという報告がある^{11,12)}。今回、ロチゴチンを使用した高齢者では問題となるような精神症状の発現は無く、比較的使用しやすいと思われた。症例Aにおいては投与前から幻覚を認めたが、特に投与後に増悪はなかった。

症例Bはウェアリングオフを生じたケースでの使用例である。著効例であり、貼付剤の特性である24時間持続的に作用することで朝の運動の改善につながったケースである。当院でのロチゴチンの処方目的は①新規にドパミンアゴニストを処方する患者、②嚥下障害のある患者、③他のドパミンアゴニストで忍容できない患者（浮腫、嘔気等）、④周術期、⑤ウェアリングオフ等がある患者であったが、いずれも効果が示された。

ドパミンアゴニストの副作用に性欲亢進が報告されており¹³⁾、今回副作用として1名にみられた。本例においてはロチゴチン投与により、性功能ならびに性欲の回復がみられ、患者自身は大いに満足のいくものであったが、妻より問題として相談を受けたので副作用として加えた。異常な性欲亢進というものではなく、副作用というよりは副次的な効果の一つとして加えたほうが良いものかもしれない。

今回、薬剤師としてロチゴチン貼付剤導入時にオリジナル指導箋を活用して薬剤管理指導に取り組んだ。入院で導入の場合は病室で、外来で導入の場合は医師からの依頼がある場合は薬局窓口にて指導を行った。何か問題が生じた場合には薬局窓口でその都度対応も行っている。しかしながら、病院薬剤師の業務は薬剤管理指導だけにとどまらず、チーム医療への参画など多業務に及び^{14,15)}マンパワーの不足が指摘されている。今後は薬薬連携などを介してかかりつけ薬局との連携も強化しながら患者への継続した指導を充実させていきたい。

おわりに

PDは高齢者が多く、従来の画一的な指導のみでは十分に患者の理解が得られず、脱落につながるケースが懸念される。当院では患者の理解に応じてオリジナル指導箋と評価表を用いて指導を行うことで、患者の疾病理解が高まり、治療継続につながった。また、貼付剤による適用部位反応の出現がみられたが、早期発見・早期対応で中止には至らなかった。患者のアドヒアランス向上を目指し、今後も患者への継続した指導を充実させていきたい。

●文献

- 1) Jankovic J: Motor Fluctuation and Dyskinesias in Parkinson's Disease: Clinical Manifestations. *Movement Disorders* 20 : 11-16, 2005.
- 2) Moisan F., Kab S., Mohamed F., et al: Parkinson disease Male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and metaanalysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* : 87 (9) : 952-957, 2016.
- 3) 内閣府, 高齢社会白書, <https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/index-w.html>
- 4) 谷口彰, 成田有吾, 内藤寛, 他: 厚生労働省特定疾患治療研究事業臨床調査個人票の集計結果からみたパーキンソン病患者の現況. *臨床神経学* 48 (2) : 106-113, 2008.
- 5) Contin M., Martinelli P.: Pharmacokinetics of levodopa. *J Neurol* 257 (Suppl 2): s253-261, 2010.
- 6) Poewe W., Antonini A., Zijlmans J. C. M., et. al: Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging* 5 : 229-238, 2010.
- 7) Barone P., Antonini A., Colosimi C. et. al: The Priamo Study: A Multicenter Assessment of Nonmotor Symptoms and Their Impact on Quality of Life in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 24 (11) : 1641-1649, 2009.
- 8) 中村祐: 新しい認知症薬への期待 - 併用, 切り替え, 位置づけなど - 3) リバスチグミン. *Prog. Med.* 31 : 1899-1905, 2011.
- 9) Wood M., Dubois V., Sheller D. et. al: Rotigotine is a potent agonist at dopamine D1 receptors as well as at dopamine D2 and D3 receptors. *Br J Pharmacol* 172 (4) : 1124-1135, 2015.
- 10) 藤本健一: ドパミン作動薬と精神障害. *Brain Medical* 21 : 90-94, 2009.
- 11) Rizos A., Sauerbier A., Antonini A., et. al: A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short-and long-acting dopamine agonists. *Eur J Neurol* 23 (8) : 1255-1261, 2016.
- 12) Kon T, Ueno T., Haga R., et. al: The factors associated with impulse control behaviors in Parkinson's disease: A 2-year longitudinal retrospective cohort study. *Brain Behav* 8 (8): 1e01036, 2018.
- 13) Voon V., Hassan K., Zurowski M., et al: Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 67 (7) : 1254-1257, 2006.
- 14) 厚生労働省医政局: 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 (通知), 医政発 0430 第 1 号 (2010 年 4 月 30 日), https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0512-6_h.pdf
- 15) 柴田麻佑, 西岡真喜子, 黒川幹夫, 他: 当院における γ グロブリン製剤と血小板減少との関連の検討. *高松赤十字病院紀要* 6 : 8-11, 2018.