

# 博士論文

## 2型糖尿病患者における 多剤併用(ポリファーマシー)に関する研究

2020年度

堀井剛史

## 略語

アンジオテンシン変換酵素阻害薬	ACE-I
Activities of daily living	ADL
アンジオテンシンII受容体拮抗薬	ARB
Body mass index	BMI
ベンゾジアゼピン系睡眠薬	BZP
カルシウム受容体拮抗薬	Ca拮抗薬
Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬	DPP-4 阻害薬
Estimated glomerular filtration rate	eGFR
Glucagon-like peptid-1 受容体作動薬	GLP-1 受容体作動
Hemoglobin A1c	HbA1c
非ステロイド抗炎症薬	NSAIDs
オッズ比	OR
Proportion of days covered	PDC
プロトンポンプ受容体阻害薬	PPI
Quality of life	QOL
Sodium-glucose cotransporter2 阻害薬	SGLT2 阻害薬
スルホニル尿素薬	SU薬
非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	非BZP

# 目次

## 略語

I. 序論	1
II. 本論	4
第1章 2型糖尿病患者におけるポリファーマシーの現状評価	5
1.1 2型糖尿病患者によるポリファーマシーリスクの検討	5
1.1.1 目的	5
1.1.2 方法	6
1.1.3 結果	8
1.1.4 考察	22
1.1.5 小括	26
1.2 2型糖尿病患者におけるポリファーマシーに影響する因子の検討	29
1.2.1 目的	29
1.2.2 方法	30
1.2.3 結果	32
1.2.4 考察	44
1.2.5 小括	52
第2章 2型糖尿病患者のポリファーマシー削減に向けた薬剤師による介入効果の検討	54
2.1 目的	54
2.2 方法	55
2.3 結果	57
2.4 考察	65

2.5 小括	68
第3章 2型糖尿病患者におけるポリファーマシーが服薬アドヒアランスに与える影響	69
3.1 目的	69
3.2 方法	70
3.3 結果	73
3.4 考察	79
3.5 小括	81
III. 総括	83
IV. 参考文献	85
V. 学位論文目録	103
VI. 謝辞	105

# I 序論

本邦は急速な超高齢化社会を迎えた結果、医療費等の社会保障費が急激に増大し、医療費抑制が急務の題となっており、国民医療費に占める薬剤費の割合も年々増加傾向にある。一般的に、高齢者は予備力の低下や恒常性維持機能の低下等から、複数の疾患を有していることが多いために多剤処方（以下、ポリファーマシー）に陥りやすく、不適切なポリファーマシーがもたらす医療費・薬物相互作用や薬剤起因性有害事象の増加など、入院患者の3～6%は何らかの薬剤起因性有害事象が発生しており、6剤以上の薬剤数において薬物有害事象の頻度が10%を超えるとの報告<sup>1</sup>もあることから、ポリファーマシーが社会問題として提起されている。ポリファーマシーは多剤処方による薬剤起因性有害事象だけでなく、それに伴う、飲み忘れや飲み間違い、薬物相互作用や有害事象の増加、緊急入院や転倒の増加等の日常生活動作（activities of daily living：以下、ADL）やQuality of life（以下、QOL）への影響が報告されている<sup>1</sup>。そのため近年では、特に高齢者のポリファーマシーに対して、処方の方の質における薬剤師のかかわりが重要性を増している<sup>2,3</sup>。

2型糖尿病患者は、持続する高血糖による3大合併症により細小血管症のみならず様々な合併症を発症することから、ポリファーマシーが問題提起されることの多い高齢者

のみならず、2 型糖尿病を罹患しているすべての年代においてポリファーマシーのリスクが高いものと推測される。また、ポリファーマシーの解消にむけた効率的かつ効果的な取り組みを立案し、実践する必要がある。さらに、ポリファーマシーによる患者への影響については本邦において詳細に検討した報告が稀である。以上から、本研究では第 1 章では 2 型糖尿病とポリファーマシーの関連性と 2 型糖尿病患者においてポリファーマシーを引き起こす要因について調査し、第 2 章では第 1 章の結果を活用した薬剤師による介入効果について実証した。さらに第 3 章では 2 型糖尿病患者が薬物療法を実践していく上で重要な課題である、ポリファーマシーが服薬アドヒアランスに与える影響を検証した。

## II 本論



## 第 1 章 2 型糖尿病患者におけるポリファーマシーの現状評価

### 1.1 2 型糖尿病患者によるポリファーマシーリスクの検討

#### 1.1.1 目的

本邦における糖尿病患者数は、生活習慣と社会環境の変化に伴って急速に増加している。糖尿病患者は血糖コントロールに対する治療以外にも、多くの 2 型糖尿病患者が高血圧や脂質異常症を有し、糖尿病 3 大合併症である網膜症、腎症、神経障害や大血管障害である虚血性疾患や末梢動脈病変を合併することが多く、若年においても多病性によるポリファーマシーのリスクを有すると推測される。さらに糖尿病罹病期間の長くなる高齢者においては多病性によるポリファーマシーのリスクはさらに高くなると推測され、患者の QOL を著しく低下させるのみでなく、医療経済的にも大きな負担を患者本人のみならず、社会に対しても負担を強いることになると考えられるため、2 型糖尿病発症の早期から、ポリファーマシーに陥るリスクを鑑みた薬物療法を行っていく必要があるといえる。海外における報告では、2 型糖尿病であることはポリファーマシーのリスク因子であり、他の疾患と合併することによりさらにリスクを増加させることが報告されている<sup>4</sup>。しかしながら、本邦においては 2 型糖尿病患者がポリファーマシーに陥るリスクをどの程度有

しているかは報告されておらず、さらに様々な年代において、2型糖尿病の既往の有無によるポリファーマシーへの影響についての報告はされていないため、本研究において検討を行ったので報告する。

### 1.1.2 方法

#### 対象患者

2014年1月から2016年1月において、東京都済生会中央病院に入院診療が行われた患者のうち、入院時点で内服を行っている薬剤の内容を、薬剤師により確認できた20歳以上の患者を対象とした。また、研究期間内に複数回入院した患者は、期間内で1回目の入院におけるデータを対象とした。

#### 調査内容

調査項目は患者情報として性別、年齢、身長、体重、Body mass index (以下、BMI)、estimated glomerular filtration rate (以下、eGFR)、入院時点の内服薬、2型糖尿病の既往の有無の8項目を診療録からレトロスペクティブに調査した。ポリファーマシーは薬剤総合評価調整加算の算定基準をもとにし、4週間以上継続して内服してい

た薬剤が 6 剤以上と定義した。

## 統計解析

対象を 2 型糖尿病の既往あり（以下、2 型糖尿病患者群）と既往なし（以下、非 2 型糖尿病患者群）に分類し統計解析を行った。測定値は平均値±標準偏差で表した。各種検査値の比較は対応のない t 検定（non paired t-test）を用いて検定を行った。名義変数の比較は  $\chi^2$  検定を用いた。ポリファーマシーに影響を与える関連因子の検討にはロジスティック回帰分析を用いて検討を行った。ポリファーマシーの有無を目的変数、性別、年齢、BMI、eGFR、2 型糖尿病既往歴の有無を説明変数とした。年齢別の 2 型糖尿病既往の有無によるポリファーマシー発生への影響を与える関連因子の検討には、性別、65 歳未満、65 歳から 75 歳未満、75 歳以上のカテゴリーに分類した年齢、BMI、eGFR を説明変数とした。説明変数を用いた単変量解析を行い、得られた結果から  $P < 0.2$  の因子を抽出し、多変量解析を用いてオッズ比（以下、OR）を算出した。統計処理は Stata (version 10; Stata Corp, College Station, TX, USA) を使用し、統計的には 5% 未満を有意差ありと判定した。

## 倫理審査

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省，平成 14 年 6 月 17 日，平成 20 年 12 月 1 日一部改正)」を遵守して実施し，本研究内容は，東京都済生会中央病院倫理審査委員会の承認を得て行った。(承認年月日:2016 年 3 月 1 日，管理番号:臨 27-51)

### 1.1.3 結果

#### 対象患者

患者背景を表 1 に示す。対象患者は全 6,706 人で，2 型糖尿病患者 2,766 人，非 2 型糖尿病患者群 3,940 人であった。年齢，性別の割合，BMI，使用していた薬剤数，eGFR に有意な差を認め，非 2 型糖尿病患者群と比較し，2 型糖尿病患者群において，年齢，BMI は高く，入院時に使用していた薬剤は多く，eGFR は低かった。対象患者全体のポリファーマシー率は 48.2%で，2 型糖尿病患者群 65.6%，非 2 型糖尿病患者群 35.9%であった。

表 1 患者背景

	全患者 (n=6,706)		2型糖尿病あり (n=2,766)		2型糖尿病なし (n=3,940)		p value
	Mean ±S.D	n(%)	Mean ±S.D	n(%)	Mean ±S.D	n(%)	
性別 n.(%)							
男性		4,083 (60.9)		1,925 (69.6)		2,158 (54.8)	<0.001
女性		2,623 (39.1)		841 (30.4)		1,782 (45.2)	
年齢 (years)	67.7 ± 14.9		70.1 ± 12.4		66.1 ± 16.2		<0.001
20<<65		2,392 (35.7)		806 (29.1)		1,586 (40.3)	
65<<75		1,932 (28.8)		885 (32.0)		1,047 (26.6)	
75≤		2,382 (35.5)		1,075 (38.9)		1,307 (33.1)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.1 ± 4.4		24.1 ± 4.9		22.4 ± 4.0		<0.001
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	63.3 ± 22.8		57.3 ± 24.0		67.5 ± 20.9		<0.001
入院時薬剤数 (剤)	5.9 ± 3.8		7.4 ± 3.9		4.9 ± 3.4		<0.001
ポリファーマシー率 n.(%)		3,230 (48.2)		1,816 (65.7)		1,414 (35.9)	<0.001

BMI: Body mass index, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ポリファーマシー: 内服薬剤が 6 剤以上と定義

次に、年齢を 65 歳未満、65 歳から 75 歳未満、75 歳以上のカテゴリー別に分類した患者背景を表 2 に示す。2 型糖尿病患者群は非 2 型糖尿病患者群と比較し、いずれのカテゴリーにおいても、BMI は高く、入院時に使用していた薬剤は多く、eGFR は低く、ポリファーマシー率は高かった。ポリファーマシー率は、2 型糖尿病患者群において 65 歳未満で 54.8%と半数以上がポリファーマシーであり、65 歳から 75 歳未満で 62.6%、75 歳以上で 76.6%と、高齢になるほどポリファーマシー率は上昇していた。非 2 型糖尿病患者群においては 65 歳未満のポリファーマシー率は 21.9%であり、65 歳から 75 歳未満で 34.8%、75 歳以上で 53.9%と 2 型糖尿病患者群と同様に、高齢になるほどポリファーマシー率は上昇していた。

表 2 年齢に分類した患者背景

	<65 歳			65-<75 歳			75 歳 ≤		
	2型糖尿病あり n=807	2型糖尿病なし n=1,587	P value	2型糖尿病あり n=880	2型糖尿病なし n=1,047	P value	2型糖尿病あり n=1,075	2型糖尿病なし n=1,307	P value
性別 n, (%)									
男性	640(79.3)	928(58.5)	<0.001	641(72.9)	627(59.9)	<0.001	749(69.7)	614(47.0)	<0.001
女性	167(20.7)	659(41.5)		239(27.1)	420(40.1)		326(31.3)	693(53.0)	
年齢 (years)	54.7±8.8	49.8±11.1	<0.001	69.9±2.9	70.1±3.0	0.040	81.8±4.7	82.5±5.2	0.008
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.3±5.8	22.9±4.1	<0.001	23.6±4.0	22.4±3.8	<0.001	22.7±4.0	21.7±3.8	<0.001
入院時薬剤数 (剤)	6.6±4.1	3.8±2.9	<0.001	7.2±4.0	4.9±3.2	<0.001	8.1±3.6	6.2±3.5	<0.001
ポリファーマシー率 n, (%)	442(54.8)	348(21.9)	<0.001	551(62.6)	364(34.8)	<0.001	823(76.6)	704(53.9)	<0.001
eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	63.9±27.3	75.9±20.1	<0.001	58.4±22.8	66.0±19.5	<0.001	51.4±20.7	58.6±18.9	<0.001

Mean±S.D. or n.(%)

BMI:Body mass index, eGFR:estimated glomerular filtration rate, ポリファーマシー:内服薬剤が 6 剤以上と定義

## 患者背景別ポリファーマシーに影響を与える因子

ポリファーマシーに影響を及ぼす因子を探索する目的で、ポリファーマシーありを目的変数とし、患者背景因子を用いた多変量解析を行った (表 3)。多変量解析を行った結果、BMI (OR 1.03; 95%CI, 1.02-1.05) は有意な値を示した。年齢は高齢になるほど OR が高くなり、75 歳以上 (OR 3.09; 95%CI, 2.69-3.55) であった。eGFR は低くなるほど OR が高くなり、eGFR<15 min/mL/1.73 m<sup>2</sup> (OR 7.36; 95%CI, 4.88-11.1) であった。糖尿病の既往あり (OR 2.78; 95% CI, 2.48-3.10) であった。



表 3 ポリファーマシーに影響する因子

		多変量解析	
		オッズ比 (95% CI)	P value
2型糖尿病	なし	Reference	-
	あり	2.78 (2.48-3.10)	<0.001
男性		Reference	-
女性		1.03 (0.92-1.15)	0.787
年齢 (歳)	65>	Reference	-
	65-<75	1.59 (1.39-1.82)	<0.001
	75≤	3.09 (2.69-3.55)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		1.03 (1.02-1.05)	<0.001
eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	90≤	Reference	-
	60-<90	1.18 (0.96-1.44)	0.113
	30-<60	1.96 (1.58-2.44)	<0.001
	15-<30	3.01 (2.09-4.32)	<0.001
	15>	7.36 (4.88-11.1)	<0.001

BMI:Body mass index, eGFR:estimated glomerular filtration rate, ポリファーマシー:  
内服薬剤が 6 剤以上と定義

## 年齢カテゴリーに分別した 2 型糖尿病の既往の有無によるポリファーマシーへの影響

2 型糖尿病の既往の有無による、年齢のカテゴリー別におけるポリファーマシーへの影響を探索する目的で、年齢を 65 歳 >, 65 歳 -75 歳 >, 75 歳 ≤ のカテゴリーに分類し、さらに各カテゴリーを 2 型糖尿病既往の有無で分類し、ポリファーマシーへの影響について検討を行った(表 5). 各カテゴリーの 2 型糖尿病ありの OR は、65 歳 > (OR 3.37; 95%CI, 2.75-4.12), 65 歳 -75 歳 > (OR 2.88; 95%CI, 2.7-3.49), 75 歳 ≤ (OR 2.49; 95%CI, 2.01-2.99) であった.

表 4 年齢カテゴリーに分別した 2 型糖尿病の既往の有無によるポリファーマシーへの影響

		多変量解析	
年齢(歳)		オッズ比 (95% CI)	P value
2型糖尿病			
65>	なし	Reference	-
	あり	3.37 (2.75-4.12)	<0.001
65-<75	なし	Reference	-
	あり	2.88 (2.37-3.49)	<0.001
75≤	なし	Reference	-
	あり	2.49 (2.01-2.99)	<0.001

## 使用内服薬剤の内訳

2 型糖尿病ありにおいて使用頻度の多かった内服薬剤群 10 種類の使用頻度の内訳を図 1 に示す。2 型糖尿病ありは 2 型糖尿病なしと比較して、特にアンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下、ACE-I）・アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、ARB）、カルシウム受容体拮抗薬（以下、Ca 拮抗薬）、スタチン・フィブラートの使用頻度が高い傾向にあった。さらに 2 型糖尿病患者群における  $\beta$  受容体遮断薬、アスピリン、利尿薬の使用率は 20%前後で、非 2 型糖尿病患者群がいずれも 10%前後の使用率であることから、これらの薬剤においても使用頻度に差がある傾向にあった。プロトンポンプ受容体阻害薬（以下、PPI）、睡眠薬、緩下薬の使用頻度は、ほぼ同程度であった。

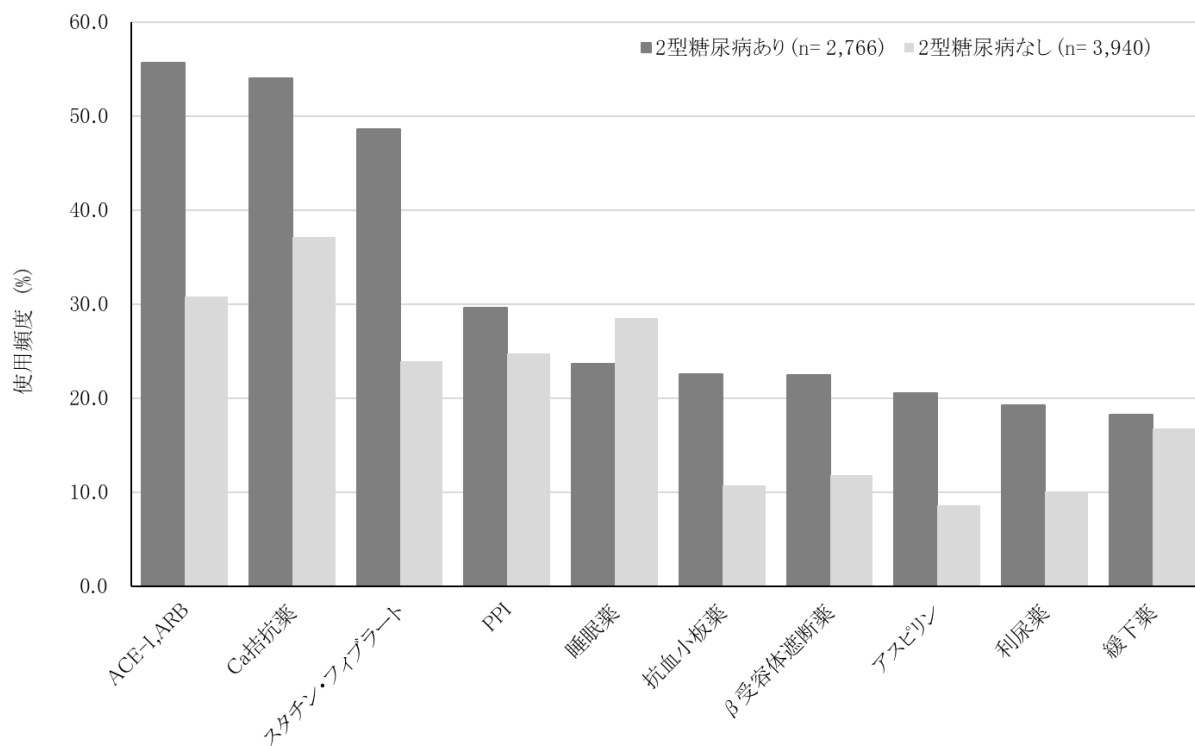


図 1 薬剤群毎の使用頻度の内訳

ACE-I:アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB:アンジオテンシンII受容体拮抗薬, Ca拮抗薬:カルシウム受容体拮抗薬, PPI:プロトンポンプ受容体阻害薬

次に、65歳> (図 2)、65歳-75歳> (図 3)、75歳≤ (図 4)のカテゴリーに分類し、同様の薬剤における使用頻度を調査した。いずれのカテゴリーにおいても 2 型糖尿病ありは 2 型糖尿なしと比較し、ACE-I・ARB、Ca 拮抗薬、スタチン・フィブラート、β 受容体遮断薬、アスピリン、利尿薬の使用頻度が高く、PPI、睡眠薬、緩下薬の使用頻度は同程度である傾向は変わりなかった。しかしながら、高齢になるにつれて、2 型糖尿病ありと非 2 型糖尿病なしのいずれにおいても、調査を行った薬剤の使用率が上昇し、使用率の差が小さくなっていた。

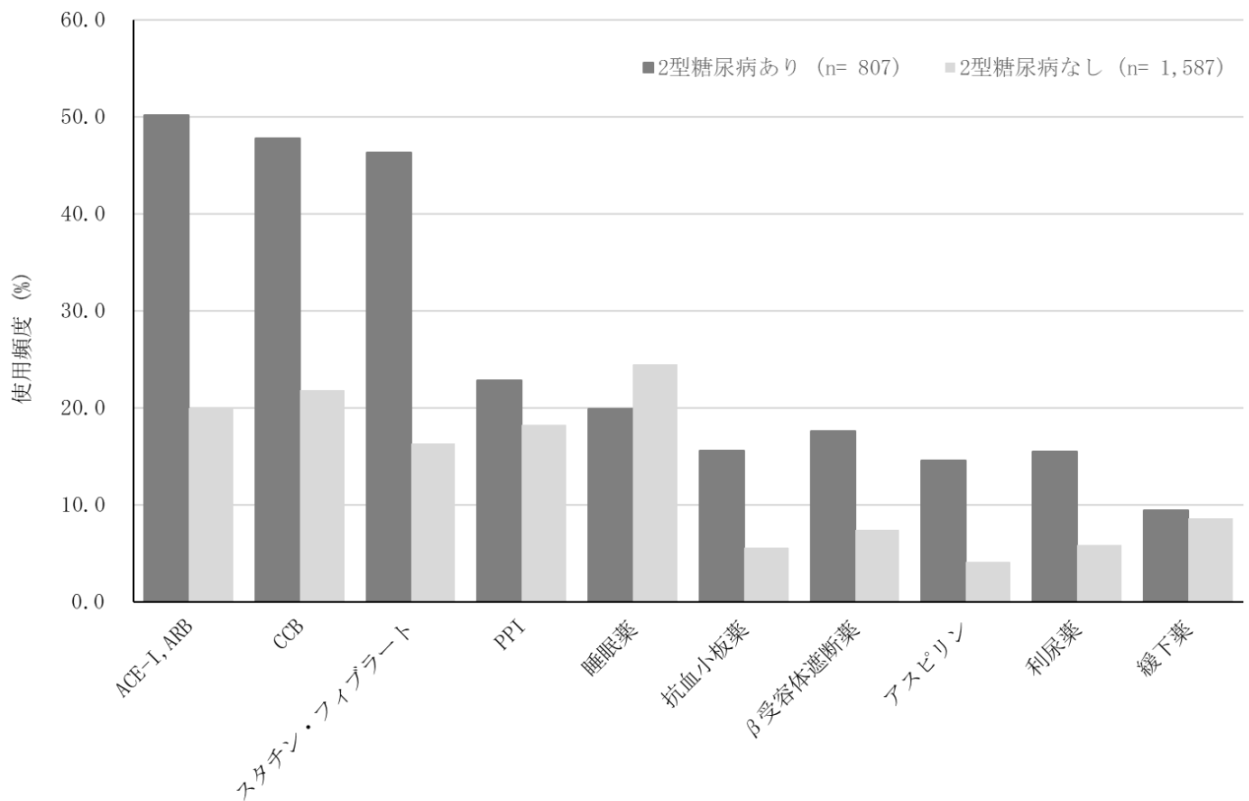


図 2, 65 歳未満における薬剤群毎の使用頻度の内訳

ACE-I:アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB:アンジオテンシンII受容体拮抗薬, Ca拮抗薬:カルシウム受容体拮抗薬, PPI:プロトンポンプ受容体阻害薬

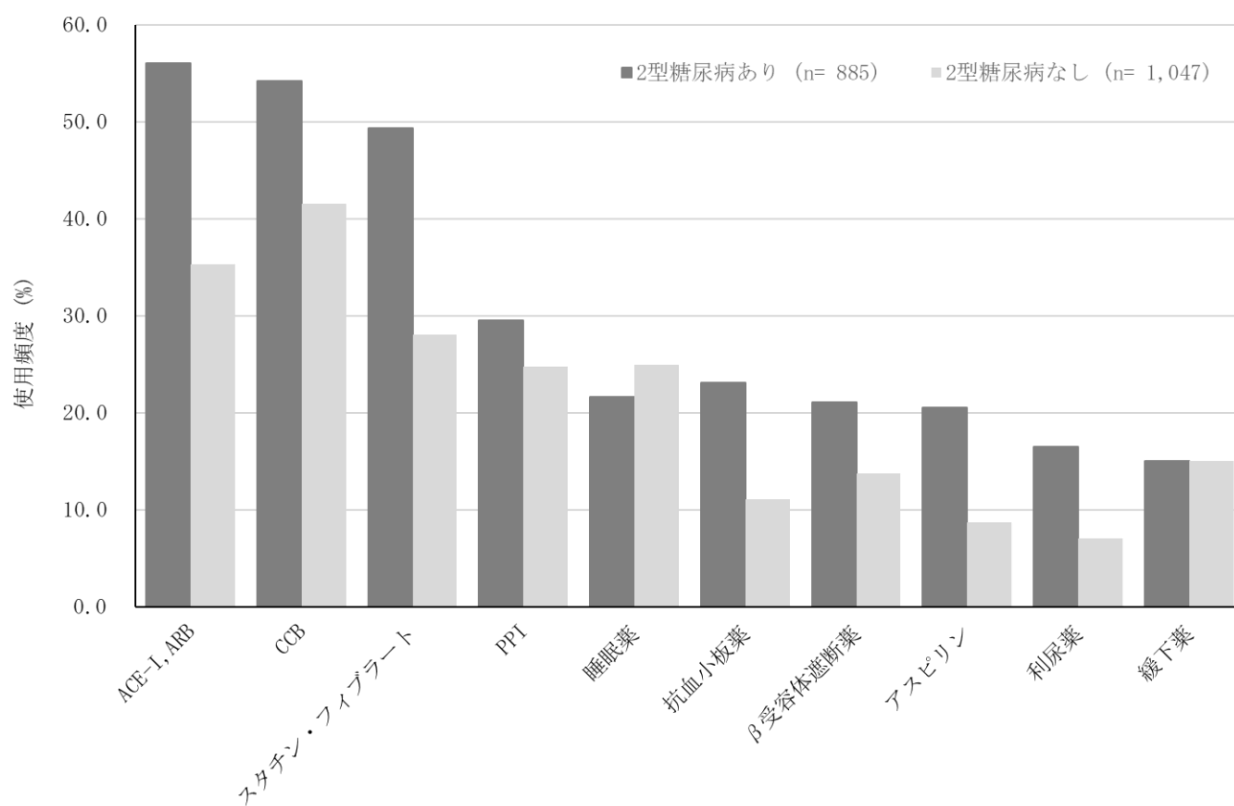


図 3, 65-75 歳未満における薬剤群毎の使用頻度の内訳

ACE-I:アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB:アンジオテンシンII受容体拮抗薬, Ca拮抗薬:カルシウム受容体拮抗薬, PPI:プロトンポンプ受容体阻害薬



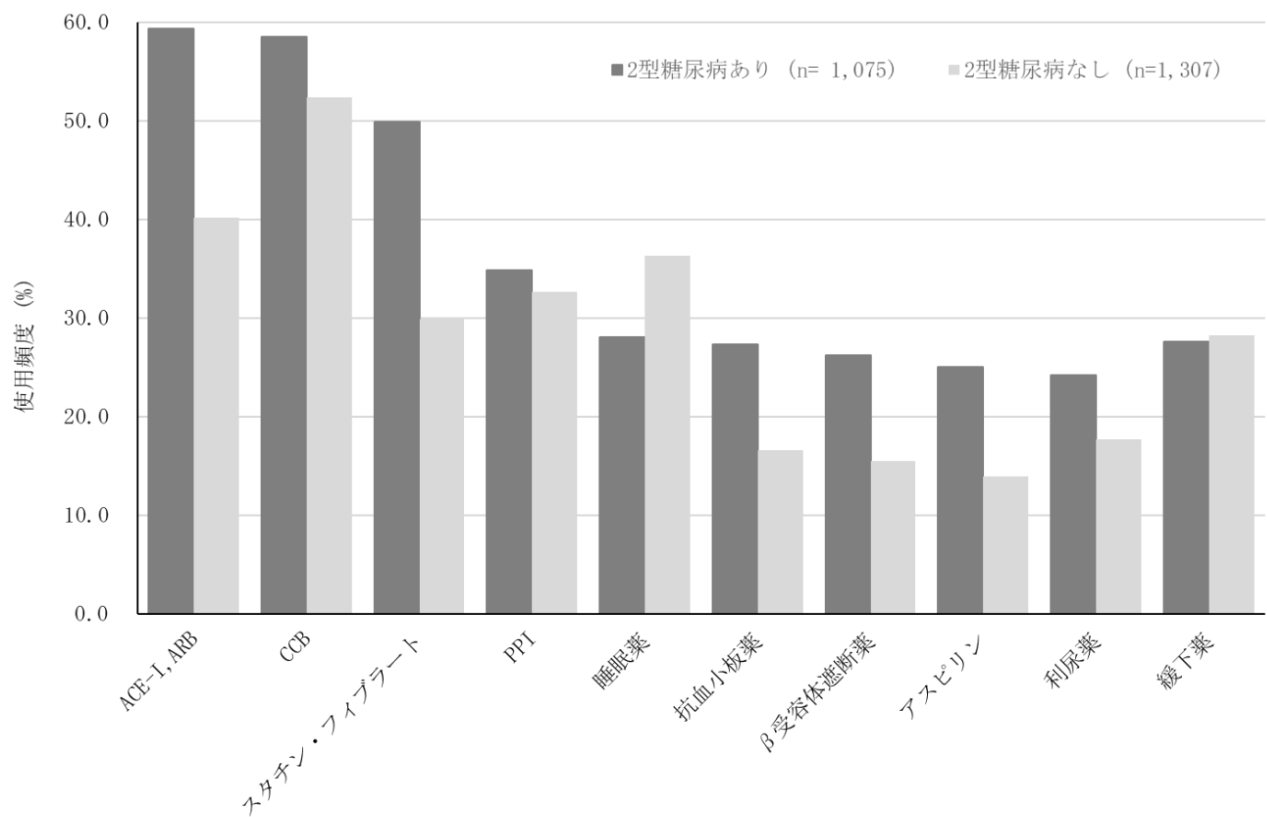


図 4, 75 歳以上における薬剤群毎の使用頻度の内訳

ACE-I:アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB:アンジオテンシンII受容体拮抗薬, Ca拮抗薬:カルシウム受容体拮抗薬, PPI:プロトンポンプ受容体阻害薬

#### 1.1.4 考察

本研究より、2型糖尿病はポリファーマシーのリスク因子であり、75歳≤の高齢者に近いポリファーマシーのリスクを有することが明らかとなった。さらに、非2型糖尿病患者と比べて、2型糖尿病患者は比較的若い年齢からポリファーマシーの高いリスクを有し、従来からポリファーマシーに注意すべきと考えられている高齢者においても、非2型糖尿病患者と比べて、ポリファーマシーのリスクが高いことが明らかになった。

本邦における2型糖尿病患者の発症機構は、インスリン分泌の低下やインスリン抵抗性を来す複数の遺伝因子に過食（特に高脂肪食）、運動不足などの環境因子が加わってインスリン作用不足を生じて発症する<sup>5</sup>。発症年齢は40歳以上が多いものの若年発症も増加しており、肥満または肥満の既往が多いことが分かっている<sup>5</sup>。肥満による高血圧や脂質代謝異常が、食事・運動療法で改善されなければそれぞれのガイドラインにそった薬物療法が開始されることになる。高血糖が持続すれば、7種類の作用機序からなる経口血糖降下薬と2種類の注射薬が、患者の病態にあわせて選択され、開始される。十分な血糖降下作用が得られない場合は、薬剤の増量もしくは異なる作用機序を有する薬剤を追加し、良好な血糖コントロールの達成を目指すことになる。血糖降下薬の併

用について厳格な血糖コントロールが最小血管合併症の発症・進展を抑えることを明らかにした、United Kingdom Prospective Diabetes Study では、新規に糖尿病と診断された 25-65 歳の患者を対象とし、インスリン、スルホニル尿素薬（以下、SU 薬）、従来療法群（食事療法）に割り付けられ、目標の血糖コントロールを達成できなかった場合に、単剤療法で最大用量まで増量し、その後、併用療法とするプロトコールが設定されている。UKOPDS45 では、目標血糖値を達成できたのは、3 年後で 55%未満、9 年後にいたっては 25%未満であり、治療開始から 3 年後には約半数、9 年後には約 75%が複数の血糖降下薬による治療が必要であったことを報告している<sup>6</sup>。メトホルミンもしくはシタグリプチンを単剤で開始した患者を対象とした単剤治療の継続を検討した我々の検討においても、薬剤の開始から約 1 年で 25%、2 年で約半数で、複数の薬剤が開始されていることが明らかになっている<sup>7</sup>。つまり、良好な血糖コントロールを目指し、異なる作用機序の血糖降下薬を併用する選択肢が増えた半面、ポリファーマシーの一因となっていることが推測できる。糖尿病患者において汎用される Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬（以下、DPP-4 阻害薬）や Glucagon-like peptid-1 受容体作動薬（以下、GLP-1 受容体作動薬）は他の血糖降下薬に比べ薬価が高く、インスリンが導入されれば自己負担額はさらに増加する。「糖尿病予防のための戦略研究」の課題 2（J-DOIT2）では、通常支援

群の治療中断の理由に医療費が経済的に負担であり、治療継続の妨げとなる一因となっていることが報告されている<sup>8,9,10</sup>。さらに併存疾患に対する様々な薬剤が開始され、継続して使用する薬剤が増えることで、患者が負担する医療費が増加していることが容易に推測できるため、新規に薬剤を開始する際は、治療においての必要性のみならず、患者個々の生活に適しているかを十分に勘案し、さらに薬剤の継続を行っていく際に、必要性について常に評価を行うことは、2型糖尿病患者の治療継続を支援するために非常に大切な取り組みであると考えらる。

2型糖尿病患者は若年での発症が増加し、さらに高齢者糖尿病の割合も増加している。高齢者となり、糖尿病罹病歴が長くなれば血糖降下薬の併用療法や、合併症の増加による治療薬の併用も増加していることが推測され、これらが75歳以上の糖尿病患者群におけるポリファーマシー発生のORを上昇させた原因と考えることができる。高齢者2型糖尿病患者においては、Hemoglobin A1c（以下、HbA1c）が8.0%以上で認知機能の低下、認知症、転倒のリスクが上昇することが報告されており<sup>11</sup>、血糖降下薬による低血糖リスクも相まって、ポリファーマシーによる転倒などの有害事象のリスクがより高くなることも推測できる。有害事象により入院加療となれば患者の健康上の問題に加

え、医療費の増大による患者負担の増加や、さらに多剤処方に起因する持参薬管理の複雑化・処方過誤や服薬過誤などが医療管理上の問題になると考えられる。つまり、高齢者 2 型糖尿病患者において、ポリファーマシーを避ける予防的な取り組みと、ポリファーマシーとなった際には、適正な医療管理が可能か否かを的確に判断するために、より注意深い患者状態や周辺環境の観察や評価が必要になると考える。

糖尿病腎症の有病率は糖尿病罹病歴とともに増加し、発症後 10 年から 15 年で顕性腎症まで進展する。さらに半数以上の症例で 10 年以内に末期腎不全に陥ると考えられている<sup>12</sup>。糖尿病腎症の進展予防には、厳格な血糖と血圧の管理に加え、脂質管理も重要であり、降圧作用と腎保護作用を期待し ACE-I・ARB や血糖管理に複数の血糖降下薬、脂質管理にもスタチンなどの薬剤が投与されることになる。また、糖尿病腎症の進展とともに、末梢神経障害や網膜症、さらに大血管障害や自律神経障害が併存することは多いと考えられるため、それらに対する薬物治療によりポリファーマシーに陥るリスクが上昇することが推測される。本研究における使用薬剤の割合でも、降圧薬である ACE-I・ARB や、脂質代謝異常治療薬であるスタチン・フィブラートが、糖尿病患者群では 65 歳>のカテゴリーにおいても、すでに 50%程度の患者に投与されており、い

れの年代においても高い割合で投与されていた。このように、2型糖尿病発症の基礎となる疾患である高血圧や高脂血症、または、糖尿病腎症の進展予防に対しての治療薬がポリファーマシーに陥るリスクを上昇させている可能性が考えられる。年齢のカテゴリー別にみた2型糖尿病患者既往の有無によるポリファーマシーのORが、65歳>で3.37であったが、65歳-75歳>で2.88、75歳≤で2.49と、高齢になるほど低くなる傾向にあった。理由として、非2型糖尿病患者群におけるポリファーマシー率は75歳以上で50%を超えており、図4に示す通り、非2型糖尿病患者群においても多くの薬剤における使用率が増加していることから、非2型糖尿病患者群におけるポリファーマシー発生のリスクが上昇しているためと考えることができる。

#### 1.1.5 小括

新規に薬剤が開始された後も、薬剤による治療効果に加え、生活習慣の改善等で治療目標が達成されれば、減薬もしくは休薬が可能になると考えられる。しかしながら、70歳以上の糖尿病患者約21万1,000人のデータを用いて、海外で行われたコホート研究では、減薬や休薬される患者の割合は、HbA1c値が6.0%未満の低血糖リスクをもつ患者で27%、血圧値が120/65 mm Hg未満の患者では19%に過ぎないことが報告さ

れている<sup>13</sup>。日本における高齢者糖尿病の血糖コントロール目標は、年齢、認知機能、身体機能（基本的 ADL や手段的 ADL）、併発疾患、重症低血糖のリスク、余命などを考慮して個別に設定すること、重症低血糖が危惧される場合は、目標下限値を設定し、より安全な治療を行うこと、高齢者ではこれらの目標値や目標下限値を参考にしながらも、患者中心の個別性を重視した治療を行う観点から、目標値を下回る設定や上回る設定を柔軟に行うこと、とされている<sup>11</sup>。降圧目標においても、高齢者では弾力的な目標設定がなされている。本研究において糖尿病患者群、非糖尿病患者群のいずれにおいても、特に高齢になるほど、降圧剤や高脂血症治療薬は高い頻度で投与されていた。これらの薬剤が、上記のように患者ごとの目標設定を行い、繰り返し評価を行い、患者状態によっては減薬や休薬が行われていると推測するが、本邦における大規模な調査は行われていないため、詳細は不明である。実臨床においては定期的な検査がおこなわれずに、薬剤が継続投与されていることも散見されるため、薬剤師が患者個々の検査結果を評価し病態を鑑みたうえで、処方の方へ積極的に介入し、減薬や休薬となることは、疾患のアウトカム達成や患者の QOL の向上に非常に有意義であると考えられる。一方で、2 型糖尿病の複雑な病態を考慮すると、対症療法の薬剤と比べて、薬剤師による中止の提案を躊躇することがあるのも現状であると考えられる。このような場合、糖尿

病チームとして情報を共有し、薬剤継続の可否について主治医を中心とした多職種カンファレンス等において検討を行うといった、アプローチ方法の確立も考慮すべきであると考えられる。また、一般的に対症療法として使用されることの多い睡眠薬や下剤は、糖尿病患者群、非糖尿病患者群ともに同程度の割合で使用されていたため、まずはこれらの薬剤について継続の必要性について検討し、処方適正化を行うことが、多くの患者において、ポリファーマシー解消の第一歩として有効であると推測する。

本研究は、単施設における検討であるため、入院患者の特徴に偏りがあることも推測される。より一般化したポリファーマシー発生のリスク因子を検索するため、多施設共同研究を実施し、さらなる検討を行う必要がある。さらに、薬剤管理指導業務や病棟薬剤業務実施加算の算定など、薬剤師による薬物療法の質への介入による、ポリファーマシー発生に対しての影響についても検討を行っていく必要があると考える。



## 1-2 2 糖尿病患者におけるポリファーマシーに影響する因子の検討

### 1.2.1 目的

糖尿病 3 大合併症や大血管障害の発症進展を防ぐことを目的とした糖尿病治療の目的は、QOL の維持、健康寿命を延長させることにある。しかしながら、ポリファーマシーによる有害事象や経済的な負担の増加をきたせば、この目的は果たせなくなる。ガイドラインに沿って開始された薬剤であっても、漫然と投与を継続することなく、各々の患者の状態や社会環境などの背景因子を考慮して、繰り返し必要性を評価し、患者個々に最も適した薬剤を選択必要がある。ポリファーマシーはすべてが問題のあるものではなく、複雑な病態や多併存疾患に対して、薬剤使用が適切に評価され、処方が最良のエビデンスに沿っており、それらが患者の意思にかなっていて、生活スタイルにフィットしている場合は、適切なポリファーマシーであると考えられている<sup>14</sup>。糖尿病医療に携わる様々な職種がチームとしてそれぞれの専門性を活かし、患者の病態や社会背景を考慮した糖尿病の個別化医療をおこない、問題のあるポリファーマシーを適正化することが、患者の QOL を維持し、糖尿病治療の目的達成に必要であると考えられる。

2 型糖尿病患者におけるポリファーマシー解消への取り組みは重要な課題といえるが、

患者背景や使用している薬剤などの因子とポリファーマシーの関連性については不明である。効率的かつ均一化された取り組みを実現するために、2 型糖尿病患者の患者背景と使用薬剤から、ポリファーマシーに影響を与える因子について検討を行った。

### 1.2.2 方法

#### 対象患者

2014 年 1 月から 2016 年 1 月において、東京都済生会中央病院に入院し診療が行われた患者のうち、入院時点で内服を行っている薬剤の内容を、薬剤師により確認できた 20 歳以上で、2 型糖尿病の既往を有する患者を対象とした。研究期間内に複数回入院した患者は、期間内で 1 回目の入院におけるデータを対象とした。

#### 調査内容

調査項目は患者情報として性別、年齢、身長、体重、入院時の服用薬剤数、BMI、HbA1c、eGFR、入院時点の内服薬の 9 項目を診療録からレトロスペクティブに調査した。ポリファーマシーは薬剤総合評価調整加算の算定基準を参照し、入院時に内服していた薬剤が 6 剤以上と定義した。対象薬剤群ごとの使用率は、日本老年医学会発

刊の高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015<sup>15</sup>に記載されている「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に該当する薬剤を参考とし、糖尿病患者において使用率の多いことが推測される以下の薬剤群とした。

## 対象薬剤群

調査対象とした薬剤群は、DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬、ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、Sodium-glucose cotransporter2 阻害薬（以下、SGLT2 阻害薬）、 $\alpha\beta$  受容体遮断薬、 $\beta$  受容体遮断薬、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、 $\alpha$  遮断薬、アスピリン、ACE-I・ARB、インスリン、Ca 拮抗薬、ジギタリス、スタチン・フィbrate、ステロイド、チアゾリジン薬、テオフィリン、ビグアナイド薬、PPI、ベンゾジアゼピン系睡眠薬（以下、BZP）・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬（以下、非 BZP）、ワルファリン、下剤、過活動膀胱治療薬、抗血小板薬、三環系抗うつ薬、制吐薬、定型・非定型抗精神病薬、排尿障害治療薬、配合剤、非ステロイド抗炎症薬（以下、NSAIDs）、利尿薬、SU 薬・速効型インスリン分泌促進薬とした。

## 統計解析

患者背景は測定値を平均値±標準偏差で表した。各種検査値の比較は対応のない t 検定 (non paired t-test) を用いて検定を行った。名義変数の比較は  $\chi^2$  検定を用いた。ポリファーマシー発生に影響を与える関連因子を調査するために、ロジスティック回帰分析を用いて検討を行った。ポリファーマシーの有無を目的変数、性別、年齢、BMI, eGFR, HbA1c, 対象薬剤群の使用の有無を説明変数とした単変量解析を行い、得られた結果から  $P < 0.2$  の因子を抽出し、多変量解析を用いて OR を算出した。統計処理は Stata (version 10; Stata Corp, College Station, TX, USA) を使用し、統計的には 5%未満を有意差ありと判定した。

## 倫理審査

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、本研究内容は、東京都済生会中央病院倫理審査委員会の承認を得て行った。(承認年月日:2016年3月1日, 管理番号:臨 27-51)

### 1.2.3 結果

#### 対象患者

患者背景を表 5 に示す。対象患者は 2,648 人、年齢は  $70.1 \pm 12.6$  歳で、およそ 70% が 65 歳以上の高齢者であった。入院時の薬剤数は  $7.4 \pm 3.9$  剤で、ポリファーマシーであった患者は 64.6% であった。HbA1c は  $7.2 \pm 1.4$  % で、49.2% が 7% 未満を達成していた。eGFR は  $57.4 \pm 24.4$  mL/分/1.73 m<sup>2</sup> で、50.5% の患者において eGFR が 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満であった。ポリファーマシーありはポリファーマシーなしと比較して、年齢が有意に高く (ポリファーマシーあり vs. ポリファーマシーなし:  $72.1 \pm 11.7$  vs.  $66.3 \pm 13.3$ ,  $P < 0.001$ ), eGFR が有意に低かった (ポリファーマシーあり vs. ポリファーマシーなし:  $52.9 \pm 25.0$  vs.  $65.7 \pm 20.8$ ,  $P < 0.001$ )。)

表 5, 患者背景

	全患者(n=2,648)		ポリファーマシーあり (n=1,711)		ポリファーマシーなし (n=937)		p value
	Mean ±S.D	n(%)	Mean ±S.D	n(%)	Mean ±S.D	n(%)	
性別 n.(%)							
男性		1,827 (69.0)		1,162 (67.9)		665 (71.0)	0.104
女性		821 (31.0)		549 (32.1)		272 (29.0)	
年齢 (years)	70.1 ±12.6		72.1 ±11.7		66.6 ±13.3		<0.001
20<<65		773 (29.2)		411 (24.0)		362 (38.6)	
65<<75		771 (29.1)		474 (27.7)		297 (31.7)	
75≤		1,104 (41.7)		826 (48.3)		278 (29.7)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.0 ±4.9		23.9 ±4.5		24.2 ±4.3		0.086
25>		1601 (60.5)		1,026 (60.0)		575 (61.4)	
25≤		1047 (39.5)		685 (40.0)		362 (29.7)	
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	57.4 ±24.4		52.9 ±25.0		65.7 ±20.8		<0.001
90≤		164 (6.2)		72 (4.2)		92 (9.8)	
60<<90		1,148 (43.4)		623 (36.4)		525 (56.0)	
30<<60		972 (36.7)		713 (41.7)		259 (27.6)	
15<<30		172 (6.5)		134 (7.8)		38 (4.1)	
15>		192 (7.3)		169 (9.9)		23 (2.5)	
HbA1c (%)	7.2 ±1.4		7.3 ±1.5		7.2 ±1.3		0.203
7.0>		1303 (49.2)		844 (49.3)		459 (49.0)	
7.0<<8.0		742 (28.0)		470 (27.5)		272 (29.0)	
8.0≤		603 (22.8)		397 (23.2)		206 (22.0)	
入院時薬剤数 (剤)	7.4 ±3.9		9.5 ±3.2		3.5 ±1.4		<0.001
ポリファーマシー率 n.(%)		1,711 (64.6)					

BMI:Body mass index, eGFR:estimated glomerular filtration rate, HbA1c:Hemoglobin A1c, ポリファーマシー:内服薬剤が 6 剤以上と定義

## 使用薬剤数の分布

使用薬剤数の分布を図 5 に示す。使用薬剤数は 7 剤だった患者の割合が最も多く 10.9%で、次いで 6 剤が 10.6%、8 剤が 9.8%だった。最も多い使用薬剤数は、1 名の患者が 28 剤を使用していた。

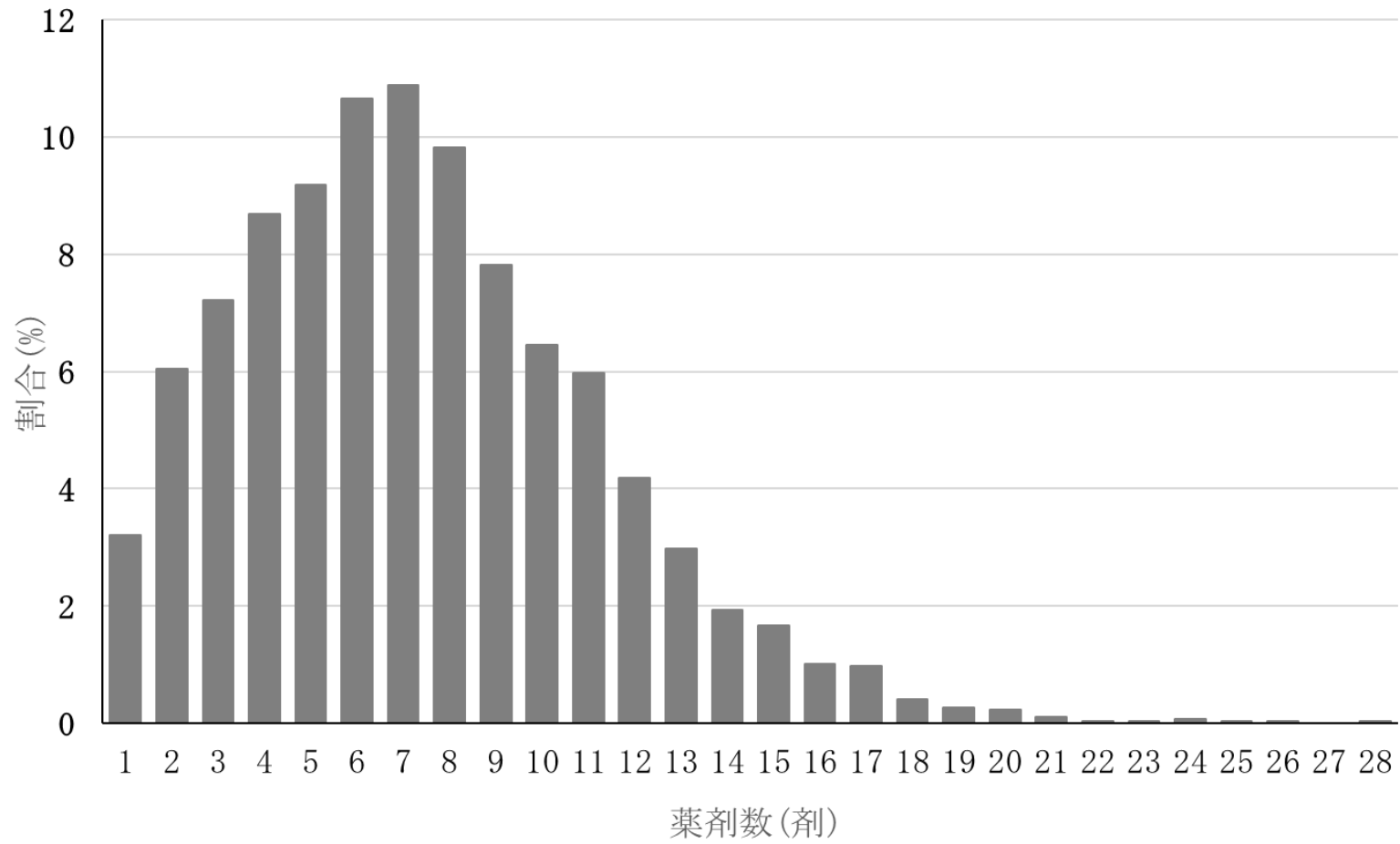


図 5, 使用薬剤数の分布



## 対象薬剤群の使用率

対象薬剤群の使用率で 10% 以上のものを図 6 a, 10% 以下のものを図 6 b に示す.

最も多くの患者において投与されていたのは, 降圧作用とともに臓器保護作用を有する, ACE-I・ARB で, 56% の患者に投与されていた. 次いで降圧剤である Ca 拮抗薬が 54%, 高脂血症治療薬であるスタチン・フィブラートが 48% の患者に投与されていた. DPP-4 阻害薬は 43% と血糖降下薬のなかでは最も多く投与されていた. SGLT2 阻害薬は血糖降下薬の中で最も使用率が低く, 0.7% であった. 患者の訴えに伴い投与されることのできる薬剤のうち, もっとも多く投与されていたのは BZP・非 BZP が 23% であり, 下剤は 18.5%, NSAIDs で 7.2% と, 高血圧治療薬や高脂血症治療薬と比べて, 使用頻度は低い傾向にあった.

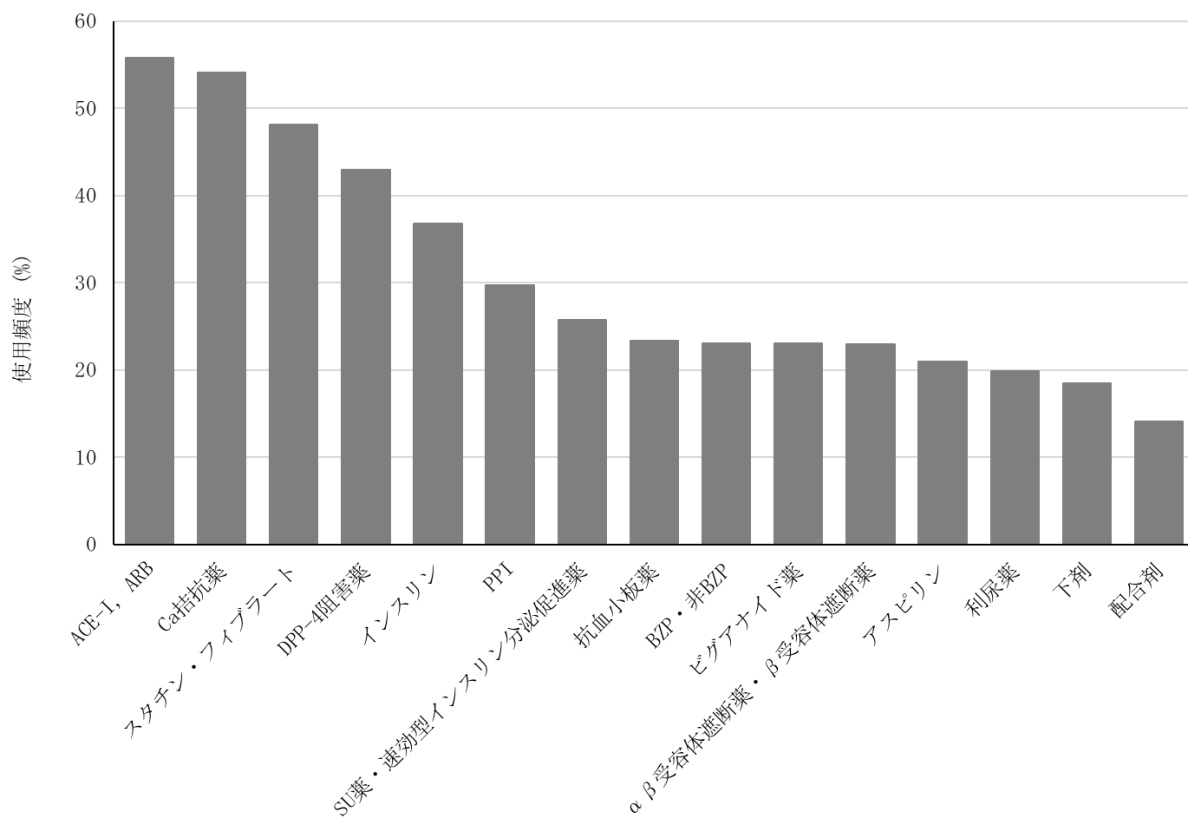


図 6a, 対象薬剤群の使用率(10%以上)

ACE-I:アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB:アンジオテンシンII受容体拮抗薬,  
DPP-4 阻害薬:Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬, PPI:プロトンポンプ受容体阻害薬, SU  
薬: スルホニル尿素薬, BZP・非 BZP:ベンゾジアゼピン系睡眠薬・非ベンゾジアゼピン系  
睡眠薬

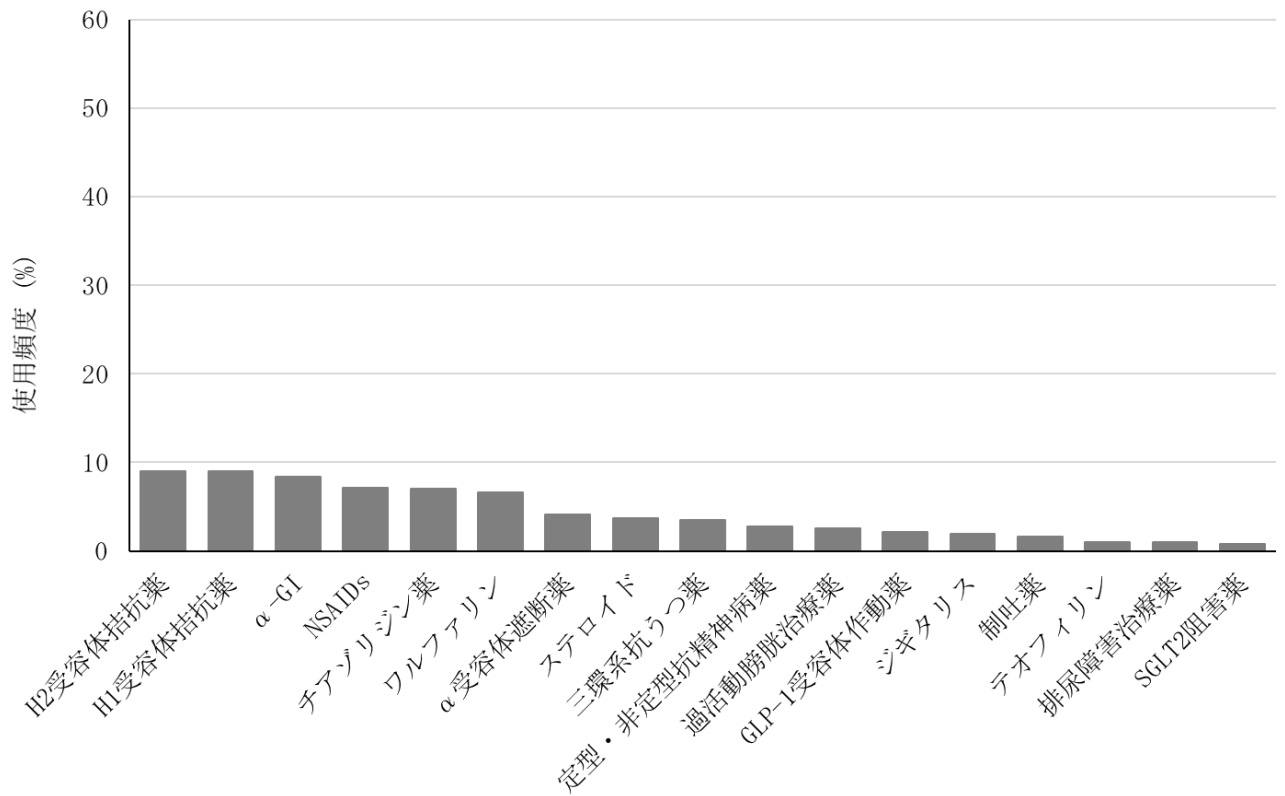


図 6b, 対象薬剤群の使用率(10%未満)

H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬:ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬, H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬:ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬, ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬, α-GI:α グルコシダーゼ阻害薬, NSAIDs:非ステロイド抗炎症薬, GLP-1 受容体作動薬:Glucagon-like peptid-1 受容体作動薬, SGLT2 阻害薬:Sodium-glucose cotransporter2 阻害薬

## 2 型糖尿病患者におけるポリファーマシーに影響を与える因子

2 型糖尿病患者の患者背景において、ロジスティック回帰分析を用いた単変量解析にて抽出された性別、年齢、eGFR に対して多変量解析を行ったところ、65 歳-75 歳>、75 歳≤、eGFR30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>-60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>>、15 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>-30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>>、15 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>>がポリファーマシーに影響する因子として同定された (表 6)。

表 6, 2 型糖尿病患者におけるポリファーマシーに影響を与える因子

		多変量解析	
		OR (95% CI)	P value
男性		Reference	-
女性		1.06 (0.88-1.27)	0.563
年齢 (歳)			
	65>	Reference	-
	65-<75	1.31 (1.06-1.62)	0.013
	75≤	2.15 (1.74-2.67)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
	25>	-	-
	25≤	-	-
eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )			
	90≤	Reference	-
	60-<90	1.37 (0.98-1.92)	0.063
	30-<60	2.80 (1.97-3.98)	<0.001
	15-<30	4.87 (2.92-8.11)	<0.001
	15>	10.8 (6.18-19.0)	<0.001

BMI:Body mass index, eGFR:estimated glomerular filtration rate, HbA1c:

Hemoglobin A1c, ポリファーマシー:内服薬剤が 6 剤以上と定義

## ポリファーマシー発生と調査対象薬剤群の関連

ポリファーマシーの有無における調査対象とした薬剤群との関連について、ロジスティック回帰分析を用いた単変量解析において有意な値を示さなかった SGLT2 阻害薬を除く薬剤に対して、多変量解析を行った結果を OR の高い順に表 7 に示す。ポリファーマシーを抑制する因子として明らかになったのは配合剤 (OR 0.33; 95%CI, 0.23-0.48) のみであった。使用頻度の多かった ACE-I・ARB (OR 3.20; 95%CI, 2.45-4.18), Ca 拮抗薬 (OR 4.41; 95%CI, 3.39-5.76), スタチン・フィブラート (OR 3.37; 95%CI, 2.60-4.37) は対象となった薬剤群のなかで、比較的 OR が低い傾向にあった。一方で、患者の症状に伴い投与されることの多い薬剤は、制吐薬 (OR 19.6; 95%CI, 8.71-44.6), NSAID (OR 12.0; 95%CI, 6.31-22.8), BZP・非 BZP (OR 6.42; 95%CI, 4.47-9.24) であり、対象となった薬剤群のなかで、比較的 OR が高い傾向にあった。

表 7, ポリファーマシーに影響する薬剤群の因子

薬剤群	多変量解析		薬剤群	多変量解析	
	OR (95% CI)	P value		OR (95% CI)	P value
ワルファリン	19.7 (8.71-44.6)	<0.001	チアゾリジン薬	4.10 (2.43-6.89)	<0.001
制吐薬	19.6 (3.61-106.9)	0.001	抗精神病薬	4.01 (1.74-9.26)	<0.001
排尿障害治療薬	13.9 (2.70-71.3)	0.002	アスピリン	3.84 (2.67-5.54)	<0.001
NSAIDs	12.0 (6.31-22.8)	<0.001	スタチン・フィブラート	3.37 (2.60-4.37)	<0.001
過活動膀胱治療薬	10.8 (3.38-34.6)	<0.001	$\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬	3.36 (2.06-5.49)	<0.001
GLP-1受容体作動薬	8.33 (3.29-21.1)	<0.001	H <sub>1</sub> 受容体遮断薬	3.36 (2.06-5.49)	<0.001
ステロイド	7.27 (3.35-15.8)	<0.001	ACE阻害薬, ARB-I	3.20 (2.45-4.18)	<0.001
BZP・非BZP	6.42 (4.47-9.24)	<0.001	DPP-4阻害薬	3.09 (2.35-4.07)	<0.001
利尿薬	6.04 (3.95-9.23)	<0.001	ビグアナイド薬	2.64 (1.93-3.61)	<0.001
$\alpha$ 受容体遮断薬	5.97 (2.02-17.7)	<0.001	SU薬・速効型インスリン分泌促進薬	2.48 (1.89-3.26)	<0.001
プロトンポンプ阻害薬	5.65 (4.05-7.88)	<0.001	三環系抗うつ薬	2.41 (0.96-6.02)	0.061
下剤	5.56 (3.75-8.24)	<0.001	インスリン	2.30 (1.89-2.80)	<0.001
テオフィリン	5.45 (1.26-23.5)	0.023	$\alpha$ $\beta$ 受容体遮断薬・ $\beta$ 受容体遮断薬	2.22 (1.42-3.46)	<0.001
H <sub>2</sub> 受容体遮断薬	4.90 (2.92-8.23)	<0.001	ジギタリス	1.90 (0.57-6.31)	0.294
抗血小板薬	4.73 (3.32-6.75)	<0.001	配合剤	0.33 (0.23-0.48)	<0.001
カルシウム拮抗薬	4.41 (3.39-5.76)	<0.001			

NSAIDs:非ステロイド抗炎症薬, GLP-1 受容体作動薬:Glucagon-like peptid-1 受容体作動薬, BZP・非 BZP:ベンゾジアゼピン系睡眠薬・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬, H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬:ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬, H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬:ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬, ACE-I:アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB:アンジオテンシンII受容体拮抗薬, DPP-4 阻害薬:Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬, SU 薬: スルホニル尿素薬

#### 1.2.4 考察

本検討では、糖尿病患者における患者背景および投与されていた薬剤群より、ポリファーマシーに影響を与える因子について検討を行った。本研究における対象となった2,648例は、平均年齢が70.1±12.6歳で入院時に投与されていた薬剤は7.4±3.9剤であった。レセプト調査<sup>16</sup>では70歳で平均6種類以上服用していたことが報告されており、既報と概ね同程度であった。

投与されていた薬剤群の内訳をみると、降圧剤であるACE-I, ARBやCa拮抗薬の使用頻度が高いことがわかった。国内外の疫学研究から、非2型糖尿病患者と比べて、2型糖尿病患者は高血圧を合併する頻度が高いことが報告されている<sup>17,18,19</sup>。日本の一般住民を対象としたコホート研究<sup>20</sup>では、追跡開始時の血圧が高いほど、大血管死の絶対リスクが増加することが報告されており、日本人コホートを含む環太平洋の39万人を解析したメタアナリシスでは、2型糖尿病患者における収縮期血圧の値が10 mmHg上昇するに従い、大血管死亡は18%増加することが報告<sup>21</sup>されている。さらに、2型糖尿病患者における高血圧は糖尿病腎症、糖尿病網膜症、糖尿病神経障害などの最小血管障害のリスクファクターであることが報告されている<sup>22,23</sup>ことから、2型糖尿病患者



における血圧管理は、細小血管・大血管合併症進展の予防の観点からも重要である。降圧目標を達成するために、減塩や運動などの生活習慣の改善と同時に薬物療法がおこなわれるが、2型糖尿病患者における降圧薬としては、臓器保護作用やインスリン抵抗性改善作用を有する ACE-I・ARB が第一選択薬として推奨されている<sup>24,25</sup>。さらに、降圧目標が達成されない場合、降圧薬の併用療法における選択肢は、Ca拮抗薬や利尿薬が心血管イベント抑制や蛋白尿減少効果の観点から推奨されている<sup>26</sup>ことから、降圧効果や臓器保護作用を鑑みた薬剤の選択により、本研究においても ACE-I・ARB や Ca拮抗薬が多くの患者に投与されていたものと考えられる。

次いで多く投与されていた薬剤は、脂質異常症治療薬であるスタチン・フィブラートであった。脂質異常症である高 LDL コレステロール血症は冠動脈疾患の強いリスクファクターであることが、大規模臨床研究から明らかとなっている<sup>27</sup>。脂質異常症は治療介入によりその改善と、合併症の抑制、予後の改善が期待できるため<sup>28</sup>、高血圧治療と同様に生活習慣の改善とともに、スタチンやフィブラートなどの高脂血症治療薬の投与が検討されることになる。本研究において約半数の患者に投与されているが、この割合が十分なものか否かは脂質に関する検査値を調査項目の対象とせず、詳細な検討に至ら

なかったが、スタチン・フィブレートによる脂質低下作用とともに、肝障害などの有害事象が起きていないことを確認し、重大な有害事象である横紋筋融解症の発症を防ぐ取り組みは非常に重要であり、多くの糖尿病患者に対して、スタチン・フィブレートの継続投与の必要性について定期的に判断していく取り組みが求められると考える。

血糖降下薬では DPP-4 阻害薬の使用頻度が最も多くの患者に投与されていることが明らかになった。レセプト・健診データを用いた 2 型糖尿病患者に対する 10 年間の処方推移に関する研究では、2009 年にシタグリプチンが承認・販売されて以降、2015 年における DPP-4 阻害薬の処方頻度は 50% に迫っていることが報告<sup>29</sup>されており、本研究においてもほぼ同程度の処方頻度であった。DPP-4 阻害薬は単剤での低血糖リスクや、その他の副作用リスクが低く、高齢者にも比較的使いやすい特徴を有することから、本研究においては対象患者が比較的高齢であり、DPP-4 阻害薬の投与が多く見受けられたものと考ええる。

次に不眠や痛みなど、諸症状に対して投与される薬剤群の使用頻度について着目した。最も多く使われていた薬剤群は、一般的に不眠や抗不安薬として使われることの多い、BZP・非 BZP であった。2 型糖尿病患者では、HbA1c が悪化すると、深睡眠の程度

を示すレム睡眠潜時が短縮し、徐波睡眠を十分にとれなくなることが報告されている<sup>30</sup>。

また外来通院中の2型糖尿病患者に睡眠障害について調査を行った研究では、約53%の患者が不眠を訴えていることが明らかになっている<sup>31</sup>。さらに、糖尿病の血糖コントロール悪化で睡眠の質の劣化を伴う睡眠障害が引き起こされること、また睡眠障害が早朝高血圧を起こすことで糖尿病の心血管障害の原因となることが報告<sup>30</sup>されている。

本研究の対象患者には高齢者が多く含まれるため、睡眠の質を評価し薬剤の継続の可否を検討し、不適切な投与を中止することで、ふらつき等の有害事象のマネジメントが可能となり、さらにポリファーマシーの改善にもつながると考えられる。糖尿病自律神経障害が出現すると、自律神経の関与する全身臓器の機能異常をおこすため、便秘異常、膀胱機能障害などを引き起こす。また、高齢者における老年症候群では体の痛みやめまいなど多彩な症状を示す<sup>32</sup>。本研究において下剤の使用頻度は多い傾向であったが、NSAIDs、排尿障害治療薬はいずれも使用頻度は10%を下回っていた。使用頻度が低い理由は、疼痛や排尿障害を訴える患者が少なかったのか、もしくは適切に評価されずに薬剤が投与されずにいるのか、本研究においては詳細に検討するにいたらなかった。

さらに、患者背景にみたポリファーマシーに影響を与える因子の検討を行い、高齢、腎機能が低下するほどポリファーマシーの OR が上昇することが明らかになった。加齢により一疾患当たりの処方薬剤数はそれほど変化しないが、高齢者は高血圧や高脂血症などの慢性疾患と、体の痛みやめまいなどの老年症候群が重積し、多病であることが原因でポリファーマシーになりやすいと考えられる。本研究においても 75 歳以上ではポリファーマシーの OR が 2.15 を示し、高齢者はポリファーマシーのリスクが高い現状が明らかとなった。高齢者は薬物動態の加齢変化に基づく薬物感受性の増大<sup>33</sup>が、有害事象を引き起こしやすいため、不適切な処方の削減への取り組みが重要であると考えられる。さらに、腎障害が進展するほど、ポリファーマシーの OR は上昇した。糖尿病腎症において、進行抑制に血圧・脂質コントロールは重要であり<sup>34,35,36</sup>。また腎症患者では、糖尿病腎症の進行により貧血が出現すること、網膜症、足病変の合併頻度が高いことが知られており<sup>37</sup>、心血管疾患のリスクファクターであることも明らかになっている<sup>38</sup>。つまり、糖尿病腎症が進行するにつれ、慢性疾患は増加し、末梢・自律神経障害などによる諸症状に対して、薬剤の使用頻度も増加することが推測され、ポリファーマシーの OR が増加する傾向にあることが考えられる。

糖尿病腎症の進行は比較的早く、腎機能が低下すれば、腎排泄の薬剤の投与量調節を必要とする。また、NSAIDs などの腎血流量に影響する薬剤は中止もしくは減量の判断が必要となることから、ポリファーマシーを有する糖尿病腎症患者において、薬物療法による有害事象を防ぐために、積極的かつ細やかな介入が必要になると考えられる。

続いて、薬剤群ごとに、ポリファーマシーに与える影響について検討した。SGLT2 阻害薬は調査対象とした薬剤の中では最も使用頻度が低く、症例数が少ないため単変量解析で有意な値を示さなかった。多変量解析で OR が 1 を下回ったのは、配合剤のみであった。配合剤は ARB と Ca 拮抗薬の組み合わせや、経口血糖降下薬の組み合わせなど、様々な組み合わせの使用が可能である。アドヒアランスの向上が望めるなど様々なメリットが考えられ、配合剤と各成分を 2 剤として服用した場合を比較した研究では、合剤により 26% のアドヒアランス改善が認められることが報告<sup>39</sup>されている。本研究では、配合剤の OR が 1 を下回っており、ポリファーマシーのリスクを減少させることが明らかになったことから、ポリファーマシーの削減や、服薬アドヒアランスの低下を防ぐなどの目的で、配合剤を積極的に使用することは非常に有効的であるといえる。一方で、OR が 10 を超

えた薬剤群は、ワルファリン、制吐薬、前立腺肥大治療薬、NSAIDs、過活動膀胱治療薬で、ワルファリンを除く薬剤群は、患者の症状に基づいて投与されることが多い、対症療法治療薬であった。これらの薬剤の使用頻度はいずれも10%以下であり、調査対象とした薬剤の中では使用頻度の低い薬剤群であった。使用頻度の高かった薬剤のポリファーマシーのORに着目すると、ACE-I・ARB、Ca拮抗薬、スタチン・フィブラート、DPP-4阻害薬のいずれも、薬剤群のORの中央値よりも低い数字を示した。つまり、今回対象となった糖尿病患者において、血糖降下薬の他に有病率の高い高血圧や高脂血症に対する降圧薬や高脂血症治療薬により、多くの患者がポリファーマシーと定義される6剤に近い薬剤を投与されており、さらに患者の訴えに合わせた対症療法治療薬が追加で投与され、それが継続されることによりポリファーマシーが引き起こされているものと推測される。また、ワルファリンで高いORを示したことは、比較的高齢において発症する疾患群に使用される薬剤であることが推測されるため、対症療法治療薬と同様に、すでに6剤近く薬剤が投与されている状態に、追加投与されることが多いためと推測する。慢性疾患に使用される薬剤について、継続の可否については大血管疾患の予防効果等の、メリットが明らかになるのに長期間かかるため、薬剤の継続の可否は処方医の判断によるところが大きい。一方で対症療法治療薬は、入院中の薬剤師による関わりの中

で、患者状態を確認し患者本人や医療チームの中でコミュニケーションを行い、継続の必要性について判断することが可能であることが多いと考える。

2016年に薬剤総合評価調整加算が新設されたことにより、ポリファーマシー解消に向けた取り組みが散見されるようになった。しかしながら、ポリファーマシーに陥った2型糖尿病患者は、複雑な病態を示す症例が散見されるため、介入方法に難渋することは少なくない。本研究によりポリファーマシー解消に向けて、重点的に介入すべき症例像と、対症療法治療薬の見直しを積極的に行うことやポリファーマシーの解消に対する配合剤の使用等の取り組みが有用である可能性が明らかになったことで、効果的かつ効率的な介入が可能になると考える。また、70歳以上の糖尿病患者約211,000人のデータを用いた海外で行われたコホート研究において、治療薬が中止となった症例は、HbA1c値が6.0%未満の低血糖リスクをもつ患者で27%、血圧が120/65 mm Hg未満の患者では19%に過ぎないことが報告されている<sup>40</sup>ことから、本研究では血糖降下薬、降圧薬、高脂血症治療薬によるポリファーマシーのORは比較的低い傾向にあったが、患者状態を鑑みた介入の余地はあるものと考えられる。本研究が糖尿病における疾患のアウトカム達成や治療の継続を促し、患者のQOLを向上するために、糖尿病医療に携わる医療者

がチームとしてそれぞれの専門性を活かし、病院機能や入院日数などの病院個々の特徴を踏まえたうえで、患者の病態や社会背景を考慮した糖尿病の個別化医療をおこない、短期的な展望における取り組みでは対症療法治療薬の必要性について見直しを行い、長期的な展望の取り組みでは慢性疾患治療薬の必要性について評価を行うことで、不適切なポリファーマシーを適正化する取り組みへの一助になると考える。

本研究の限界点として、単施設における検討であるため、患者層に偏りがあることも推測される。また、ポリファーマシーは、特に臨床的に必要とされる量以上に多くの薬剤が処方されている状態が問題とされるが、臨床的に必要であるか、また患者の生活背景等を鑑みて処方されているか否かについて、患者個々において考察しさらに経時的に観察する必要があるが、本研究は後ろ向きの研究であるため、検討を行うには至らなかった。今後、多施設共同研究を行い、一般化したポリファーマシー発生のリスク因子や死亡率などのアウトカムとの関連を検索すること、さらに今回の結果を用いて経時的に観察し、実際に介入を行い、その実効性についてさらなる検討を行う必要があると考える。

#### 1.2.5 小括

第1章では、2型糖尿病患者が有するポリファーマシーのリスク評価と、ポリファーマシ



一を引き起こすリスクの高い因子について検討を行った。2 型糖尿病患者であることは、一般的にポリファーマシーとなることが多い高齢者と同等のリスクを有し、特に不眠や便秘など、症状を緩和することを目的とする対症療法治療薬が、ポリファーマシーのリスクとして強く影響している現状が明らかになった。ポリファーマシーの問題点として、服薬アドヒアランスの低下や医療費の増加など QOL への影響や有害事象など多岐にわたる影響が危惧されている。2 型糖尿病の治療は長期にわたることから、ポリファーマシーに陥ることによる治療および QOL への影響は大きいものと推測される。糖尿病医療に携わる医療者は、2 型糖尿病患者においてポリファーマシーはリスクの高い事象であることを認識する必要があり、短期的な展望における取り組みでは対症療法治療薬の必要性について見直しを行い、長期的な展望の取り組みでは慢性疾患治療薬の必要性について評価を行うことで、不適切なポリファーマシーを適正化する取り組みを行う必要があると考える。

## 第 2 章 2 型糖尿病患者のポリファーマシー削減に向けた薬剤師による介入

### 効果の検討

#### 2.1 目的

2 型糖尿病とその合併症（高血糖，細小血管合併症，疼痛，不眠症，その他の症状など）の管理に使用される薬剤は，対象とする合併症や症状の改善につながる可能性がある一方で，継続の必要性についての確に評価が行われないことにより，不要な薬を追加することにつながる可能性もある<sup>41</sup>．実臨床において，治療上不必要な薬剤が継続されることにより，ポリファーマシーに強く寄与し，その結果，有害事象，薬物相互作用の増加，および服薬アドヒアランス不良のリスクが高まることが報告されている<sup>42-48</sup>．第 1 章で我々は，2 型糖尿病患者におけるポリファーマシーに影響する薬剤群について調査を行った．その結果，痛みや不眠症などの患者の症状や訴えに対して投与される対症療法治療薬は，ポリファーマシーに強く影響することを明らかにした<sup>49</sup>．ポリファーマシーの削減を進めることは患者が被る不利益を防ぐのみならず，本邦の医療財政を鑑みると，早急に対応すべき問題であると考えられる．一部の病院ではポリファーマシー外来やポリファーマシー対策チームを設置するなど，新たな医療資源を投入し対応を行っている

が、多くの施設ではこのような対応を実現することは難しく、ポリファーマシーの解消に向けた取り組みに難渋しているのが現状であると考えられる。

病院薬剤師は患者が入院した後、薬剤管理指導業務における服薬指導の一環として、入院患者が日常的に使用している薬剤である持参薬の内容を確認する。その後、医師や他職種と共同した上で、患者状態から持参薬のうち継続が必要な薬剤と不必要な薬剤の判別を行うことで、不適切な投薬を評価し、不必要にポリファーマシーに陥っていないかを確認する。海外ではこのような病院薬剤師による入院患者への取り組みが、ポリファーマシーの削減に効果的であることが報告されている<sup>50,51,52,53</sup>。一方で、本邦では同様の報告は稀であり、服薬指導による継続する必要がない薬剤の削減によるポリファーマシーの削減効果については明らかでない。本研究ではより多くの施設で実施可能な手法を検討すべく、研究1において調査したポリファーマシーに強く関連する因子の結果を活用した上で服薬指導を実施することで、2型糖尿病患者における使用薬剤の削減およびポリファーマシー削減に対する効果について検討を行った。

## 2.2 方法

### 対象患者

2017年11月に下北沢病院に新規入院した2型糖尿病患者を対象に検討を行った。1型糖尿病患者、18歳未満の患者、薬剤管理指導業務の一環として薬剤師による服薬指導が実施されていない患者は除外した。また、研究期間内に複数回入院した患者は、期間内で1回目の入院におけるデータを対象とした。

## 調査内容

調査項目は患者情報として性別、年齢、身長、体重、BMI、eGFR、入院時点の内服薬数と種類、入院時点の内服薬剤の薬剤費、退院時点の内服薬数と種類、退院時点の内服薬の薬剤費を診療録からレトロスペクティブに調査した。ポリファーマシーは薬剤総合評価調整加算の算定基準をもとにし、6剤以上と定義した。

## 統計解析

本研究では前後比較検定を実施した。測定値は中央値(最小値-最大値)で表した。入院時と退院時における1日あたりの薬剤数、薬剤費の比較はWilcoxon符号付順位和検定(Wilcoxon signed rank test)を行った。入院時と退院時におけるポリファーマシー率の比較は $\chi^2$ 検定を用いた。統計処理はStata (version 10; Stata Corp,

College Station, TX, USA)を使用し、統計的には5%未満を有意差ありと判定した。

## 倫理審査

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省，平成14年6月17日，平成20年12月1日一部改正)」を遵守して実施し，本研究内容は，北里研究所病院倫理審査委員会の承認を得て行った。(管理番号:17078)

## 2.3 結果

表8に対象とした患者53名の背景を示す。75.4%(40名)の患者がポリファーマシーであった。

表 8, 患者背景

		全患者(n=53)	
		Median (min-max)	n(%)
性別	n.(%)		
	男性		27 (50.9)
	女性		26 (49.1)
年齢 (years)		69 (40-92)	
	20-<65		18 (34.0)
	65-<75		16 (30.2)
	75≤		19 (35.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		21.3 (15.3-38.8)	
	25>		41 (77.4)
	25≤		12 (22.6)
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )		64.5 (3.8-299.6)	
	90≤		11 (20.8)
	60-<90		20 (37.7)
	30-<60		9 (17.0)
	15-<30		2 (3.8)
	15>		11 (20.8)
入院時薬剤数 (剤)		9 (1-17)	
ポリファーマシー率	n.(%)		40 (75.5)
入院時薬剤費 (円)		829.3 (29.7-6,221.7)	

BMI:Body mass index, eGFR:estimated glomerular filtration rate, HbA1c:

Hemoglobin A1c, ポリファーマシー:内服薬剤が6剤以上と定義

次に，入院時と退院時における薬剤数とポリファーマシー率の変化を図 7 に示す．薬剤数（入院時 vs. 退院時：9 剤 [1-17] vs. 7 剤 [1-16]， $P < 0.001$ ）およびポリファーマシー率（入院時 vs. 退院時：75.4% vs. 61.1%， $P < 0.001$ ）のいずれにおいても，入院時と比較して退院時で有意に減少を示した．

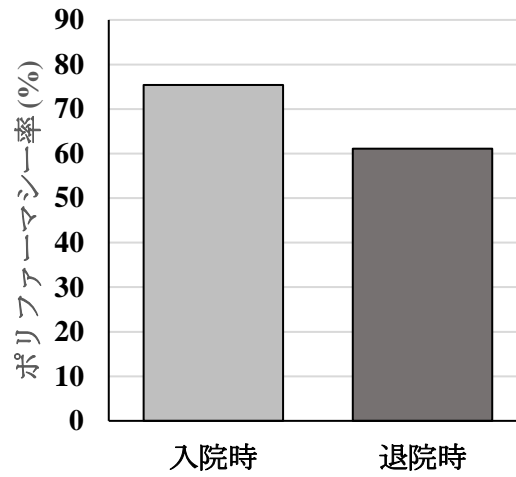
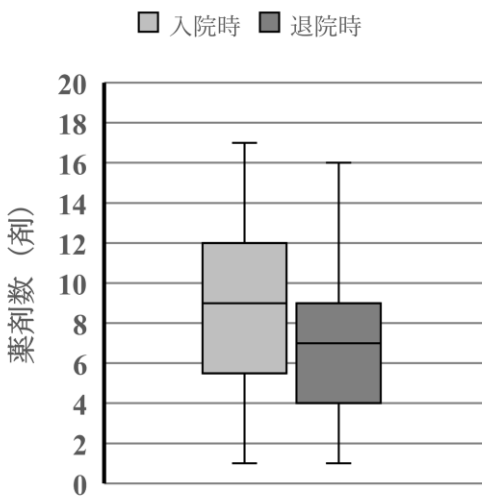


図 7, 入院時と退院時における薬剤数とポリファーマシー率の変化

薬剤数 (入院時 vs. 退院時: 9 剤 [1-17] vs. 7 剤 [1-16],  $P < 0.001$ ) およびポリファーマシー率 (入院時 vs. 退院時: 75.4% vs. 61.1%,  $P < 0.001$ ) のいずれにおいても, 入院時と比較して退院時で有意に減少を示した.



退院時における薬剤数変化の内訳と、入院・退院時における薬剤費の変化を図 8 に示す。61% (32 名) の患者が 1 剤以上の薬剤の減少を示し、28% (11 名) が増減なし、11% (6 名) の患者が薬剤数の増加を示した。6 剤以上使用している患者から 2 剤を減薬することによって算定が可能な薬剤総合評価実施加算は 47.1% の患者で算定が可能であった。退院時における薬剤費は入院時と比較して有意に減少した (入院時 vs. 退院時: 829.3 円 [29.7-6221.7] vs. 614.6 円 [30.5-2995.2],  $P < 0.001$ )。)

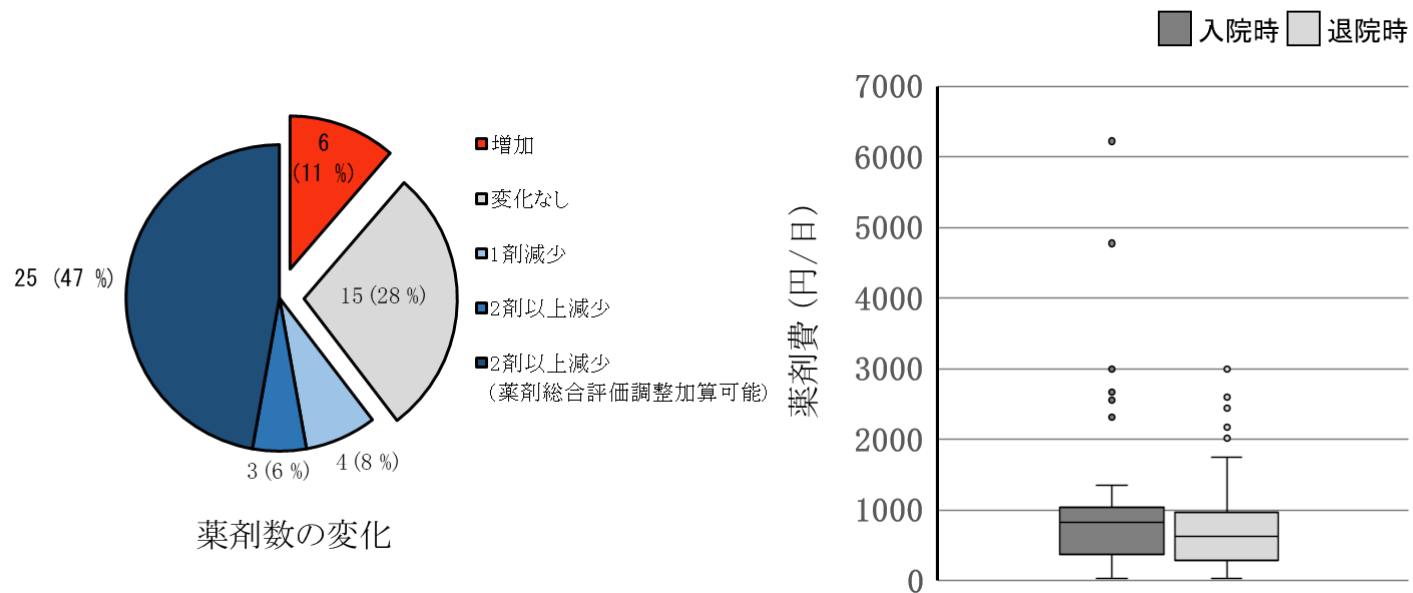


図 8, 退院時における薬剤数変化の内訳と、入院・退院時における薬剤費の変化

退院時における薬剤費は入院時と比較して有意に減少した (入院時 vs. 退院時: 829.3 円 [29.7-6221.7] vs. 614.6 円 [30.5-2995.2],  $P < 0.001$ ).

さらに、入院時と比較して退院時において使用頻度の減少が大きかった上位 10 薬剤群を図 9 に示す。アセトアミノフェンの減少率が最も大きく、次いで漢方薬、BZP・非BZP の減少率が大きかった。

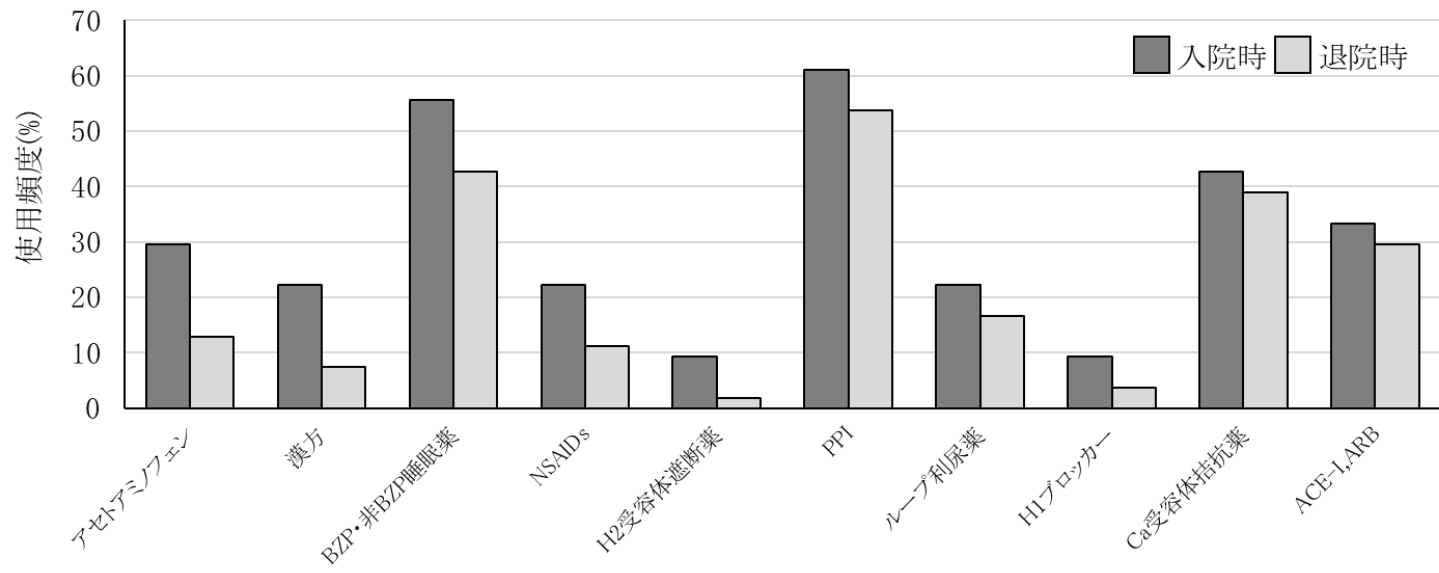


図 9, 入院時と退院時における薬剤群の使用頻度の変化

NSAIDs:非ステロイド抗炎症薬, GLP-1 受容体作動薬:Glucagon-like peptid-1 受容体作動薬, BZP・非 BZP:ベンゾジアゼピン系睡眠薬・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬, H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬:ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬, H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬:ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬, ACE-I:アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB:アンジオテンシンII受容体拮抗薬, DPP-4 阻害薬:Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬, SU 薬:スルホニル尿素薬

## 2.4 考察

本研究の結果は、既に多くの病院で行われている、薬剤師による服薬指導を活用することにより、患者ケアに多額の追加の金銭的投資を伴うことなく、ポリファーマシーの割合と1日あたりの総薬剤費を下げる事が可能であることを明らかにした。

本邦における2019年度の統計によると、年間当たりの総薬剤費は10兆円を超えていると報告されている<sup>54</sup>。したがって、不必要な投薬を避けポリファーマシーを削減することによって、薬剤費を削減する必要があるといえる。投与されている薬剤が必要か否かについて、高血糖や高血圧などの慢性疾患では、投与されている薬剤の治療効果を判断するのに年単位の時間をもって評価すべきであることから、患者が入院している間に薬剤の中止による影響について判断するのは非常に困難であるといえる。一方で、対症療法に使用される薬の効果は短期間で評価することが可能であるため、投薬を中止することによる薬剤の治療効果を入院中に評価することができる。第1章で考察した通り、対症療法に使用される薬剤は、2型糖尿病患者のポリファーマシーに強く関与しており、既報でも、対症療法に用いられる薬剤に介入することが効果的であることが報告されている<sup>55</sup>。また、本研究による手法により、入院時と比較して退院時において、一日あたり

の薬剤数は2剤、薬剤費を約220円削減することができたことから、ポリファーマシーの削減のみならず、治療の負担を軽減することでQOLの向上に役立ったと考える。治療を行う上で不必要な投薬を避けるためのスクリーニングツールとして、海外からは **Beers criteria** や **Stop criteria** が報告されている<sup>56,57</sup>。本邦では2005年に日本老年医学会から「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」が報告された<sup>58</sup>。ポリファーマシーの削減を実践するために、これらのツールを活用することは有用であると考えられ、ポリファーマシーの削減にむけてこれらのツールを用いた介入や、医師、看護師、薬剤師などの多職種からなる医療チームによる介入結果が複数報告されている<sup>58-62</sup>。**STOP criteria** を用いて薬剤師が介入を行った報告では、該当する28.0%の薬剤が変更されたことが報告されており、有効な介入手法の一つであることが実証されている<sup>61</sup>。一方で、薬剤総合評価調整加算は全ての病院のうち16.5%でしか算定が実施されておらず<sup>64</sup>、多くの病院では難渋していることは明らかである。理由として、**STOP criteria** は65歳以上を対象としたツールであり、全ての患者を対象に利用できるものではないこと、ツールの内容がやや煩雑であることから日常業務に導入するには負荷がかかることが、導入が進まない理由として考えられる。また、チーム医療による取り組みなど新たな医療資源の導入は、限られた医療資源の中で運営をおこなっている多くの病院において対応することが

難しいことが、取り組みが広がらない理由として考えることができる。我々が用いた、ポリファーマシーに強く関連する薬剤群について多変量解析を行った結果を活用して介入を行う手法は、年齢などにとらわれることなく活用できるため、様々な背景をもつ患者層に有効であったことから、対象とした患者のうち53%で1剤以上の薬剤削減が実現可能であり、既報よりも高い割合を示したと考える。また、我々はすでに多くの病院で実施されている、薬剤師による患者への服薬指導を活用し、新たな医療資源を投入することなくポリファーマシーの患者の割合を14%減少することが実現できたことから、ポリファーマシーを削減するにあたり多くの施設で活用できる有効な手法であると考えられる。多職種によるチーム医療によるポリファーマシーへの介入は、様々な職種による多様な意見を集約することがメリットの一つであると考えられる。薬剤師による服薬指導においても、多職種による情報共有やディスカッションを経て実施されるものであり、本研究では、削減率が大きかった薬剤は、痛み止めや睡眠薬が上位を占めたが、一部の降圧剤も削減することができたことから、対症療法治療薬を中心に評価し介入を行う取り組みをおこなったが、その他の薬剤についても多職種で継続投与の必要性について検討を行ったと推測されることから、ポリファーマシーへの介入の質も担保できていたと考える。

本研究では介入を行わなかった患者と比較していないため、介入による効果の詳細について検証していく必要がある。さらに、対症療法治療薬を中心に介入を行っており、慢性疾患に使用される薬剤について介入の余地を残している可能性はあることから、検討を行っていく必要があると考えている。

## 2.5 小括

本研究により、2型糖尿病患者のポリファーマシーを削減すべく、多変量解析を用いて要因解析を行い、その結果を用いた薬剤師による取り組みの有効性について実証することができた。ポリファーマシーを削減することにより、医療費や服用する薬剤数が減少し、患者の治療満足度が向上し、糖尿病治療全般におけるアドヒアランスの向上につながることを期待する。その結果、患者のQOLや血糖管理に好影響を及ぼすことで、細小血管症の減少など、臨床的なアウトカムにも良い影響をあたえるものと推測する。本研究の結果を活用することにより、本邦における2型糖尿病患者のポリファーマシーの削減にむけた取り組みが、より一層広がることを期待する。



## 第3章 2型糖尿病患者におけるポリファーマシーが服薬アドヒアランスに与える影響

### 3.1 目的

2型糖尿病は、持続する高血糖を適正な血糖値に是正すべく、血糖降下薬による治療が開始されると、長期間にわたり薬物療法が継続されることになる。一方で、2型糖尿病の治療に関するアドヒアランスを良好に保つことは非常に困難であり、海外で行われた研究では、症状のない糖尿病患者の服薬アドヒアランスは低いことが報告<sup>65</sup>されていることや、2型糖尿病の患者のうち32%が治療中断を起こしていたことが報告<sup>66</sup>されている。本邦から報告された研究では、服薬アドヒアランスが不良であることは、糖尿病細小血管障害である糖尿病腎症、末梢神経障害、網膜症のリスクを高めることが報告<sup>67</sup>されていることから、服薬アドヒアランス不良になる要因を特定し、介入することが重要であるといえる。2型糖尿病患者の服薬アドヒアランスに影響を与える要因について検討をおこなった報告では<sup>68</sup>、経済的な問題、医療従事者との関係性、うつ病、年齢などが影響を与えることが報告されている。ポリファーマシーは服用する薬剤数の増加や用法が複雑になることから、服薬アドヒアランスに負の影響をあたえることが考えられるが、服薬アドヒ

アランスとの関連性については曖昧であり、明らかでないのが現状である。そこで、本研究では2型糖尿病患者におけるポリファーマシーが服薬アドヒアランスに与える影響について、検討を行った。

## 3.2 方法

### 対象

本研究は、JMDCの保有するJMDC Claim Databaseを用いたレトロスペクティブコホートスタディを実施した。JMDC Claim Databaseは、2005年より複数の健康保険組合より寄せられたレセプト（入院、外来、調剤）および健診データを蓄積している疫学レセプトデータベースである<sup>69,70</sup>。対象は2005年5月から2013年1月にJMDC Claim Databaseに登録されている患者のうち、(1)2型糖尿病（ICD-10 code: E11）もしくは糖尿病（ICD-10 code: E14）、(2)血糖降下薬の処方あり、(3)3年間の継続観察が可能であった患者とした。除外基準は、(1)1型糖尿病、(2)18歳未満もしくは75歳以上、(3)インスリン、GLP-1受容体作動薬の使用がある患者とした。観察開始時は血糖降下薬が開始になった時点とした。

## ポリファーマシーの定義

全ての薬剤のうち、注射薬、外用薬、内服薬のうち抗生剤および投与日数が7日未満の薬剤は除外した。ポリファーマシーの薬剤数は厳密に定義されていないが、本邦における既報をもとに、6剤以上と定義した<sup>71</sup>。使用していた内服薬の数は、観察終了時において使用していた薬剤数と定義した。

## 服薬アドヒアランスの定義

服薬アドヒアランスの定義は Proportion of days covered (PDC) を用いた。PDC は、各患者に算出した。PDC は、観察期間中の血糖降下薬の日数を観察期間の日数で割った値であり、計算式を以下に示す。

$$\text{PDC (\%)} = \left[ \frac{\text{観察期間中に処方された血糖降下薬の総日数 (日)}}{\text{観察日数 (日)}} \right] \times 100$$

既報をもとに、PDC が 80%未満を服薬アドヒアランス不良と定義した<sup>67</sup>。年齢、性別、

BMI、HbA1c は観察開始時と同じ年の直近の受診データをもとに収集した。観察期間

中の受診回数は、観察期間内において血糖降下薬が処方された診察日の回数を集計

した。喫煙と飲酒の頻度に関する情報は、観察開始時と同じ年の健康診断時に患者に実施されたアンケート結果から収集した。

## 統計解析

測定値は正規分布を示すものは平均値±標準偏差で表した。PDC<80%を目的変数とした receiver-ROC analysis により、総受診回数のカットオフ値を算出した。さらに、PDC<80%を目的変数、性別、ベースライン時の年齢 (<40、40–49、50–59、≥60 歳)、HbA1c、BMI、喫煙の有無、飲酒頻度、運動習慣の有無、血糖降下薬の使用の有無、観察期間中の総受診回数、観察終了時の内服薬剤数を説明変数としたロジスティック回帰分析を実施した。日本糖尿病学会のガイドライン<sup>72</sup>における目標値に基づき、HbA1c は 7.0%、BMI は 25 kg/m<sup>2</sup> をカットオフとした。服薬アドヒアランス不良の要因の検討はロジスティック解析を用いて、説明変数ごとに単変量解析を行い、得られた結果から P<0.2 の因子を抽出し、多変量解析を用いて OR を算出した。統計処理は Stata (version 10; Stata Corp, College Station, TX, USA) を使用し、統計的には 5% 未満を有意差ありと判定した。

## 倫理審査

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省，平成 14 年 6 月 17 日，平成 20 年 12 月 1 日一部改正)」を遵守して実施した。本研究は，JMDC が保有する非連結可能匿名化情報であるレセプトデータベースを用いて実施しており，倫理審査の対象とならないことを，北里研究所病院倫理審査委員会に確認し，実施している。

### 3.3 結果

最終的に調査対象となった患者 884 名の背景を表 1 に示す。年齢の平均は 47.0±8.1 歳で，90.2%が男性であった。観察開始時における薬剤数は 2.4±1.8 剤で，6 剤以上と定義したポリファーマシーの割合は，6.7%であった。DPP-4 阻害薬が最も多く使用されている薬剤であり，次いで，ビグアナイド薬， $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬，SU 薬の順であった。

表 9, 患者背景

	全患者(n=884)		ポリファーマシーあり (n=59)		ポリファーマシーなし (n=795)		p value
	Mean ±S.D	n(%)	Mean ±S.D	n(%)	Mean ±S.D	n(%)	
性別 n.(%)							
男性		797 (90.2)		1,162 (67.9)		665 (71.0)	0.104
女性		87 (9.8)		549 (32.1)		272 (29.0)	
年齢 (years)	47.0±8.1		72.1±11.7		66.6±13.3		<0.001
40>		144 (16.3)					
40-<50		387 (43.8)					
50-<60		301 (34.0)					
60≤		52 (5.9)					
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.5±4.7		23.9±4.5		24.2±4.3		0.086
25>		370 (41.9)					
25≤		514 (58.1)					
HbA1c (%)	7.9±2.0		7.3±1.5		7.2±1.3		0.203
薬剤数 (剤)	2.4±1.8		9.5±3.2		3.5±1.4		<0.001
ポリファーマシー率 n.(%)		59 (6.7)					
糖尿病薬							
DPP-4阻害薬		301 (34.0)		38 (64.4)		263 (33.1)	<0.001
αグルコシダーゼ阻害薬		208 (23.5)		26 (44.1)		182 (22.9)	<0.001
グリノド薬		38 (4.3)		2 (3.4)		36 (4.5)	0.682
SU薬		204 (23.1)		29 (49.2)		175 (22.0)	<0.001
ビグアナイド薬		235 (26.6)		27 (15.8)		208 (26.2)	0.001
チアゾリジン薬		130 (14.7)		13 (22.0)		117 (14.7)	0.131
SGLT2阻害薬		0 (0)		0 (0)		0 (0)	-

BMI:Body mass index, eGFR:estimated glomerular filtration rate, HbA1c:Hemoglobin A1c, DPP-4 阻害薬 :Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬, SGLT2 阻害薬 :Sodium-dependent glucose transporter 2 阻害薬, ポリファーマシー:内服薬剤が 6 剤以上と定義した.

使用していた薬剤数と血糖降下薬の内訳を図 10 に示す。観察終了時において、血糖降下薬の使用頻度は増加しており、血糖降下薬の併用療法の割合も増加していた。

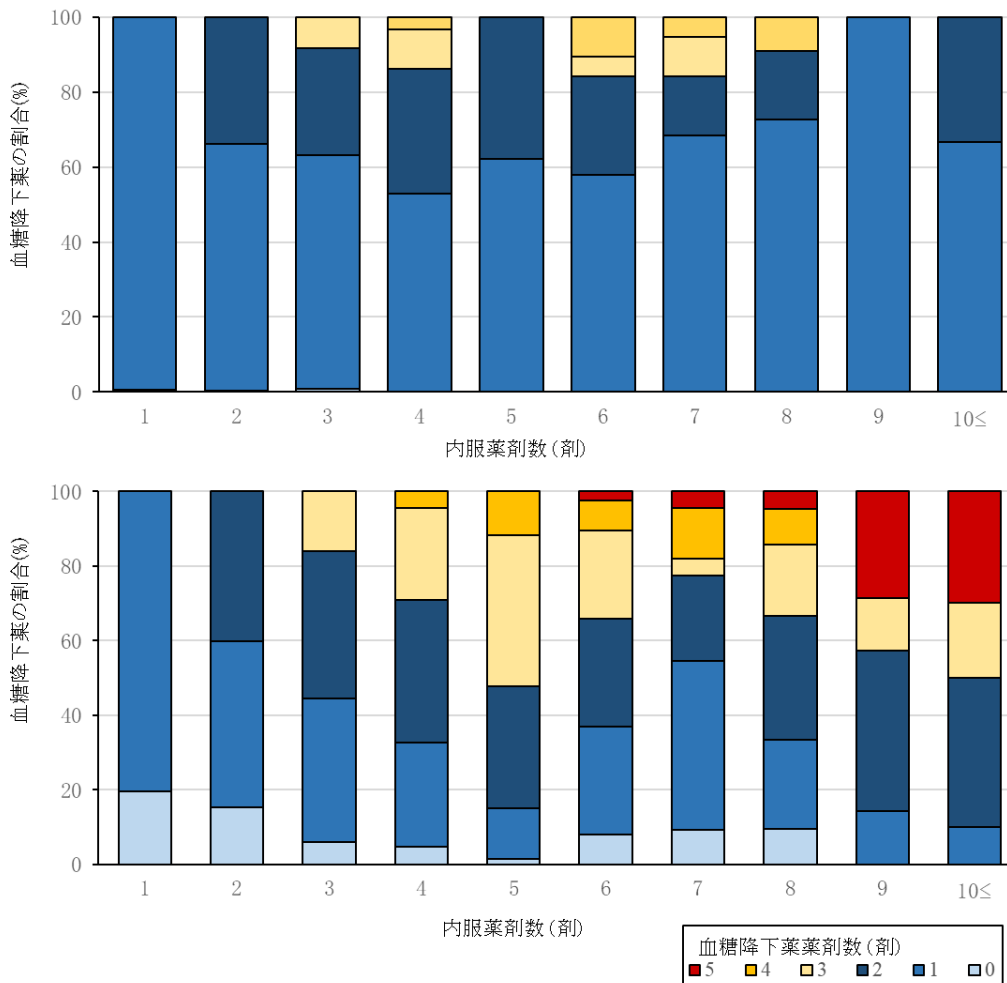


図 10、内服薬剤数と血糖降下薬の割合

A: 観察開始時における内服薬剤数と血糖降下薬の薬剤数

B: 観察終了時における内服薬剤数と血糖降下薬の薬剤数



PDC の中央値は 79.6% (41.7-96.1) であり, 50.2%の患者が服薬アドヒアランス不良であった. ROC 解析を実施した結果, 3 年間における受診回数のカットオフ値は 17 回 (AUC:0.86, 感度:95.9%, 特異度:60.6%) であった. 服薬アドヒアランス不良を目的変数とした単変量解析を実施し抽出された説明変数を用いて多変量解析を行った結果を表 10 に示す. 観察終了時における使用薬剤数が 2,3 (OR 0.34; 95%CI, 0.22-0.51), 4,5 (OR 0.13; 95%CI, 0.08-0.23), 6≤ (OR 0.18; 95%CI, 0.10-0.34), 男性 (OR 2.20; 95%CI, 1.18-4.08), 3 年間における受診回数 17 回未満 (OR 27.1; 95%CI, 15.6-47.0), 50 歳 -<60 歳 (OR 0.39; 95%CI, 0.23-0.68), 60 歳 ≤ (OR 0.37; 95%CI, 0.15-0.89) が有意な値を示した.

表 10, 服薬アドヒアランスに影響を与える因子

		多変量解析	
		OR (95% CI)	P value
女性		Reference	-
男性		2.20(1.18-4.08)	0.013
年齢(歳)			
	40>		
	40-<50	0.74(0.44-1.23)	0.245
	50-<60	0.39(0.23-0.68)	0.001
	60≤	0.37(0.15-0.89)	0.026
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
	25>	-	-
	25≤	-	-
薬剤数(剤)			
	0,1	Reference	-
	2,3	0.34(0.22-0.51)	≤0.001
	4,5	0.13(0.08-0.23)	≤0.001
	6≤	0.18(0.10-0.34)	≤0.001
受診回数/3年間			
	17≤	Reference	-
	17>	27.1(15.6-47.0)	≤0.001
DPP-4阻害薬		0.73(0.49-1.10)	0.132
ビグアナイド薬		0.62(0.40-1.96)	0.512
チアゾリジン薬		1.08(0.63-1.86)	0.781

BMI: Body mass index, DPP-4 阻害薬:Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬, 服薬アドヒア

ランス不良は Proportion of days covered<80%と定義した.

### 3.4 考察

本研究の結果から、服薬アドヒアランス不良の OR は内服薬剤数が 4-5 剤で最も低くなり、6 剤 $\leq$ でやや上昇する結果を示した。既報では、2 型糖尿病患者において、薬剤数の増加<sup>73</sup>や合併症の増加<sup>74-77</sup>は服薬アドヒアランスと正の相関を示すことが報告されており、本研究において薬剤数の増加により服薬アドヒアランス不良の OR を低下は同様の傾向を示した。研究 1 でも示したように、ポリファーマシーの状態に近づくにつれて、対症療法治療薬の使用頻度が増加していくことが考えられ、患者自身の自覚症状が出現し、服薬アドヒアランスが上昇するものと考えられる。一方で、6 剤 $\leq$ で、4-5 剤より OR がやや上昇した理由として、薬剤数が多くなるほど用法が複雑になることが推測されるため、このような結果を示したと推測される。服薬アドヒアランスと年齢の関係について、年齢の増加とともに服薬アドヒアランスは上昇することが報告されている<sup>78-80</sup>。さらに若年の 2 型糖尿病患者は糖尿病罹患歴が短く、自覚症状が乏しいことが推測され、自覚症状が乏しい患者は治療全般に対してアドヒアランスが低いことが報告<sup>81-83</sup>されていることから、40 歳 $>$ を基準にした本研究においても、年齢が上昇するほど服薬アドヒアランス不良の OR が低下したと考えられる。本研究では、性別で男性が服薬アドヒア

ランスと関連する因子として明らかになった。性別と服薬アドヒアランスの関連性について検討した報告では、女性と比較して男性において服薬アドヒアランスが高いとした報告<sup>78</sup>や、服薬アドヒアランスと性別の関連性は無いとした報告もあり<sup>79,80,84</sup>、対象とする患者群により異なる結果を示しており、一定の見解が得られていないのが現状である。本研究で用いたレセプトデータベースは健康保険組合より収集したものであることから、対象とした2型糖尿病患者の大部分は就労者を対象としている。就労中の2型糖尿病患者では、多忙などを理由に治療全般のアドヒアランスが低いことが報告<sup>8,9,10</sup>されているため、本研究における男性は服薬アドヒアランス不良と関連したものと考えられる。さらに、観察期間中における受診回数と服薬アドヒアランスについて検討を行った。ROC解析の結果えられた受診回数17回/3年間を用いて多変量解析を行った結果、他の因子と比較してORが高い数値を示した。受診回数が少ないことにより、患者状態に合わせた処方内容の最適化と、薬剤師による服薬指導の機会が減少することが、服薬アドヒアランスの低下につながったと推測する。また、治療中断や受診忘れも受診頻度を減少させ、服薬アドヒアランスを低下させることから、これらが結果に影響した可能性も考えることができる。血糖降下薬の服用方法は、1日1回食後や1日3回食直前の薬剤があるため、薬剤群により服薬アドヒアランスに差があることが推測された。しかしながら、本研究

では有意に差を認めたものはなかった。理由として、主治医が血糖降下薬を処方する際に、血糖降下薬の用法についての患者理解度も加味し血糖降下薬を選択していた可能性が推測される。

本研究はいくつかの研究限界を有する。本研究は大規模レセプトデータベースを用いた後方視的な研究であることから、結果に情報バイアスや選択バイアスが影響した可能性がある。次に、健康保険組合から収集したデータをもとにしたデータベースであることから65歳以上の患者数が少なく詳細な解析を行うことができなかった。さらに、レセプトデータベースに含まれる患者の大部分が男性であったことから、女性の症例数を蓄積し解析する必要があると考えられる。最後に、本研究では、投薬が入院中もしくは外来にて行われたか否かについては判別することはできなかった。入院中における投薬の多くは、看護師などの医療者によって行われるため、PDCに影響する可能性がある。

### 3.5 小括

本研究の結果から、ポリファーマシーは服薬アドヒアランス不良のORを低下させる、つまり服薬アドヒアランス良好と関連することが明らかになった。ポリファーマシーが服薬アドヒアランス良好と関連する理由について、処方内容が最適化されていることや、対症療

法治療薬が含まれているであろうことが推測されるが、詳細を明らかにすることができなかつたため、前方視の研究を計画し明らかにする必要があると考える。受診回数が増加するほど服薬アドヒアランスは良好になる一方で、患者負担が増加することが推測されるため、オンライン医療など遠隔診療による手法を検討し、患者負担を軽減しつつ服薬アドヒアランスへの影響についても検討していく必要があると考えている。

# III 総括

2 型糖尿病患者は持続する高血糖により様々な合併症を認めることから、ポリファーマシーに陥るリスクが高いことが明らかになった。また、2 型糖尿病患者においてポリファーマシーに強く関連する因子として、痛みや不眠など患者の症状に対して投与されることの多い、対症療法治療薬であることが明らかとなった。一方で、薬剤師により入院患者に実施される服薬指導を活用することにより、ポリファーマシーを削減することが可能であることが明らかとなり、有用な介入手法の一つであると考えられるため、多施設による検証を行っていききたい。ポリファーマシーにより服薬アドヒアランスに負の影響があると推測されたが、本研究では逆の結果となった。特に 2 型糖尿病患者において、低血糖や骨折の増加などが、ポリファーマシーにより増加すると推測されているが、これらの有害事象への影響についても 1 つずつ明らかにしていく必要があると考える。さらに、ポリファーマシーは必ずしも不必要な状態であるわけではなく、適切に管理されている状態であればむしろ患者にとっては必要な状態であるといえる。ポリファーマシーに陥るリスク因子を抽出し、薬剤師により行われる通常業務の範囲内で介入を行うことで、不必要なポリファーマシーを解消することにより、患者負担の少ない、より適切な薬物療法の提供が実現できるものと考えられる。



## IV 参考文献

1. 日本老年医学会 編:高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015, 日本医療研究開発機構, 東京. 2015, pp8-12.
2. 前田健次; 多剤服用高齢者における薬物療法の適正化による服用薬剤数の減少効果に関する系統的文献レビュー, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2009, 129, 631-645.
3. 佐藤 武, 佐藤 和典, 佐藤 暁; 回復期リハビリテーション病棟における服薬数減量の取り組み, *日本老年医学会雑誌*, 2010, 47, 440-444.
4. Alessandro N, Alessandra M, Mauro T, Francesco S, Luca P, Carlotta F, A, Maura M, Salvatore C, Giuseppe L, Pier M. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: Results from the REPOSI study, *Eur J Intern Med*. 2011; 22(6):597-602.
5. 日本糖尿病学会 編. 糖尿病診療ガイドライン 2016, 南江堂, 東京. 2016, pp473-48.
6. Robert C. T, Valeria F. for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic Control With Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Progressive Requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49), *JAMA*. 1999; 281(21): 2005-2012.

7. 堀井 剛史, 壁谷 悠介, 富田 益臣, 香月 健志, 及川 洋一, 清水 淳一, 島田 朗. メトホルミン, シタグリプチンの単剤における治療継続性と有効性の比較, *J Pharmaceutic Diabetes.*, 2015, 4(2), 189-196.
8. 山崎勝也, 戸邊一之, 小林 正. 糖尿病予防のための戦略研究: J-DOIT2. *Diabetes Frontier*, 2008, 19:643- 646
9. 野田光彦. 糖尿病の戦略研究 J-DOIT2—経過と 結果の概要, 2014, *糖尿病* 57:S-81.
10. 野田光彦, 山崎勝也, 林野泰明, 泉 和生, 後藤 温. 糖尿病受診中断対策包括ガイド, 2014. [http://ncg.m-dm.jp/enkeibudm\\_jushinchudan\\_guide.pdf](http://ncg.m-dm.jp/enkeibudm_jushinchudan_guide.pdf)
11. 日本糖尿病学会 編. 糖尿病診療ガイドライン 2016, 南江堂, 東京. 2016, pp411-448
12. 日本糖尿病学会 編: 糖尿病診療ガイドライン 2016, 南江堂, 東京. 2016, pp195-220
13. Sussman JB, Kerr EA, Saini SD, Holleman RG, Klamerus ML, Min LC, Vijan S, Hofer TP. Rates of deintensification of blood pressure and glycemic medication treatment based on levels of control and life expectancy in older patients with

- diabetes mellitus. *JAMA Intern Med.* 2015, 175(12), 1942-9.
14. Duerden M, Tony A, Rupert P. Polypharmacy and medicines optimization making it safe and sound. *The Kings Fund*, 2013, pp1-4.
  15. 日本老年医学会 編. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015, 日本医療研究開発機構, 東京. 2015, 1 項 pp2-12.
  16. 寶満 誠, 松田 晋哉. 福岡県の某健康保健組合における老人保健制度医療対象レセプトの解析 : 外来診療における個人単位分析, 多科・重複受診に関するレセプト解析, *日本公衆衛生雑誌*, 2001, 48, 551-9.
  17. Osamu Iimura. Insulin Resistance and Hypertension in Japanese. *Hypertens Res*, 1996, 19, 1-8.
  18. Henry P, Thomas F, Benetos A, Guize L. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality. *Hypertension*, 2002, 40(4), 458-63.
  19. Pechère-Bertschi A, Greminger P, Hess L, Philippe J, Ferrari P. Swiss Hypertension and Risk Factor Program (SHARP). Cardiovascular risk factors management in patients with type 2 diabetes in Switzerland, *Blood Press*, 2005, 14(6), 337-44.

20. NIPPON DATA80 Research Group. Risk Assessment Chart for Death From Cardiovascular Disease Based on a 19-Year Follow-up Study of a Japanese Representative Population NIPPON DATA80, *Circ J*, 2006 , 70 (10), 1249-1255.
21. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, Kengne AP, Patel A, Barzi F, Jamrozik K, Lam TH, Ueshima H, Gu DF, Suh I, Woodward M. Systolic blood pressure, diabetes and the risk of cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region, *J Hypertens*. 2007, 25(6):1205-13.
22. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care, *Diabetes Care 2017* , 40(Supplement 1), S88-S98.
23. American Diabetes Association. Diabetes and Hypertension. A Position Statement by the American Diabetes Association *Diabetes Care 2017*, 40(9), 1273-1284.
24. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000, 2, 356(9232), 860.

25. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1999, 34(5):809-17.
26. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients, *N Engl J Med*. 2008 , 4, 359(23), 2417-28.
27. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Japan Diabetes Complications Study Group. Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(11), 3448-56.
28. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006; 332(7550):1115-24.

29. 金井紀仁, 宮下紗季, 赤沢学. 2型糖尿病患者に対する10年間の処方推移(会議録), *日本薬学会年会要旨集*, 2016, 4, 99.
30. Yoda K, Inaba M, Hamamoto K, Yoda M, Tsuda A, Mori K, Imanishi Y, Emoto M, Yamada S. Association between Poor Glycemic Control, Impaired Sleep Quality, and Increased Arterial Thickening in Type 2 Diabetic Patients, *PLoS One*, 2015, 10(4).
31. 赤尾 綾子, 郡山 暢之, 安楽 千鶴, 三反 陽子, 尾辻 真由美, 前田 円佳, 森 加弥, 渡辺 あつ子, 河本 美津紀, 深川 俊子. 2型糖尿病患者の睡眠・排尿・末梢神経障害に関する実態調査—アンケート調査により浮かび上がった特徴—, *糖尿病*, 2008, 51(11), 1025-1030.
32. Araki A, Ito H. Diabetes mellitus and geriatric syndromes, *Geriatr Gerontol Int*, 2009, 9(2), 105-14.
33. 石崎 高志. 加齢に伴う生理機能の変化と薬物動態・薬力学的反応の変化, *JIM*, 2003, 13(11), 914-920.
34. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38,

*BMJ*, 1998, 317(7160), 703-13.

35. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Harrap S, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Glasziou P, Grobbee DE, MacMahon S, Chalmers J. ADVANCE Collaborative Group; Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4), 883-92.
36. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Charlton-Menys V, DeMicco DA, Fuller JH; CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(5):810-9.
37. Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H, Yamashita H, Katayama S; Japan Diabetes Complications Study Group. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study, *Diabetes Care*, 2013, 36(9), 2803-9.



38. Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population, *Kidney Int*, 2006, 69(7), 1264-71.
39. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis, *Am J Med*, 2007, 120(8), 713-9.
40. Alessandro N, Alessandra M, Mauro T, Francesco S, Luca P, Carlotta F, A, Maura M, Salvatore C, Giuseppe L, Pier M. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: Results from the REPOSI study, *Eur J Intern Med*. 2011; 22(6):597-602.
41. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005;294(6):716-24.
42. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(4):345-51.

43. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, Alderson P, Thompson A, Payne K, Guthrie B. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015;350:h949.
44. Hikaru K, Hitoshi K, Setsuko I. The risk of adverse reaction in elderly patients undergoing polypharmacy. *J Pharm Health Care Sci*. 2003; 29: 100-106.
45. Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR. A systematic literature review of factors affecting outcome in older medical patients admitted to hospital. *Age Ageing*. 2004; 33: 110-115.
46. Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF, Mouton CP, Parchman ML, Miles TP, Markides K. Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort: results from the Hispanic EPESE Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(2):170-5.
47. Masoudi FA, Baillie CA, Wang Y, Bradford WD, Steiner JF, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. The complexity and cost of drug regimens of older patients hospitalized with heart failure in the United States, 1998-2001. *Arch*

*Intern Med.* 2005;165(18):2069-76.

48. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(5):543-52.
49. Horii T, Kabeya Y, Shimizu J, Tomita M. Study on risk of polypharmacy caused by diabetes. *J Pharmaceutic Diabetes.* 2017; 6: 179-187.
50. Peterson JF, Kuperman GJ, Shek C, Patel M, Avorn J, Bates DW. Guided prescription of psychotropic medications for geriatric inpatients. *Arch Intern Med.* 2005;165(7):802-7.
51. Ruhland DJ, Bellone JM, Wilkes E. Implementation and assessment of an ambulatory prescribing guidance tool to improve patient safety in the geriatric population. *Consult Pharm.* 2017; 32: 169-174.
52. Mattison ML, Afonso KA, Ngo LH, Mukamal KJ. Preventing potentially inappropriate medication use in hospitalized older patients with a computerized provider order entry warning system. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1331-6.
53. Lester PE, Rios-Rojas L, Islam S, Fazzari MJ, Gomolin IH. Impact of

computerized physician order entry alerts on prescribing in older patients.

*Drugs Aging*. 2015;32(3):227-33.

54. Ministry of Health, Labour and Welfare Japan, Estimates of National Medical Care Expenditure (2018).

55. Wang HY, Chan AL, Chen MT, Liao CH, Tian YF. Effects of pharmaceutical care intervention by clinical pharmacists in renal transplant clinics. *Transplant Proc*. 2008;40(7):2319-23.

56. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616-31.

57. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-8.

58. Kojima T, Mizukami K, Tomita N, Arai H, Ohru T, Eto M, Takeya Y, Isaka Y, Rakugi H, Sudo N, Arai H, Aoki H, Horie S, Ishii S, Iwasaki K, Takayama S,

Suzuki Y, Matsui T, Mizokami F, Furuta K, Toba K, Akishita M; Working Group on Guidelines for Medical Treatment and its Safety in the Elderly. Screening Tool for Older Persons' Appropriate Prescriptions for Japanese: Report of the Japan Geriatrics Society Working Group on "Guidelines for medical treatment and its safety in the elderly". *Geriatr Gerontol Int.* 2016; 16(9):983-1001.

59. Hamano J, Tokuda Y. Inappropriate prescribing among elderly home care patients in Japan: prevalence and risk factors. *J Prim Care Community Health* 2014; 5: 90-96.
60. Hamano J, Ozone S, Tokuda Y. A comparison of estimated drug costs of potentially inappropriate medications between older patients receiving nurse home visit services and patients receiving pharmacist home visit services: a cross-sectional and propensity score analysis. *BMC Health Serv Res.* 2015; 15: 1-9.
61. Fumie Ogura, Takeshi Kimura, Atsushi Uda, Asuka Toda, Yuko Akazawa, Kazuhiro Yamamoto, Takeshi Ioroi, Tatsuya Nishioka, Manabu Kume, Hiroo Makimoto, Midori Hirai. Pharmaceutical Intervention to Manage

- Polypharmacy in Elderly Patients based on STOPP Criteria. *Iryo yakugaku*. 2016; 42: 78-86.
62. Pyszka LL, Seys Ranola TM, Milhans SM. Identification of inappropriate prescribing in geriatrics at a Veterans Affairs hospital using STOPP/START screening tools. *Consult Pharm*. 2010; 25: 365-373.
63. Liu CL, Peng LN, Chen YT, Lin MH, Liu LK, Chen LK. Potentially inappropriate prescribing (IP) for elderly medical inpatients in Taiwan: a hospital-based study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012; 55(1):148-51.
64. Ministry of Health, Labour and Welfare Japan, <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000188847.pdf>. (2019,12,10,参照)
65. Miller, N. H. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am. J. Med*.1997, **102**, 43–49.
66. Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, Zarotsky V, Rajpathak SN, Radican L, Tunceli K. Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1283-96.

67. Fukuda H, Mizobe M. Impact of nonadherence on complication risks and healthcare costs in patients newly-diagnosed with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;123:55-62.
68. Krass I, Schieback P, Dhipayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med.* 2015;32(6):725-37.
69. Kimura S, Sato T, Ikeda S, Noda M, Nakayama T. Development of a database of health insurance claims: standardization of disease classifications and anonymous record linkage. *J Epidemiol.* 2010;20(5):413-9.
70. Nakaoka S, Ishizaki T, Urushihara H, Satoh T, Ikeda S, Morikawa K, Nakayama T. Echocardiography for the detection of valvulopathy associated with the use of ergot-derived dopamine agonists in patients with Parkinson's disease. *Intern Med.* 2011; 50(7):687-94.
71. 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.* 2012;12(4):761-2.
72. 日本糖尿病学会 編:糖尿病診療ガイドライン 2019, 南江堂, 東京. 2019, pp21-

28.

73. Raum E, Krämer HU, Rüter G, Rothenbacher D, Rosemann T, Szecsenyi J, Brenner H. Medication non-adherence and poor glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(3):377-84.
74. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
75. Jamous RM, Sweileh WM, Abu-Taha AS, Sawalha AF, Zyoud SH, Morisky DE. Adherence and satisfaction with oral hypoglycemic medications: a pilot study in Palestine. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(6):942-8.
76. Kreyenbuhl J, Dixon LB, McCarthy JF, Soliman S, Ignacio RV, Valenstein M. Does adherence to medications for type 2 diabetes differ between individuals with vs without schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2010;36(2):428-35.



77. Ahmad NS, Ramli A, Islahudin F, Paraidathathu T. Medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus treated at primary health clinics in Malaysia. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:525-30.
78. Curkendall SM, Thomas N, Bell KF, Juneau PL, Weiss AJ. Predictors of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(10):1275-86.
79. Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. *Clin Ther*. 2005;27(7):1064-73.
80. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med*. 2002;19(4):279-84.
81. 李 廷秀, 川久保清, 川村勇人, 平尾紘一. 2 型糖尿病患者における通院中断に関連する心理社会的 要因. *糖尿病*. 2002; 46:341-346.
82. 本田佳子, 上月正博, 村勢敏郎, 佐藤徳太郎. 2 型糖尿病患者における教育入院後の外来通院状況. *糖尿病*. 2004; 47:355-361.

83. 横田友紀, 菅野咲子, 多田純子, 石村郁恵, 山下りさ, 奥田昌恵, 横山宏樹.

糖尿病外来における通院中断例にみられる意識の調査. *糖尿病*; 2007, 50:883-886.

84. Tiv M, Viel JF, Mauny F, Eschwège E, Weill A, Fournier C, Fagot-Campagna

A, Penfornis A. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study

2007, a French Population-Based Study. *PLoS One*. 2012;7(3):e32412.

# V 学位論文目録

## 第 1 章

1. 堀井 剛史, 壁谷 悠介, 清水 淳一, 富田 益臣: 糖尿病によるポリファーマシー発生リスクの検討. *くすりと糖尿病*. 2017, (2):179-187.
2. 堀井 剛史, 壁谷 悠介, 清水 淳一, 富田 益臣: 糖尿病患者におけるポリファーマシーの発生に影響する因子の検討 . *くすりと糖尿病*. 2018; 7(2) 122 – 131.

## 第 2 章

3. Horii T, Atsuda K. Effects of pharmacist intervention on polypharmacy in patients with type 2 diabetes in Japan. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):183.

## 第 3 章

4. Horii T, Iwasawa M, Kabeya Y, Atuda K. Polypharmacy and oral antidiabetic treatment for type 2 diabetes characterised by drug class and patient characteristics: A Japanese database analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):12992.

# VI 謝辭

本学位論文をまとめるにあたり，多大なご指導を賜りました北里大学薬学部臨床薬学・教育センター医薬品開発学 成川衛教授に深謝いたします。また，本論文のご指導のみならず，貴重なご助言を賜りました北里大学薬学部 岡田信彦教授，厚田幸一郎教授，久保田理恵教授に心より感謝と敬意を申し上げます。

さらに，研究活動を行うにあたり，ご理解とご支援をいただいた東京都済生会中央病院，下北沢病院の諸先生方に心より御礼申し上げます。

2021年1月6日

堀井 剛史