

学位論文内容要旨

氏名：堀井剛史

題目：2型糖尿病における多剤併用(ポリファーマシー)に関する研究

要旨：

【背景】

本邦において2型糖尿病患者数は、生活習慣と社会環境の変化に伴って急速に増加しており、治療に関する医療費は、国民医療費全体において上昇の一途を示している。糖尿病患者は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、これらの疾患を管理するために多剤併用(以下、ポリファーマシー:PP)に陥るリスクは他疾患と比べ高くなるものと考えられる。2型糖尿病患者におけるPPは、患者のQOLを著しく低下させ、治療中断の頻度を上昇させ、さらに国民医療費全体におけるシェア上昇にも大きな影響を与えていると考えられる。さらにPPは、用法用量が複雑化することによる服薬アドヒアランスの低下を招くことが推測される。これらの問題を解決するため、PPに強く影響する要因を抽出し、積極的に介入を行っていく必要がある。しかしながら、本邦において2型糖尿病患者においてPPに強く影響している要因について詳細は報告されておらず、重点的に介入すべきポイントは明らかでない。

本研究は、2型糖尿病患者が有するPPのリスクについて調査し、PPの解消にむけて効果的な介入を可能にするため、PPに強く影響を与えている因子について検討した。さらにこれらの情報を活用し、実臨床における薬剤師の介入効果について実証した。最後に、PPが影響を及ぼすとされる服薬アドヒアランスについても大規模レセプトデータベースを用いて調査した。

【方法】

1. 2型糖尿病と非糖尿病患者を比較したPPに影響するリスク因子に関わる研究

2014年1月から2016年1月の期間に、東京都済生会中央病院に入院した患者を対象とし、内服薬、年齢や性別等の患者情報を調査し、PPに影響する因子について検討した。さらに、2型糖尿病と非糖尿病に分類し、PPに影響を与える因子について詳細に検討した。なお、既報よりPPを6剤以上として定義した。

2. 2型糖尿病におけるPPに影響するリスク因子に関わる研究

2014年1月から2016年1月の期間に、東京都済生会中央病院に入院した患者を対象とし、内服薬、年齢や性別等の患者情報を調査し、それらを詳細に分類し、PPに影響する因子を特定した。

3. 2型糖尿病患者におけるPPに対する薬剤師の介入効果に関する研究

2017年11月に下北沢病院に入院した患者を対象とし、薬剤師が多職種と共同して対症療法治療薬の効果と必要性について評価し、使用医薬品数・医薬品費用・PPの削減効果について検討した。

4. 大規模レセプトデータベースを用いたPPによる服薬アドヒアランスへの影響に関わる研究

PPが服薬アドヒアランスに与える影響について、日本医療データセンター(JMDC)のレセプトデータベースを用いて検討を行った。JMDCのデータベースは、2005年から2013年に医療機関や薬局から健康保険組合に提出された、主に会社の従業員とその家族で構成される約380万人(0-75歳)の被保険者のデータで構成されている。服薬アドヒアランスはProportion of days covered(PDC)を指標とし、既報から80%未満を服薬アドヒアランス不良と定義した。PDCは以下に定義される(図1)。

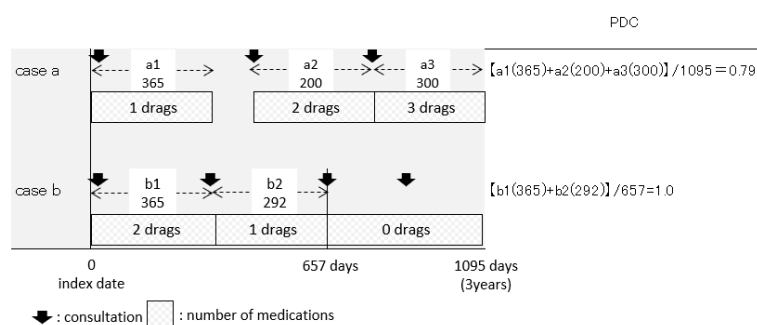


図1. Proportion of days covered (PDC)

【結果】

1. 2型糖尿病と非糖尿病患者を比較したPPに影響するリスク因子に関わる研究

対象患者は6,706名で、2型糖尿病患者は2,766名、非2型糖尿病患者は3,940名であった。2型糖尿病患者65.6%、非2型糖尿病患者35.9%がPPであった。PPのオッズ比(OR)は高齢者・eGFR低下で高くなる傾向にあり、糖尿病既往あり(OR:2.65)で有意な値を示した。

2. 2型糖尿病におけるPPに影響するリスク因子に関わる研究

対象は糖尿病患者2,648名で、入院時に内服していた薬剤が6剤以上と定義したPPの割合は64.6%であった。PPのORは高齢、腎機能低下で高くなる傾向にあった。調査対象とした薬剤のうち、使用頻度の高かったアンギオテンシン変換酵素阻害薬・アンギオテンシンII受容体拮抗薬(OR:3.20)、カルシウム拮抗薬(OR:4.41)、スタチン・フィブラート(OR:3.37)はORが低い傾向にあった。一方、対症療法に使用される、制吐薬(OR:19.6)、非ステロイド性炎症鎮痛薬(OR:12.0)、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(OR:6.42)は使用頻度が低かったがORが高い傾向にあった(図2)。

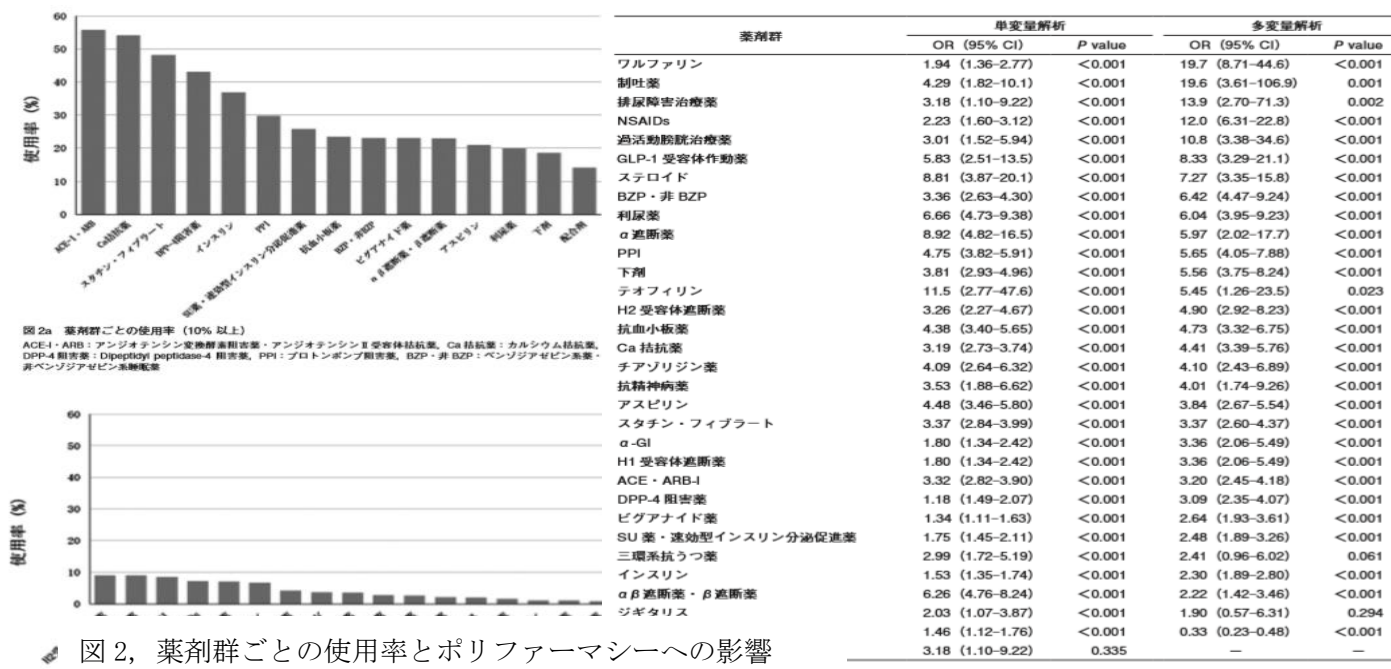


図 2, 薬剤群ごとの使用率とポリファーマシーへの影響

3. 2 型糖尿病患者における PP に対する薬剤師の介入効果に関する研究

入院患者 53 名を対象とした。研究 2 の結果より、疼痛や不眠など患者の症状の緩和を目的とした対症療法治療薬に介入を行うことが PP 解消に効果的であると考えた。そこで病棟薬剤師が実施する服薬指導を活用し、対症療法に使用されている薬剤の有効性および継続必要性について評価し、多職種で協議の上、薬剤継続の可否について検討を行い、使用医薬品数、1 日当たりの医薬品費、PP の削減効果について検討を行った。薬剤数は入院時 9 剤(Min-Max: 1-17)から退院時 7 剤(Min-Max:1-16)に有意に減少、PP は対象患者の 40 名(75.4%)から 32 名(61.1%)に有意に減少した。入院時、退院時の薬剤数は増加 6 名(11%), 変化なし 15 名(28%), 1 剤減少 4 名(8%), 2 剤減少 3 名(6%), 3 剤以上減少 25 名(47%)であり、一日当たりの薬剤費は入院時 830 円から退院時 610 円に有意に減少した(図 3)。

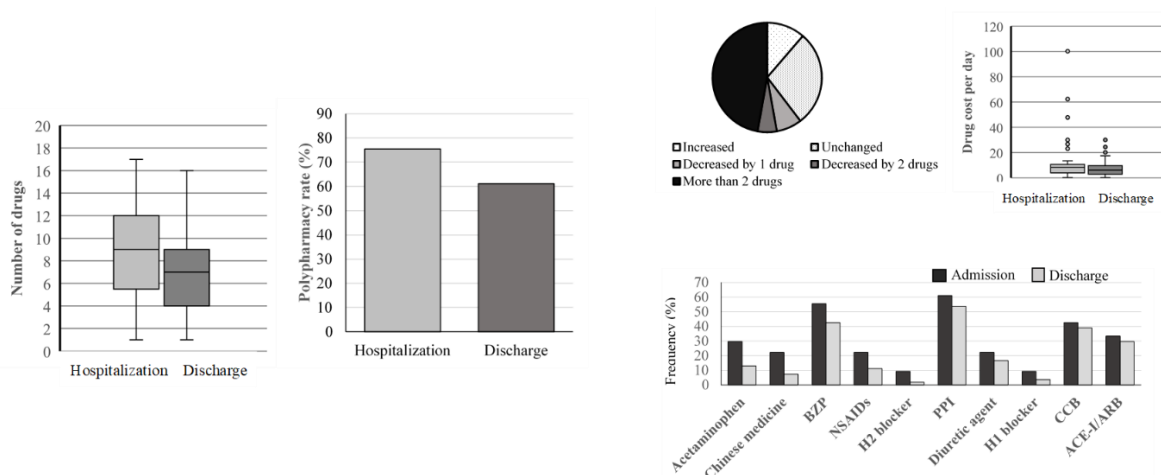


図 3, 入退院時における 1 日当たりの薬剤数・薬剤費用・ポリファーマシー率の変化

4. 大規模レセプトデータベースを用いた 2 型糖尿病患者における PP による服薬アドヒアランスへの影響に関わる研究

調査対象は 884 名で平均年齢は 47.0 ± 8.1 歳だった。観察開始時の PP の患者は全体の 6.7%であった。3 年間の観察期間終了時の PDC が 80%未満と定義した、

服薬アドヒアランス不良と投与されていた薬剤数の関連は、PP(OR:0.18)で有意な値を示した。

【考察・結論】

2 型糖尿病患者は高血圧や脂質異常症など複数の疾患を併発していることが多く、それらの治療を行うため、それぞれの疾患に対して薬物療法が実践される。そのため、一般的に様々な疾患を合併しているリスクが高いとされる、75 歳以上の高齢者や eGFR が $15 < 30 \text{ml/min/1.73m}^2$ に腎機能が低下した患者と同程度の PP のリスクを有したものと考えられる。

2 型糖尿病患者は持続する高血糖による影響によって多くの臓器が障害されるため、高血圧や脂質異常症などの慢性疾患のみならず、不眠や胃腸障害など自覚症状をともなう疾患の罹患リスクも高い。本研究により、多くの 2 型糖尿病患者は慢性疾患に対する治療薬により 6 剤以上と定義した PP に近い状態となっていた。さらに PP であった患者の特徴として、睡眠薬、制吐剤や NSAIDs などの症状を緩和することを目的として用いられる対症療法治療薬の使用頻度が多かったことが研究 2 で明らかになった。PP の削減を目的として、PP 外来や対策チームを設置した報告は散見されるが、多くの施設では PP の削減のみを対象として、新たな医療資源を投入することは難しいのが現状である。本研究の取組みをより多くの施設で実現可能とすることを期待し、薬剤師により入院患者に対して日常的に行われている、薬剤管理指導(直接服薬指導、服薬支援その他の薬学的管理指導)を活用した取り組みを実施し、PP の削減効果について検証した。本研究では薬剤管理指導を実施する上で、対症療法治療薬の有効性および必要性について必ず評価し、その内容を多職種で共有し、不必要である薬剤を抽出することを薬剤師間

の共通事項とした。PPに関連する要因として、対症療法治療薬が強く影響していることが明らかであったことに加え、医師、看護師などの多職種において薬剤中止の可否について情報共有をおこなったことが、取り組みが円滑に実現できた理由と考える。入院患者に対してPPの削減を評価する薬剤総合評価調整加算の算定が可能であるが、平成30年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査では算定が可能であった施設は24.2%であり、取り組みの手法について検討すべき余地は多いと考えられる。本研究では、PPの削減に向けて効率的に介入すべきポイントを明らかにし、既存の取り組みである薬剤管理指導を活用し薬剤師の職能を十分に発揮することで、新たな医療資源を投入せずPPの削減が実現可能であることを明らかにした。本研究の取り組みを推進することにより、PPによる患者への悪影響を取り除くことに加え、薬剤総合評価調整加算の算定数を増加させることにより、病院経営への貢献が期待できると考える。

糖尿病患者は他疾患と比較して、服薬アドヒアランスが低いことが報告されており、PPにより薬剤数が増加し用法用量が複雑になるなど、服薬アドヒアランスへの影響が危惧されたが、本研究では、薬剤数が多くなるほど服薬アドヒアランス不良のリスクは低くなることが明らかになった。理由として、複数の薬剤を使用している患者は服薬行動自体の障壁が低いことや、PPの患者は対症療法治療薬を使用している頻度が高く、症状の緩和に服薬が必要とされることから、服薬アドヒアランスが高い結果になったと推測される。

2型糖尿病患者において、より良質な薬物療法の提供を実現するために積極的にPPを削減することは、重要な課題である。本研究が糖尿病薬物療法に携わる臨床薬剤師の活躍に貢献できることを期待する。

以上