

氏名	とみなが よしこ 富永 佳子
学位の種類	博士 (薬科学)
学位記番号	博士甲第 4929 号
学位授与の日付	平成 30 年 9 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	糖尿病患者における服薬アドヒアランスに関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 望月 眞弓 (医学博士) (副査) 教授 大谷 壽一 (博士 (薬学)) 准教授 齋藤 義正 (博士 (医学))

論文内容の要旨

【緒言】

アドヒアランスとは「医療者からの推奨に同意し、服薬や食事療法、生活習慣の見直しを実践すること」とされ、服薬の結果のみを意味するものではなく、患者の同意や納得を伴うものである点に注意が必要である。従って、服薬遵守・コンプライアンスが良い場合でも、アドヒアランスは良いとは限らない。長期にわたる治療が必要な慢性疾患患者では、指示通りに服薬できているのは先進諸国において平均 50%程度であると WHO が警鐘を鳴らしたのは 2003 年であったが、未だその課題は解決しているとはいえない。アドヒアランス不良には社会・経済要因、患者の内的要因などが複合的に関与し、個々の患者によってそれらは異なる。また、患者は自らの服薬状況をより良く報告する傾向があるため、その把握は容易ではない。

代表的な慢性疾患の一つである糖尿病は世界的に増加しつつあり、罹患率の平均は 8.8%であるが、日本 (10.1%) はそれを上回っている。日本で薬物治療を受けている患者も経年的に増加しており、最新調査では約 320 万人と過去最高である。2010 年頃から新規の作用機序を持つ薬剤の臨床使用が広がり、血糖管理 (HbA1c) 状況も徐々に改善しつつあるが、未だ 4 割強の患者が標準的な目標値 (7%未満) を達成できていない。糖尿病合併症の腎症は、慢性透析の新規導入患者の原疾患として近年では最も多くの割合 (約 4 割) を占めている。慢性透析では 1 人あたり年間 500 万円以上の医療費が必要となり、糖尿病患者の治療状況を改善し、重篤な合併症を予防することは、患者の QOL のみならず、医療費の点からも重要である。

新たな治療薬の選択肢が増えたにもかかわらず糖尿病における血糖管理が十分でないことについて、薬学的観点から服薬アドヒアランスの影響に着目した。しかしながら、日本における研究はコンプライアンスの把握にとどまる研究が多く、本質的なアドヒアランスの研究は限定的である。そこで、糖尿病患者における服薬アドヒアランスの課題解決のための方策を提案することを目的として本研究を行った。

【検討1. 薬局薬剤師の薬学的ケア実践状況と服薬指導に対する認識】

全国 2,600 軒の保険薬局勤務薬剤師を対象とした調査で、合計 1,332 件の回答が得られた。薬学的ケアの国際指標である Behavioral Pharmaceutical Care Scale (BPCS) スコアは 98.7 (理論的最大値: 160) であった。患者の症状や他の服用薬剤の記録、服薬遵守アセスメント、患者記録のスクリーニング、調剤鑑査などの実施率は全体に高いレベルであったが、患者の治療目標を記録することなどについては相対的に実践度が低かった。また、服薬指導に対する認識については、患者の真の服薬状況を把握することについて回答者の 71.2%が難しいと考えていた。さらに、患者の性格や特性を考えて対応することが大事だとしたのは 96.1%に上った。しかし、そうしたコミュニケーションができていたとしたのは 49.9%にとどまった。

日々多くの患者に対する服薬指導を行なう中で服薬状況を確認するのは薬局薬剤師にとって日常的な業務の一つと推測されるが、患者に対して一定の質問を投げかけつつも、確信が持てていない様子が伺える。患者に対する、より良い薬学的ケアの提供にあたって、薬剤師はコミュニケーション能力のさらなる改善が必要であると強く意識していると示唆される。薬剤師の職能が「対物から対人業務へ」大きく変化する中で、患者の生活全般に目を向けていくことが重要であるとの認識を持っているが、求められる役割と現実との間にギャップがあることが伺えた。

【検討2. 糖尿病患者の服薬アドヒアランスとその関係因子】

調査時点で薬物治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象とする質問紙調査として、①直接収集群 (医療機関)、②治療中断歴なし Web 群および③治療中断歴あり Web 群 (疾患パネル登録患者) の別に収集した。背景因子 (性別、年齢、身長、体重、副作用経験の有無、罹病期間、服用薬剤名、低血糖の経験、糖尿病の家族の有無)、HbA1c、服薬アドヒアランス (Morisky Medication Adherence Scale 8 項目版: MMAS)、パーソナリティ特性 (Temperament and Character Inventory: TCI) のうち、損害回避 (不確実なことに対して心配する傾向を示す)、自己志向性 (自分の行動をコントロールする傾向を示す) の 2 つについて調べた。なお、中断歴のある患者については治療中断および再開の理由も調査したが、当該項目以外はすべて調査時点の状況を表すデータとして収集した。

合計 506 例 (①直接収集群 212 例、②中断歴なし Web 群 146 例、③中断あり Web 群 148 例) を収集した。MMAS の群別合計スコア (平均±標準偏差) は①群 6.6 ± 1.5、②群 6.4 ± 1.7、③群 6.1 ± 1.6 であった。③群は①群よりも低く、統計学的に有意であった (Tukey-Kramer HSD test, $p=0.019$)。3 段階評価における Low の割合は全体 31.8%、①群 22.6%、②群 35.6%、③群 41.2%であった。①群、②群のみを用いて、MMAS を従属変数、背景因子と TCI を独立変数とする単回帰・重回帰分析を行った。

単回帰分析では年齢、TCI 自己志向性は MMAS スコアに対して正の相関、糖尿病薬剤数、副作用経験、TCI 損害回避については MMAS スコアに対して負の相関を示した。重回帰分析で TCI 自己志向性および副作用経験がそれぞれ、MMAS スコアと正の相関、負の相関を示した。収集方法の違いについては、単回帰・重回帰分析のいずれにおいても、有意な関係性はなかった。

③群における中断理由（複数選択可、n=148）では、社会・経済要因（多忙だった、経済的に負担だった、医師と合わなかった、治療内容に納得できなかった）が 55.4%、患者の内的要因（体調が良かった、通院しなくても大丈夫だと思った、治療する必要性を感じなかった）が 37.2%であった。再開の理由（自由記述、n=140）では、「HbA1c が高いことが分かったため」（39.2%）が最も多く、次に「合併症・自覚症状が出たため」（29.0%）が多かった。

参加者全体としては 31.8%がアドヒアランス不良（Low）に該当したが、同割合を群別にみると、③群 41.2%は、①群 22.6%や②群 35.6%に比較すると高い割合を示し、治療中断歴のある患者は、たとえ治療を再開した場合であっても、中断歴のない患者に比べるとアドヒアランスが悪い場合が多いことが考えられた。疾患パネル登録患者を対象とすることにより、これまで詳細検討がなされていなかった、治療中断歴のある患者についても分析することができた。「患者の内的要因」により中断に至った 4 割の患者は、糖尿病という疾患、血糖管理の必要性と重要性について適切に理解しているとは言い難く、「不適切な病識」を有していると考えられる。こうした認識を持つ患者をどのようにして見極めるのかを検討することにより、治療中断の予防や服薬アドヒアランス不良の改善に役立つ可能性が示唆された。

【検討 3. 糖尿病患者の病識と治療中断・アドヒアランス不良との関係】

調査時点で薬物治療を受けている 2 型糖尿病患者（疾患パネル）を対象とする自記式質問紙調査法として、治療中断歴なし、治療中断歴ありに分けて収集した。背景因子の他、服薬アドヒアランス（12 問：12-60 点）、自己効力感（17 問：17-85 点）を測定した。病識については独自に作成した 20 問について調査した。中断歴のある患者では、調査時点の病識とともに、治療中断当時についても回答を求めた（本項目を除き、中断歴のある患者についても全て中断当時ではなく、調査時点の状況）。合計 308 例（中断歴なし 179 例、中断歴あり 129 例）を収集した。

1) 服薬アドヒアランスについては、全項目合計スコアでは中断歴の有無による違いはなかった。4 つの下位尺度のうち服薬遵守度では、中断歴なし群（14.3 ± 1.5、平均 ± 標準偏差）は中断歴あり群（13.7 ± 2.3、同）に比べて高く、統計学的に有意であった（t-test, p=0.032）。他の下位尺度では差はなかった。

2) 各病識質問に関する応答変数（1-5）について探索的因子分析を行った結果、3 つの因子が抽出され、それぞれ「合理的な理解」「偏った解釈」「長期視点での覚悟」と命名

した。

3) 過去に中断歴のあった患者であっても、調査時点の病識としては 3 因子ともに、中断歴のない患者との間に有意な差は見られなかった。

4) 治療中断歴のある患者における、治療中断当時と調査時点の病識との比較では、治療中断当時は調査時点に比べて、「合理的な理解」を示す場合は少なく、「偏った解釈」をする場合が多く、「長期視点での覚悟」を示す場合は少なかった。いずれも統計学的に有意であった (いずれも t -test, $p < 0.001$)。

5) 病識因子別に服薬アドヒアランスを比較したところ、「合理的な理解」は 3 群を通じた線形性があり、Poor 群、Fair 群、Good 群の順に上がっていた。「偏った解釈」については Poor 群は Good 群よりも高く、「長期視点での覚悟」は Fair 群は Good 群よりも低く、Fair 群と Poor 群には差はなかった。

服薬アドヒアランスや治療中断には、「合理的な理解」「偏った解釈」「長期視点での覚悟」といった患者の病識が複合的に関係していることが明らかになった。こうした病識傾向を持つ患者を治療の初期段階から把握することができれば、アドヒアランス不良の改善や治療中断の予防に役立てることが可能になると期待される。しかしながら、「偏った解釈」は既存の病識質問票ではほとんど見られない概念であり、研究者や医療者の関心は高いものではなかったといえる。また、面談を主体とする日常臨床ではその判別は容易ではないことも推察され、介入手段としての適応にあたっては工夫が必要と考えられる。

【検討 4. 糖尿病患者に対する介入支援ツールの構築】

検討 3 と同じデータを用い、服薬アドヒアランススコアを 2 値データ (Poor 群 vs Fair/Good 群) とし、これを従属変数とするロジスティック回帰分析を行ない、Poor 群となる確率 (アドヒアランス不良リスク) を推定するモデル式を作成した (病識に関する 4 問、自己効力感に関する 1 問、感度 81.0%、特異度 55.0%)。さらに、介入に役立つ考えられる病識に関する 3 問 (検討 3 において偏った解釈に分類されたもの) を加えて、合計 8 問で構成する簡易質問票とした。介入支援ツール (エクセル) は、アドヒアランス不良リスクの自動計算結果を提示し、アドヒアランス不良の兆候のある場合には関連する病識質問にフラグが付くように設計した。

リスク推定モデルの信頼性についてはクロスバリデーション法を用いたため、本研究以外の標本における精度は確かめられておらず、今後の検討課題としたい。

【結語】

本研究では、これまで検討されることがなかった、パーソナリティ特性と服薬アドヒアランスとの関係を示した。また、患者の内的要因として「病識」に着目し、「合理的な理解」「偏った解釈」「長期視点での覚悟」という複数の要素が存在することを明らかに

した。中でも、アドヒアランス不良患者に特徴的な「偏った解釈」は、治療中断につながる可能性もあり、医療者にとってもその存在を把握するのが困難な可能性も高い。アドヒアランスリスクの「数値化・可視化」ができる「リスク予測モデル」は、現時点ではコンプライアンスが良くても、将来的に悪くなるかもしれない患者を見出すことにもつながる。多くの薬剤師は患者の性格や特性を見極めること、アドヒアランスを把握することは難しいと感じていることを考慮すると、リスク算出および病識特性表示を自動化した「介入支援ツール」は 日常臨床におけるアドヒアランスの課題解決のための一助となることが期待される。

論文審査結果の要旨

25 分間の論文発表の後、研究科教員からの試問ならびに質疑応答を 15 分間行った。発表者は、まず本論文の主テーマである「アドヒアランス」について基礎系教員にも分かりやすく説明し、さらに研究背景となる糖尿病患者におけるアドヒアランスの課題とそれを解決することの意義を的確に説明した。その上で、糖尿病患者のアドヒアランス不良となるリスクの予測を、治療中断経験のある糖尿病患者のデータ分析をもとに行い、「アドヒアランス不良リスク予測モデル式」を作成し、リスクの可視化を実現したことを発表した。

発表後の質疑では、これまでに無い新たな視点で糖尿病患者のアドヒアランス低下を解決するという **challenging** な研究を高く評価するコメントが目立った。15 分間の質問で計 8 名の教員から質問が相次いだ。主な質問は、1) 血糖コントロールとアドヒアランスとの関連性はあるのか、2) 中断経験のある患者の病識の変化と治療再開との時間関係、3) 心配症傾向とアドヒアランス不良の関係、4) HbA1c の管理目標値は年齢や併用薬などに異なるがリスク予測ツールでは考慮できているか、5) SMBG 測定とアドヒアランスとの関係、6) 成功体験とアドヒアランスとの関係、7) 病識質問のバリデーション、8) 食事、運動療法についてなどである。発表者は、いずれの質問に対しても、自身の研究結果や知見をもとに的確かつ明瞭に回答し、質問者からは概ね了解された。

本研究は、日本人糖尿病患者の治療について、食事・運動療法という観点ではなく、薬剤師の立場として薬物療法の観点から追究し、服薬アドヒアランスの向上により治療コントロールの目標を達成することを最終のゴールとしている。現在、本研究の成果をもとに、アドヒアランス不良になるリスクを予測し、薬学的介入をどのようにしていくかを示すプログラムを作成し、その有用性を薬局において検証する試験を実施中であり、その成果に期待を寄せる声も多かった。

その後の判定会議において、本論文の内容は本学の博士（薬科学）の学位に十分値するものと判定された。

論文目録

【主論文に関する原著論文】

Y. Tominaga, T. Aomori, T. Hayakawa, M. Isawa, M. Mochizuki.
Multidimensional quantitative analysis of pharmaceutical care by community pharmacists:
A Japanese nation-wide survey. *European Journal of Person-Centered Healthcare*.
(accepted Jan 16, 2018, in press).

Y. Tominaga, T. Uchikura, M. Watanabe, M. Mochizuki.
Community pharmacists' current perceptions of medication counseling in Japan: Classification
by latent class analysis. *European Journal of Person-Centered Healthcare*.
(accepted May 29, 2018).

Y. Tominaga, T. Aomori, T. Hayakawa, N. Kijima, D.E. Morisky, K. Takahashi, M. Mochizuki.
Possible associations of personality traits representing harm avoidance and self-directedness
with medication adherence in Japanese patients with type 2 diabetes.
Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences. 4:16 (2018)

Y. Tominaga, T. Aomori, T. Hayakawa, D.E. Morisky, K. Takahashi, M. Mochizuki.
Relationship between medication adherence and glycemic control in Japanese patients with type
2 diabetes. *Pharmazie*. (accepted July 6, 2018).

【参考論文】

該当なし