
博士学位論文 2018 (平成 30) 年度

糖尿病患者における服薬アドヒアランスに関する研究

要約版

慶應義塾大学大学院薬学研究科

富永佳子

目 次

略号	3
緒言	4
第1章 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	7
1. 方法	7
1.1. 対象者	7
1.2. デザイン	7
1.3. 調査項目	8
1.4. サンプルサイズ	9
1.5. 統計解析	9
1.6. 倫理審査および実施時期	9
2. 結果	9
2.1. 対象者の背景	9
2.2. 薬学的ケアの実践状況	10
2.3. 服薬指導に対する課題意識	10
2.4. 薬学的ケアの実践にあたっての課題	12
3. 考察	12
4. 小括	13
第2章 糖尿病患者の服薬アドヒアランスとその関係因子及び血糖管理への寄与度	14
1. 方法	14
1.1. 対象者	14
1.2. デザイン	14
1.3. 調査項目	14
1.4. 統計解析	16
1.5. 倫理審査および実施期間	17
2. 結果	17
2.1. 対象者の背景	17
2.2. MMAS の現状	17
2.3. MMAS 関係因子	18
2.4. HbA1c 関係因子	18
2.5. 治療中断および再開の理由	18
3. 考察	19
4. 小括	21
第3章 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	22
1. 方法	22
1.1. 対象者	22

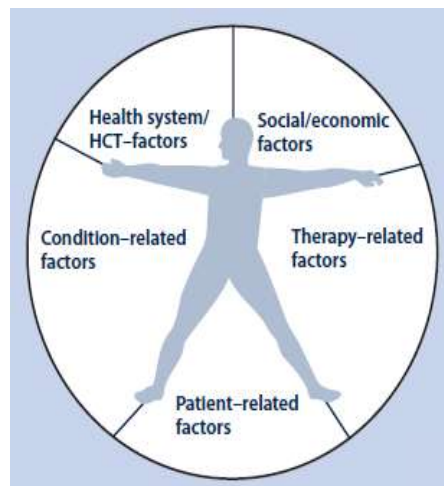
1.2.	デザイン	22
1.3.	調査項目	22
1.4.	統計解析	23
1.5.	倫理審査および実施時期	24
2.	結果	24
2.1.	対象者の背景	24
2.2.	服薬アドヒアランス	25
2.3.	自己効力感	25
2.4.	病識質問への応答と潜在因子の抽出	25
2.5.	治療中断歴と病識との関係	25
2.6.	服薬アドヒアランスと病識の関係	26
3.	考察	26
4.	小括	27
第4章	糖尿病患者に対する介入支援ツールの構築	28
1.	方法	28
2.	結果	29
2.1.	アドヒアランス不良リスク推定モデル	29
2.2.	介入支援ツールの構築	29
3.	考察	31
4.	小括	31
総括		32
引用文献		34
学位対象論文に関する原著論文		39
謝辞		40

略号

AUC	Area Under Curve
BPCS	Behavioral Pharmaceutical Care Scale
HbA1c	glycosylated hemoglobin
MMAS	Morisky Medication Adherence Scale 8
ROC	Receiver Operating Curve
TCI	Temperament and Character Inventory

緒言

世界保健機構（World Health Organization : WHO）によれば、「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」とされる。アドヒアランスの概念は服薬に限定するものではなく、糖尿病患者の場合であれば、食事、運動、血糖測定、その他の生活習慣などセルフケア全般についてあてはまるものである。また、アドヒアランスは患者の能動的な行動として捉えるものであるとともに、その行動に至る過程にも着目する。疾患の認知、治療の必要性の理解、家族や周囲のサポート、日々の生活の忙しさ、医療者への信頼感、医療費負担など様々な要因が影響しており²⁻⁵⁾、服薬行動における課題は患者個人の問題とするのではなく、様々な医療者が連携し、包括的に取り組むことが強く求められるものである（右図）。長期にわたる治療が必要な慢性疾患患者の場合、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 が警鐘を鳴らしたことから、こうした課題が広く注目され、アドヒアランスの概念が広まるきっかけとなった。



The five dimensions of adherence
 ”Adherence to Long-term Therapies:
 Evidence for Action” (WHO 2003) より

日本における服薬アドヒアランスに関する研究は限定的である。前述のように、アドヒアランスは患者自身はその服薬に同意していることを内包する概念であるため、指示どおりに服薬したかどうか（服薬遵守、コンプライアンス）を確認するだけでは十分とはいえない。しかしながら、日本ではコンプライアンスの確認にとどまる報告も多く、アドヒアランスに関係する因子の検討やアドヒアランスの改善を目的とした介入研究もほとんど見られない。

服薬アドヒアランスについての研究を進めるにあたって、代表的な慢性疾患の一つである糖尿病を取り上げることとした。WHOによれば⁶⁾、全世界の糖尿病患者数は2015年時点で約4億人と推計され、2030年には6億人を超えるともいわれる。また、罹患率（20歳以上80歳未満）の平均は8.8%であるが、日本（10.1%）はそれを上回っている。また、最新の調査における日本人糖尿病患者は約1,000万人（2016年）⁷⁾、薬物治療を受けている糖尿病患者は約320万人（2014年）と推計される⁸⁾。2010年頃からDPP4（dipeptidyl peptidase 4）阻害薬、GLP1（glucagon-like peptide 1）作動薬、sodium-glucose cotransporter 2（SGLT2）阻害薬、といった新たな作用機序を持つ治療薬やそれらを含む配合剤の使用も広がってきており、糖尿病データマネジメント研究会（Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group: JDDM）による血糖管理指標HbA1cの年次推移によれば⁹⁾、血糖管理状況は徐々に改善していることが伺える（図1）。しかしながら、2013年以降は若干上昇傾向を示し、その後は横ばいが続いている。また、2型糖尿病患者のHbA1c分布状況によれば、未だ約4割の患者が標準的な目標値（7%未満）を達成できていない（図2）。

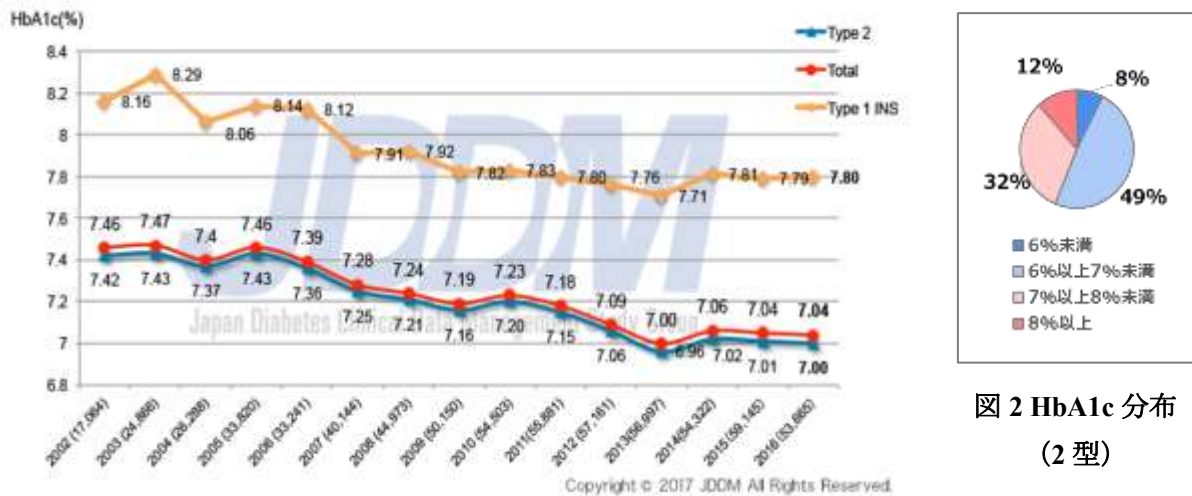


図 1 各年度の平均 HbA1c 推移

糖尿病データマネジメント研究会 JDDM：約 100 施設の実地医家・病院による研究会グループ。基礎資料については、毎年 5～7 月にデータを収集、公表している（2010 年以降、対象患者数は毎年約 54,000～59,000 人）。

アドヒアランス不良は患者個人の治療上の観点のみならず、医療費の点でも深刻な問題であることも指摘されている⁹⁾。糖尿病の場合、血糖管理が不十分で高血糖状態が長期間継続することにより、重篤な合併症を招き、腎不全や失明に至る可能性もある。糖尿病性腎症は慢性透析の原疾患として、2016 年では全体の 4 割超を占めている¹⁰⁾。慢性透析では一人あたり年間約 500 万円の医療費が必要となり、アドヒアランス不良が医療費高騰につながる顕著な例の一つといえる。しかしながら、海外のシステマティックレビュー（2015 年）では糖尿病患者の服薬アドヒアランスが 80%以上を示したのは 27 報告中 6 報告（22%）であり³⁾、服薬アドヒアランスが十分でないことは古くから指摘されながらも、未だ解決していない課題であるといえる。日本においても、調査によって違いはあるものの、「飲み忘れることがある」と回答した糖尿病患者は 3～8 割を占めていた¹¹⁻¹⁴⁾。

糖尿病治療においては、食事や運動などの生活習慣の改善が優先され、それだけで良好な血糖管理が困難な場合に薬物治療を開始することになる。脳・心臓血管、網膜・腎臓における合併症発現を予防するためには血糖を一定以下に保つことが必要であり、薬物治療を行う場合であっても、引き続き生活習慣の改善を含めた患者自身によるセルフケアが重要となる。そのため、患者自身が治療の重要性について理解し、具体的な対応方法に関する知識を持つことができるよう糖尿病患者向けの教育入院プログラムも多く病院で実施されている。糖尿病患者のセルフケア行動の支援においては、情報提供を中心とする指導型から、患者自身における治療への取り組みの自信（自己効力感）を高めるような動機づけ型への転換が求められつつあるが^{15,16)}、こうした動機づけ型プログラムの実施率は日本では全体的にまだ低い^{17,18)}。良好な血糖管理に役立つ一方、途中脱落が 35%に見られたとの報告もある¹⁹⁾。

このような背景を踏まえて、本研究は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た。まず、服薬アドヒアランスに関する医療者側の認識を調べるため、薬局薬剤師を対象とした全国調査を行った（第1章）。次に、糖尿病患者を対象とした調査において、服薬アドヒアランスに影響する要因、服薬アドヒアランスと血糖管理との関係性について分析を行なうとともに、治療中断の理由を明らかにした（第2章）。その結果を踏まえて、患者の「病識」（疾患認知、治療の必要性の理解）に着目した追加的な調査を実施し、病識に関する因子について詳細な検討を行なった（第3章）。さらに、服薬状況に関する直接的な質問によらず、病識質問への回答結果から服薬アドヒアランスを推定する予測モデルを構築し、日常臨床で適応しやすい実践的な介入支援ツールとしてプログラム化した（第4章）。

第1章 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

服薬アドヒアランス不良は世界的にも大きな課題であると認識されており、その現状や介入による検討など「患者」を主体とする研究報告は多い。しかしながら、そうした患者に実際に対応している「医療者」は、服薬アドヒアランスとそれに対する自らの関わりについてどのように認識しているのかという報告はほとんどない。そこで、糖尿病患者の服薬アドヒアランスの課題を検討するにあたって、医薬品の適正使用に対して重要な役割を担っている薬剤師の意識や行動の把握を試みることを有用であると考えた。糖尿病患者はインスリン導入時や教育目的での入院、低血糖による急性症状の発現時などを除けば、外来治療が基本であり、薬局薬剤師が対応する機会も多いと推測されるため、調査対象は薬局薬剤師とした。

薬局薬剤師の職能は近年大きく変化しており、『患者のための薬局ビジョン』（2015年）²⁰⁾にあるように、対人業務の充実が強く求められている。薬局薬剤師が実践する業務を患者視点で捉えた評価尺度として Odedina らが開発した Behavioral Pharmaceutical Care Scale (BPCS)²¹⁾がある。これは Hepler & Strand が提唱した「薬学的ケア：Pharmaceutical care」の概念²²⁾ “the responsible provision of drug therapy for the purpose of achieving definite outcomes that will improve a patient’s quality of life”に基づくものであり、この概念は薬物治療にかかわる医療者にとって普遍的なものといえる。

そこで、以下を目的として本研究を行った。

- 1) 薬局薬剤師の薬学的ケアの行動レベルでの実践度について、BPCS を用いて評価する
- 2) 服薬指導について、薬局薬剤師の意識を調べる
- 3) 薬学的ケアの実践について、薬局薬剤師の課題認識を調べる

1. 方法

1.1. 対象者

地方厚生局が公開する登録保険薬局（2016年5月時点）から無作為に抽出した2000軒に対して郵送、並びに保険薬局事業企業5社（杏林堂薬局、ココカラファイン、ツルハ、ファーコス、ファーマホールディング）の系列薬局600軒に対して電子メール送付により調査協力を要請した。案内には質問票を掲載するURLを記し、研究参加への同意を表明した後に回答画面が現れる設計とした。なお、各店舗における回答者は1人に限定せず、複数薬剤師による回答を求めた。

1.2. デザイン

自記式質問紙横断調査法

1.3. 調査項目

1.3.1. 対象者の背景

対象者の背景として、性別、年齢、経験年数、店舗数（同一経営）、処方箋枚数（月間）、薬剤師数（常勤人数換算）、医師との連携程度、病院薬剤師との連携程度、応需処方箋における付帯情報（臨床検査値、診断名）の割合、電子システムの導入率（薬剤相互作用、併用禁忌）、保健償還実施率（服用歴管理指導料、在宅服用歴管理指導料）、健康相談への対応の有無についての情報を収集した。

1.3.2. 薬学的ケアの実践状況

BPCS（32項目）は海外で開発された評価尺度であり、本研究実施に先立ち、日本語版を作成した。英語から日本語への順翻訳、翻訳した日本語から英語への逆翻訳を行い、オリジナルの英語表現と比較し、疑義のあるものは欧州の研究実施者に確認した後、日本語版を確定した。

BPCSは3つの次元、A：患者への直接対応（17項目）、B：医師・他の薬剤師との協働（8項目）、C：その他（7項目）で構成される。Aの項目は慢性疾患（高血圧、糖尿病、喘息など）の直近5人の初来局・再来局の患者、薬剤関連の問題のあった直近5人の患者への対応を振り返り、項目毎に具体的に示された薬学的ケアを実施した人数を0～5人で回答する。BおよびCの項目（1項目を除き）はここ2週間に対応した全ての患者への対応を振り返り、その実施頻度を5段階（1：全くなし、2：めったにない、3：時々、4：頻繁に、5：常に）で回答する。A、B、Cの各項目への応答結果をスコア化し、合計値を評価する（理論的分布範囲：32～160点）。BPCSは薬学的ケアの定義²²⁾に沿って網羅的に実践状況を評価するために開発されたものであり²³⁾、欧州諸国での調査結果が報告されている^{24,25)}。

1.3.3. 服薬指導に対する認識

服薬指導に対する認識を調べる項目として、「a. 患者さんの真の服薬状況を聞きだすのは難しい」、「b. 疾患や薬について教育的な指導を行うことで、患者さんの治療行動は改善する」、「c. 患者さんの性格や特性を考えて対応することは大事だと思う」、「d. 患者さんの性格や特性を見極めるのは難しい」および「e. 自分は患者さんにあわせたコミュニケーションができていると思う」の5つについて、5件法のリッカートスケール（そう思う、どちらかといえばそう思う、どちらともいえない、あまり思わない、全然思わない）による回答を求めた。

1.3.4. 薬学的ケアの実践に関する課題

任意回答項目として、「薬学的ケアを実践する上での課題をあげて下さい（自由記述形式）」と

いう質問項目を設定した。回答結果はテキストデータとして複数の評価者で独立してレビューを行い、カテゴリー分類を決定し、分類結果の異なる場合は協議の上で最終決定した。

1.4. サンプルサイズ

薬局に勤務する薬剤師（母集団：日本全体で約 161,000 人）²⁶⁾の全国調査として実施するにあたり、必要サンプル数の算出は先行研究²⁴⁾に準じて、次のように行った。まず、先行研究における国別の BPCS スコア割合（理論的最大値に対する割合）が 32-52%²⁴⁾であったことから、最大サンプル数を必要とする 50%を想定割合（信頼区間 3%）として 1060 人と算出された。

1.5. 統計解析

背景因子の項目についてはカテゴリー毎の回答数と割合を算出した。BPCS スコアは各項目毎、ならびに次元、ドメインとしての合計スコアも算出し、それぞれ平均および 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。統計解析ソフトウェアは IBM SPSS version 24 を用いた。

1.6. 倫理審査および実施時期

慶應義塾大学薬学部 人を対象とする研究倫理委員会において承認を受け（承 160408-3「薬局薬剤師による薬学的ケアに関する網羅的定量評価－海外評価尺度を用いた Web 調査－」）、2016 年 6～7 月に実施した。

2. 結果

2.1. 対象者の背景

合計 1,332 名の薬局薬剤師から回答が得られた。今回の調査協力依頼については薬局宛（2,600 軒）に送付し、回答は薬剤師個人としたため、回収率を正確に算出するのは難しいが、1 軒あたり 2-3 名が伝達を受けたとすると回収率は 17.1-25.6%と推測される。

性別は男性・女性でほぼ同じ割合、年齢も 20 代から 50 代以上まで広く分布しており、経験年数としては、「5 年以上 15 年未満」が最も大きな割合（44.9%）を占めていた。同一経営による店舗数は、「100 軒以上」のチェーン薬局が約半数であり、「2-3 名」の薬剤師が勤務する薬局が同じく約半数を占めた。月間処方箋枚数は 999 枚まで、1,000-1,999 枚、2,000 枚以上の 3 区分にほぼ同程度に分布していた。

応需する処方箋のうち、診断名や臨床検査値の付帯情報が添付されている割合については、いずれの情報も最も低い区分である「19%以下」という回答が 9 割以上を占めた。他職種連携頻度

として、医師との連携および病院薬剤師との連携について「頻繁」と回答したのは、それぞれ 10.5%、5.2%であった。服用歴管理指導料ならびに在宅服用歴管理指導料については、それぞれ 92.3%、34.7%が算定していた。

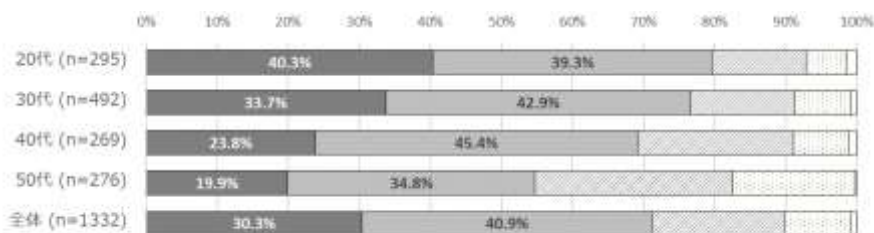
2.2. 薬学的ケアの実践状況

全体としての BPCS スコアは 98.7 (95% CI 97.5-99.9) であった。患者への直接対応次元において、A 記録作成ドメインの A-1 症状 (平均 4.4、以下同様)、A-2 他の服用薬剤の記録 (4.4)、A 患者アセスメントドメインの A-7 症状 (4.1)、A-9 服薬遵守 (4.5)、A-10 薬剤関連の問題 (4.5)、ドメイン分類なしの A-15 患者記録のスクリーニング (4.3) については 5 人中 4 人以上に実践したことを意味する。C その他次元での C-2 調剤鑑査 (4.3)、C-3 情報検索 (4.0) についても平均すると 5 段階レベルで「4: 頻繁に」実践していたことを意味する。これらはいずれも高いレベルで薬学的ケアが行なわれている項目とすることができる。一方、A 記録作成ドメインでの A-3 治療目標 (1.0)、A-5 薬剤関連の問題についての治療のゴール (1.6)、A 患者アセスメントドメインでの A-8 期待する効果 (1.6)、B 照会と相談次元での B-4 患者の治療状況に関する医師との情報共 (1.8)、B-6 医師に対する書面での要約の提供 (1.8) については、5 人のうち 1 人から 2 人程度に対しての実践に留まっていたことを意味するものであり、実践度は低かったことを示した。

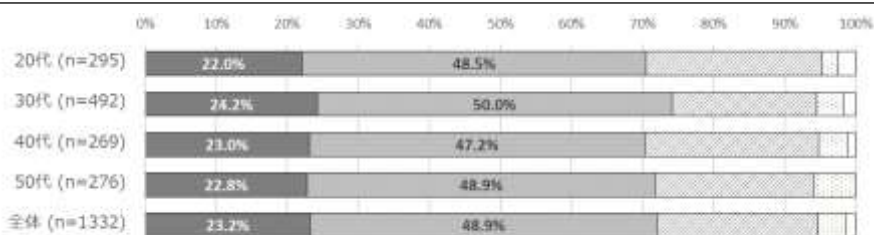
2.3. 服薬指導に対する課題意識

各質問項目別の回答の集計について、全体および年代別の内訳を示す (図 3)。「そう思う」「どちらかといえばそう思う」をあわせた同意割合 (全体) は、「a. 患者さんの真の服薬状況を聞きだすのは難しい」(71.2%)、「b. 疾患や薬について教育的な指導を行うことで、患者さんの治療行動は改善する」(72.1%)、「c. 患者さんの性格や特性を考えて対応することは大事だと思う」(96.1%)、「d. 患者さんの性格や特性を見極めるのは難しい」(65.8%)、「e. 自分は患者さんにあわせたコミュニケーションができていると思う」(49.9%) であった。「a」および「d」については年齢が若くなるにつれ、難しいと回答する割合は高かったが、「b」および「c」については年代間の違いはそれほど顕著ではなかった。「e」については全体に低かったが、「そう思う」だけに限定してみると、年齢が高くなるにつれ、ややその割合が高くなっていった。

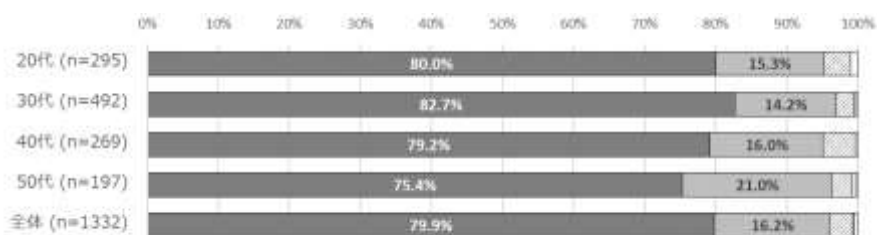
a. 患者さんの真の服薬状況を聞き出すのは難しい



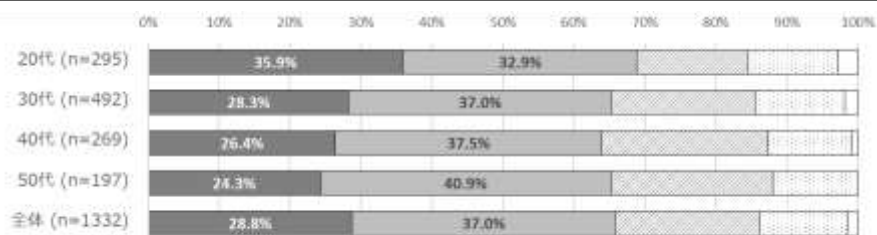
b. 疾患や薬について教育的な指導を行うことで、患者さんの治療行動は改善する



c. 患者さんの性格や特性を考慮して対応することは大事だと思う



d. 患者さんの性格や特性を見極めるのは難しい



e. 自分は患者さんにあわせたコミュニケーションができていると思う

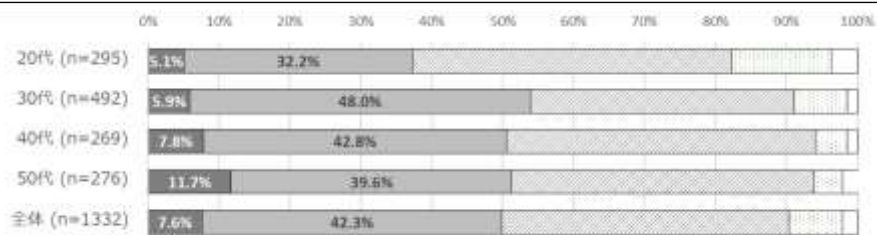


図3 薬局薬剤師における服薬指導に関する意識 (n=1332)

2. 4. 薬学的ケアの実践にあたっての課題

自由記述回答として161件が収集され、そのうち「課題」に言及していたのは142件であった。分類の結果、4つの領域、14カテゴリーが抽出された。4つの領域は、I. 薬剤師自身に関わる要因(58%)、II. 患者に関わる要因(18%)、III. 他医療者に関わる要因(6%)、IV. 環境に関わる要因(18%)であり、件数の多かった上位5つのカテゴリーとしては、【I-1. コミュニケーション能力】(18%)、【I-2. チーム医療への参画】(13%)、【II-1. 薬剤師業務に対する患者の理解】(10%)、【IV-1. 時間・人員の不足】(10%)、【I-3. 患者・生活者本位の視点】(9%)であった。

3. 考察

薬学的ケアの実践度を示すBPCSスコアは98.7(理論的最大値:160)であった。同一尺度を用いた欧州16カ国の調査²⁵⁾では、各実施国のスコアは47.0-82.7であり、日本はこの範囲を越えて、全般に高いレベルであることが明らかになった。BPCSは薬学的ケアを示す次のような行動の実践レベルを把握することを目的として作成されたものである:1)薬物治療に関する患者自身の理解度を見極め、薬剤関連のニーズがないかどうかを確認するための十分な対話、2)薬剤関連の問題(副作用,相互作用,低コンプライアンス)を特定するための、患者の薬物治療の評価、3)治療目標を達成し、薬剤関連の問題が生じないようにするための計画的なモニタリングの実践、4)患者自身の病状・病態に関する教育(ヘルスプロモーション活動含む)、5)薬剤関連問題の予防・特定・解決のための、他薬剤師や他医療者との協働など。このように、BPCS項目の内容は幅広く網羅的なものであるが、質問内容には「記録作成」(A-1-A-6)項目が一定数含まれる。薬学的ケアは毎回の対応が独立したものではなく継続した取り組みであり、適切なフォローアップや他医療者との共有のためにも記録作成は重要な基本業務であるとの考え方がある²⁷⁾。この「記録作成」は日本の保険薬局における服用歴管理指導料算定の必須要件と重なる部分が多い。全回答者の90%以上で同指導を算定していることから伺えるように、薬局の日常業務として定着している。そのため、業務効率化のため電子薬歴システムなどの導入も進んでおり、結果として欧州諸国と比べても高いレベルでの実践できているものと推測される。

しかしながら、BPCSを用いた調査では実践度が低い部分も明らかになった。例えば、「A-3. 治療目標の記録(平均0.99)」、「A-8. 患者が期待する効果のアセスメント(同1.55)」のように、慢性疾患患者が継続して取り組んで行く上での支援は必ずしも活発とはいえないことが伺えた。薬剤師は相互作用のチェックやポリファーマシーの是正など、副作用リスクを低減するような安全性の観点からの適正使用は最も注力している業務の一つであろう。近年徐々に実施率も高まってきた処方医への疑義照会²⁸⁾もそうした意味での職能発揮といえる。しかしながら、目指す治療効果の実現といった、有効性の観点から患者の治療支援を行っていくことについては、未だ十分とはいえないことが示唆された。

服薬指導に対する課題意識では、9割以上の回答者が患者の性格特性を考えて対応することは大事だと考えていた。しかしながら、その実行については7割が難しいと答え、自分は患者にあ

合わせたコミュニケーションができているとしたのは5割程度であった。また、7割の回答者が患者の「真」の服薬状況を聞き出すことについても難しいと感じていることが明らかとなった。おくすり手帳の所持率も徐々に高まり、継続して同じ薬局で調剤を受けることも定着しつつある。また、今回のBPCS調査においても、「A-9. 服薬遵守」(平均4.51)の患者アセスメントは高いレベルで実践されており、薬剤師にとって日常的な業務であると推測する。しかしながら、本結果から、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。薬学的ケアを実践する上での課題を尋ねる質問(自由記述)においても、最も多くの指摘があったのは「I-1. コミュニケーションの能力」(18%)であった。薬局薬剤師は患者に対する、より良い薬学的ケアの提供にあたって、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ことが示唆される。薬剤師に求められる職能が「対物から対人業務へ」大きく変化する中で²⁰⁾、薬局薬剤師はより一層患者の生活全般に目を向けていくことが必要であることについて認識を持っているが、求められる役割と現実との間にはギャップがあることが示唆された。

研究の限界の一つとして、50代、60代の割合がやや少なかったことがあげられる。こうした世代にとってWebによる回答形式が馴染まなかった可能性もあるが、50代、60代あわせて276名、20.7%を構成しており、一定の傾向は十分に把握可能と推測された。また、全ての回答は自己評価であるために、実態との食い違いが生じていることも否定できない。服薬指導の調査項目の一つに「私は患者にあわせたコミュニケーションができている」という表現があるが、仮に薬剤師自身はできていると考えていても、その相手である患者も同じように考えているとは限られないことも念頭において解釈する必要がある。

4. 小括

薬学的ケアの実践度としては、欧州に比べると全般に高いレベルであるものの、患者の治療目標を共有することなどについては相対的に実践度が低かった。日々多くの患者に対する服薬指導を行ない、服薬状況を確認することは薬局薬剤師にとって日常的な業務の一つでありながらも、患者の真の服薬状況を把握することを難しいと考えているのは7割に上った。ほとんどの薬剤師が個々の患者の状況に応じた対応が必要であると認識しながらも、そうしたコミュニケーションができていると回答した薬剤師は約半数にすぎなかった。また、「コミュニケーション能力」については、薬学的ケアを実践していく上での課題としても最も多くの指摘があり、薬剤師にとって重要度の高いことと推測された。薬局薬剤師の業務の重点が「対物から対人へ」シフトしつつある変革期の中で、より一層患者の生活全般に目を向けていく必要性について明らかな認識を持っている。しかしながら、求められる役割と現実との間にはギャップが存在していることが示唆された。

第2章 糖尿病患者の服薬アドヒアランスとその関係因子及び血糖管理への寄与度

緒言で述べたように、日本における糖尿病患者の服薬アドヒアランスに関する詳細検討は十分とはいえない。そこで国際的に広く使用されている自記式質問紙の服薬アドヒアランス尺度の一つである、Morisky Medication Adherence Scale 8項目版（MMAS）²⁹⁻³²）を用いて評価を行うこととした。本研究の目的は以下の通りである。

- 1) 日本人糖尿病患者の服薬アドヒアランスの実態を明らかにする
- 2) これまでに検討されていない患者関連要因であるパーソナリティ特性、及びその他の背景因子と服薬アドヒアランスとの関係を明らかにする
- 3) 服薬アドヒアランスと血糖管理（HbA1c）との関係を明らかにする

1. 方法

1.1. 対象者

調査時点薬物治療を受けている2型糖尿病患者を対象とした。協力医療機関（ツルハ薬局、レジオン薬局、杏林堂薬局、上田薬剤師会会員薬局、大内内科クリニック、玉井整形外科内科病院）において参加同意を直接得た患者（①直接収集群）、並びに楽天リサーチの疾患パネルに登録している患者でWebを通じて参加同意を得た患者とした。後者については、かつて治療を中断したことがない者（②中断歴なしWeb群）と中断したことがある者（③中断歴ありWeb群）に分けて収集し、中断期間の定義は半年以上とした。

1.2. デザイン

質問紙横断調査法

1.3. 調査項目

調査項目とそれらへの記入者を収集方法別に示す（エラー! 参照元が見つかりません。）。①直接収集群においては、対象者が記入した後の用紙は封筒に入れて返却するか、または研究実施者に直接郵送するものとした。

表 1 調査項目一覧と調査票への記入者

	①直接収集群 (中断歴なし)	②中断歴なし Web 群	③中断歴あり Web 群
<ul style="list-style-type: none"> ・服薬アドヒアランス^{a)} ・パーソナリティ特性^{b)} ・副作用経験の有無 ・過去1年以内の低血糖の経験 ・糖尿病の家族の有無 ・糖尿病の罹病期間 ・身長、体重 	対象者が記入 ^{d)}	対象者が記入	対象者が記入
<ul style="list-style-type: none"> ・性別、年齢 ・過去1年間のHbA1c値^{c)} ・調査時点の服用薬剤名 			
<ul style="list-style-type: none"> ・治療中断した理由^{d)} ・治療再開した理由^{e)} 	(該当しない)	(該当しない)	

a) MMAS を使用（詳細は 1.3.1）

b) Temperament and Character Inventory (TCI) を使用（詳細は 1.3.2）

c) 少なくとも 3 測定値以上

d) 選択式質問（複数選択可能）

e) 自由記述

f) いずれの記入用紙も識別番号を印刷したものをを用い、それらのマッチングにより同一対象者のデータであることが判別できるようにした

1.3.1. 服薬アドヒアランスの評価

服薬アドヒアランスを測る尺度として Morisky らが開発した MMAS²⁹⁻³²⁾ を用いた。MMAS は 8 つの質問に対する応答結果（質問 1-7 については 2 件法、質問 8 は 5 件法）を所定のコーディングに基づきスコア化するものである。合計スコアの理論的分布範囲は 0-8 点であり、スコアが大きいほどアドヒアランスが良いことを意味する。3 つのレベル（High : 8 点、Medium : 6 点以上 8 点未満、Low : 6 点未満）による評価もある。本尺度は服薬割合を直接測定する指標ではないものの、飲み忘れや意図的な減量・服薬中止のような行動特性があるかどうかについて、逆から尋ねる（「飲み忘れたことがありますか」など）ことで正直な回答が得られやすいように配慮した設計である。さらに本研究では、①直接収集群においては、回答内容を医療者が見ることがないような手順で収集し、社会的望ましきによるバイアスを極力軽減できるようにした。

1.3.2. パーソナリティ特性の評価

パーソナリティ特性を測る尺度として Cloninger らが開発した Temperament and Character Inventory (TCI)³³⁾ を用いた。TCI は、肥満患者の減量プログラム³⁴⁾、アルコール依存症治療³⁵⁾、睡眠時無呼吸症候群患者における持続陽圧呼吸療法³⁶⁾ の治療レジメンのアドヒアランスとの関係性の検討に用いられている。本尺度は、パーソナリティを7つの特性で説明し、全140質問でその特徴を把握するものである。本研究では、先行研究³⁴⁻³⁶⁾においてアドヒアランスとの関係性が認められた「損害回避」「自己志向性」の2つの尺度に限定して質問票(各20質問)を構成した。バリデーションが確立している木島らの日本語版^{37,38)}を用い、5件法(あてはまらない、あまりあてはまらない、どちらでもない、少しあてはまる、あてはまる)による回答結果を所定のコーディング基準によりスコア化した(逆転質問含む)。各尺度の理論的分布範囲は20-100点であり、スコアが大きいほど特性傾向が強いことを意味する。

1.4. 統計解析

統計解析ソフトウェアは SAS JMP13 を用いた。

1.4.1. 対象者の背景

対象者の群別(①直接収集群、②中断歴なし Web 群、③中断歴あり Web 群)に記述統計量を算出した。連続変数については平均及び標準偏差、カテゴリ変数については各区分の件数及び割合とした。

1.4.2. 服薬アドヒアランス

対象者の群別(①直接収集群、②中断歴なし Web 群、③中断歴あり Web 群)に MMAS の合計スコアについて記述統計量を算出した。連続変数としての取り扱いに加えて、3つの区分(High: 8点、Medium: 6点以上8点未満、Low: 6点未満)のカテゴリ変数としても算出した。3群間の比較は平均値に対する分散分析ならびに多重性を考慮した検定を行った(Tukey-Kramer HSD test、有意水準5%、両側検定)。

服薬アドヒアランスの関連因子を検討するため、背景因子を独立変数とし、MMAS を従属変数とした単回帰分析ならびに重回帰分析を行った。重回帰分析については、独立変数全てを強制投入し、ステップワイズ法により変数選択を行った(変数増減法、カット値 $p=0.1$)。

1.4.3. HbA1c における服薬アドヒアランスの寄与度

MMAS および背景因子を独立変数とし、HbA1c を従属変数とした単回帰分析ならびに重回帰分

析を行った。重回帰分析については、独立変数全てを強制投入し、ステップワイズ法により変数選択を行った（変数増減法、カット値 $p=0.1$ ）。

1.4.4. 治療中断歴のある患者における中断と再開の理由

③中断歴あり Web 群における独自調査項目である、治療中断の理由、再開の理由について集計した。自由記述回答とした後者については、内容別にカテゴリー化を行った。

1.5. 倫理審査および実施期間

慶應義塾大学薬学部 人を対象とする研究倫理委員会において承認を受け（承 161215-1「糖尿病患者のパーソナリティ特性と治療行動に関する横断的調査研究」、承 170120-1「糖尿病患者のパーソナリティ特性と治療行動に関する横断的調査研究-患者パネルを用いた Web 調査-」）、直接収集法については 2016 年 12 月～2017 年 4 月、Web 収集法については 2017 年 4 月に実施した。

2. 結果

2.1. 対象者の背景

有効回答として合計 506 例が得られた。内訳は、①直接収集群、②中断歴なし Web 群、③中断あり Web 群について、それぞれ 212 例、146 例、148 例で、①については過去に半年以上治療を中断した者は含まれていなかった。

②および③の Web 群は①直接収集群に比べて、男性割合が 15～20%程度高く、年齢は約 10 歳程度低かった。また、②および③の Web 群は①直接収集群に比べて、糖尿病薬剤数がやや少なく、インスリン使用割合も 9～10%少なかった。

2.2. MMASの現状

服薬アドヒアランス尺度として用いた MMAS の群別の 8 項目合計スコアおよび 3 区分（High、Medium、Low）の内訳を示す（エラー! 参照元が見つかりません。）。なお、③中断歴あり Web 群についても現時点での評価である。

8 項目合計スコアの平均±標準偏差は全体、①直接収集群、②中断歴なし Web 群、③中断歴あり Web 群ではそれぞれ、 6.5 ± 1.6 、 6.6 ± 1.5 、 6.4 ± 1.7 、 6.1 ± 1.6 であった。多重比較検定の結果、①と③の間に統計学的に有意な差 ($p=0.019$) が見られた。

また、3 区分での評価としてアドヒアランス不良を示す Low に分類されたのは、全体、①直接収集群、②中断歴なし Web 群、③中断歴あり Web 群では、それぞれ 31.8%、22.6%、35.6%、41.2%

であった。

2.3. MMAS関係因子

MMAS 合計スコアについては、3群のうち①直接収集群と③中断歴あり Web 群において有意な差が見られ、これらの間では収集方法および中断歴の有無という2種類の違いが混在する形となる。解析結果の解釈が複雑になることを避けるため、MMAS を従属変数とする回帰分析においては③中断歴あり Web 群は分析に含めず、①直接収集群と②中断歴なし Web 群のみを統合して解析を行った。なお、①、②は治療中断歴のない患者ということでは共通しているものの、収集方法に伴う違いが独立して影響しているかどうかも検討するために、収集方法も独立変数に加えた。

単回帰分析においては、年齢 (beta 0.13, 95%CI 0.00 to 0.03, $p = 0.0179$)、TCI 自己志向性 (beta 0.15, 95% CI 0.01 to 0.04, $p = 0.006$) は MMAS スコアに対して正の相関、糖尿病薬剤数 (beta -0.11, 95% CI -0.31 to -0.02, $p = 0.028$)、副作用経験 (beta -0.18, 95% CI -0.52 to -0.14, $p = 0.001$)、TCI 損害回避 (beta -0.11, 95% CI -0.03 to -0.00, $p = 0.033$) については MMAS スコアに対して負の相関を示した。重回帰分析においては、TCI 自己志向性 (beta 0.12, 95% CI 0.00 to 0.04, $p = 0.037$) および副作用経験 (beta -0.14, 95% CI -0.46 to -0.06, $p = 0.011$) 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、単回帰分析、重回帰分析のいずれにおいても、有意な関係性は見られなかった。

2.4. HbA1c 関係因子

MMAS を従属変数とする回帰分析においては、③中断歴あり Web 群は含めず、①直接収集群と②中断歴なし Web 群のみを統合して解析を行った (2.3 参照)。HbA1c を従属変数とする回帰分析においても、MMAS は独立変数として含まれていることを考慮し、同様に①と②の2群を統合して解析を行った。また、本解析においても、収集方法も独立変数に加えた。

単回帰分析においては、糖尿病薬剤数 (beta 0.26, 95% CI 0.15 to 0.34, $p < 0.001$)、インスリン使用 (beta 0.23, 95% CI 0.17 to 0.42, $p < 0.001$)、低血糖の経験 (beta 0.11, 95% CI 0.01 to 0.27, $p = 0.031$) は HbA1c に対して正の相関、MMAS スコア (beta -0.16, 95% CI -0.18 to -0.04, $p = 0.002$) は HbA1c に対しては負の相関を示した。重回帰分析においては、糖尿病薬剤数 (beta 0.19, 95% CI 0.08 to 0.28, $p < 0.001$) およびインスリン使用 (beta 0.16, 95% CI 0.07 to 0.34, $p = 0.003$) が HbA1c に対して正の相関、MMAS スコア (beta -0.13, 95% CI -0.15 to -0.02, $p = 0.012$) は負の相関を示した。収集方法の違いについては、単回帰分析、重回帰分析のいずれにおいても、有意な関係性は見られなかった。

2.5. 治療中断および再開の理由

③中断歴あり Web 群における、治療中断の理由 (複数選択可) としてカテゴリー分類別では、

社会・経済要因（82例）は55.4%、患者の内的要因（55例）は37.2%であった。社会・経済要因としては、「仕事・家庭の事情で忙しかったから」（48件、32.4%）、「医療費が経済的に負担だったから」（33件、22.3%）、「医師と合わなかったから」（18件、12.1%）などが含まれ、患者の内的要因としては、「体調が良かったから」（29件、19.6%）、「通院しなくても大丈夫だと思った」（27件、18.2%）、「治療する必要性を感じなかったから」（15件、10.1%）などが含まれていた。

③中断歴あり Web 群の患者はいずれも調査時点は薬物治療を行っている者であるため、どのようなきっかけで再開に至ったのか、その理由について自由記述により回答を求めた（140例、95.5%の回答率）。再開の理由で最も多くの割合を占めたのは「HbA1cが高いことが分かった」（55例、39.2%）というものであり、健康診断などで自らの検査値について改めて気づかされたり、その結果を受けて受診を勧められたりした場合であった。次に多かったのは、「合併症・自覚症状が出たため」（42例、29.0%）というものであり、脳梗塞や心筋梗塞を発症したこと、あるいは眼底出血があったり、手足のしびれなどを感じた場合などであった。

3. 考察

本研究では日本人糖尿病患者の服薬アドヒアランスを信頼性の高い評価尺度（MMAS）を用いて検討した。全体としては31.8%がアドヒアランス不良（Low）に該当することが分かった。糖尿病患者を対象としてMMASを用いた海外の先行研究においても、Lowの割合は27.9%³⁹⁾、32%⁴⁰⁾、35.7%⁴¹⁾、36.1%⁴²⁾という報告があり、本研究はこれらと類似した結果であったといえる。一方、治療中断歴のある患者（③中断歴あり Web 群）に限ってみると、同割合は41.2%を示し、治療中断歴のない患者における22.6%（①直接収集群）、35.6%（②中断歴なし Web 群）に比較すると多かった。これらのことから、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。

また、パーソナリティ特性における「損害回避」「自己志向性」とMMASとの関係も調べた。「損害回避」は不確実なことに対して心配する傾向、「自己志向性」は自分の行動をコントロールする傾向を示すものである。単回帰分析において、「損害回避」および「自己志向性」とMMASはそれぞれ負の相関、正の相関関係にあり、心配症傾向のある患者はアドヒアランスが低く、自らの行動管理ができる患者はアドヒアランスが高いことが示された。これまでに報告されているパーソナリティ特性とアドヒアランスとの関係を調べた研究は、肥満、アルコール依存症、睡眠時無呼吸症候群に対する薬物以外の治療プログラムに関するものであり、服薬アドヒアランスに関する報告は本研究が初めてである。こうした傾向性があることを医療者が知っておくことにより、患者の服薬アドヒアランスに関する行動特性も類推しやすくなると期待できる。

また、副作用経験のある場合にはMMASが低くなることが示された。有効性に比べると、副作用の生じる可能性やその程度については身体的にも個人差が大きいですが、同程度の副作用であっても主観的な受け止め方はそれぞれ異なり、性格特性による影響があることは日常的な経験からも

想像し得る。今回は副作用内容の情報は得ていないため、詳細分析はできないが、過去に経験した副作用がもたらした影響が望ましい服薬行動を抑制することにつながっている可能性がある。副作用に対する怖さ、同じことを経験したくないという拒否感など様々な可能性が考えられるが、これはパーソナリティ特性における「損害回避」とも共通する部分があるともいえる。

服薬アドヒアランスに対しては、しばしば年齢も有意な影響因子とされ、若年であることがアドヒアランス不良に関係しているとの報告も多い^{12, 40, 43-45)}。本研究ではMMASと年齢の単回帰分析では有意であったものの、MMASの重回帰分析においては年齢は選択されない結果となった。今回のデータにおいては、年齢はパーソナリティ特性の損害回避 ($r=-0.27, p<0.001$)、自己志向性 ($r=0.36, p<0.001$)、BMI ($r=-0.38, p<0.001$)、罹病期間 ($r=0.33, p<0.001$) との相関が存在していることが確認できており、多重共線性が影響しているものと考えられる。

さらに、服薬アドヒアランスの良・不良がどの程度、HbA1cの違いをもたらすのかを推測するために重回帰分析を行った結果、MMASスコアで評価するアドヒアランスレベルは独立した影響因子であることが確認できた。MMASスコアにおける1ポイントの違いはHbA1cにおける0.13%に相当するとの結果であり、必ずしも大きな数値ではないが、厚生労働省戦略研究として実施された介入試験において適時適切な検査の実施などにより確認されたHbA1cの改善効果：0.14%⁴⁶⁾に近いものである。また、MMASスコアの分布範囲0-8点はHbA1cでは0-1.13%の分布範囲と換算することもでき、MMASが0点(Low)から8点(High)になると、HbA1cでは1.13%変わることを意味する。

今回の研究では、医療機関における収集とともに、Webによる症例収集を行い、統合した解析を行った。医療機関において調査研究の協力を得られやすいのは、仕事を持たず、比較的時間の余裕がある高齢者に偏ることが多い。さらに今回の場合、調査項目も多く(合計約50問)、参加協力を得られやすい患者のみの回答になると、糖尿病患者全体を代表し得ないものになることが懸念された。一方、調査会社に登録する患者パネルのみを対象とすることは、高齢者症例の収集に限界があることも想定されるため、2つの収集方法を併用し、一部統合して解析する方法を選択した。この結果、年齢の偏りも是正され、よりバランスのとれた標本になり得たものと考えられる。年齢以外の変数においても両者の差異がみられたが、MMASおよびHbA1cを従属変数とするそれぞれの重回帰分析において、収集方法の違いは独立変数として有意なものではなかったことから、本手法の適応は妥当であったと考える。

患者パネルを対象とするWeb収集という手段を用いたことで、治療中断歴のある患者についても一定数の症例を集めることが可能となった。治療中断の割合としては4.0-24.4%⁴⁷⁾という報告があるが、中断理由については通院しなくなった患者などへの追跡調査によって確認した少数例の定性的な分析に限られていた。本研究では定量的な状況把握が十分でなかった中断理由について、その4割に患者の内的要因が関与していることを明らかにすることができた。最も多くの割合を占めたのは、多忙や経済的負担など社会的要因であり、これらへの対策も重要であるが、患者の考え方など内面的な要因に比べると医療者にとっても把握しやすく、一定範囲での対応策も検討可能である。しかしながら、今回の回答者は治療中断前にいずれも薬物治療を受けており、食事・運動など生活習慣の改善だけでは血糖低下が不十分であるために糖尿病薬の使用に至った

こと、それは合併症予防のためであることなどについては、何らかの説明を受けていたと推測される。それにもかかわらず、「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」というのは、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」を持っていると考える必要があるだろう。本研究においては、調査時点では薬物治療を再開していても、過去に中断したことがある患者は中断経験のない患者に比べて、服薬アドヒアランスが悪いことが明らかとなり、治療そのもののアドヒアランスである治療中断と服薬アドヒアランスとの間には、一定の関係性があることが示唆された。アドヒアランス不良の患者に対する具体的な改善策を検討するため、患者の「病識」に焦点をあてて、さらなる調査研究を行うことが必要であると考えられた。

本研究の限界を挙げる。まず、直接収集群では、服用薬剤や HbA1c 値に関する情報は担当医療者から得ているのに対し、Web 収集群ではそれらは自己申告によるものであり、信頼性は万全とはいえないことである。今回のように Web を通じて調査協力者を獲得できる患者パネルの活用はデータ収集の上では様々な利点がある。医療者に必ずしも正直に伝えていない^{48,49)}ともいわれる服薬アドヒアランス、また知識の有無や社会的望ましさも一部関与するような質問については、対面の場合よりも正直な回答が得られやすい。しかしながら、質問内容によっては結果の分析において注意が必要であろう。次に、本研究では7つのパーソナリティ特性のうち2つに限定して検討を行った。7つ全ての特性を分析するために、全140質問への回答が必要となるため、先行研究を参考に限定した特性のみを検討することとし、患者負担の軽減を図った。そのため、今回検討した以外のパーソナリティ特性と服薬アドヒアランスとの関係については十分に把握できていない。

4. 小括

服薬アドヒアランス尺度として信頼性・妥当性が確立されている MMAS を用いて日本人糖尿病患者のアドヒアランスを測定したところ、約3割の患者でアドヒアランス不良であることが明らかになった。さらに、若年者、糖尿病薬剤数の多さ、副作用の経験、心配症傾向はアドヒアランス不良に関係しており、自らの行動をコントロールする傾向がある場合はアドヒアランスが良好であった。また、服薬アドヒアランスの程度は HbA1c と有意な関係性があり、アドヒアランスを良好に保つことは臨床的にも重要であることが確認できた。

治療中断経験のある患者は治療を再開した後であっても、相対的に服薬アドヒアランスが悪く、治療中断に至った経緯として、約4割の患者で「不適切な病識」が関与していた。どのようにしてこうした認識を持つ患者を見極めることができる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。

第3章 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

第2章において、服薬アドヒアランスの関連因子とともに治療中断歴のある患者の特徴を分析した結果、治療中断経験者は治療を再開した調査時点においても、相対的にアドヒアランスが悪いことが明らかになった。さらに、一定割合の中断患者には「不適切な病識」の存在があり、疾患認知と治療の必要性の理解（病識）が不十分であることが治療中断) のが関係していることが示唆された。しかしながら、治療中断経験者の調査時点の病識や、治療を中断したことのない患者との違いについては定かではなく、これらの点を検討することが必要であると考えた。

日本では、統合失調症患者における「病気の自覚」という狭義の疾患認知と服薬アドヒアランスを扱ったものはあるが⁵⁰⁾、糖尿病患者における報告は見られない。海外では、糖尿病治療に必要な知識（血糖を下げる理由、合併症のリスク、血糖正常値、望ましい食事、低血糖への対応など）を確認する質問票は存在する。しかしながら、ここで焦点をあてている「不適切な病識」のような主観的な要素の有無を把握するには適していないと考えられた。そこで、第2章で得られた研究知見とともに、国内外の報告を参考に、アドヒアランスに関連すると考えられる質問項目を独自に作成し、治療中断やアドヒアランス不良に関係する病識を明らかにすることを目的として本研究を行った。

1. 方法

1.1. 対象者

調査時点で薬物治療を受けている2型糖尿病患者であり、これまでに半年以上薬物治療を中断したことがある者、あるいは全く中断したことがない者を対象とした。調査会社（楽天リサーチ）が保有する疾患パネル登録患者を対象とし、候補者への案内、同意の取得、調査画面の作成は同社が行なった。

1.2. デザイン

自記式質問紙横断調査法

1.3. 調査項目

以下に示す項目について対象者から回答を入手した。

- ・性別、年齢、身長、体重、糖尿病の診断時期、合併症、喫煙習慣、服用薬剤、HbA1c
- ・中断経験の有無
- ・服薬アドヒアランス（12問）
- ・自己効力感（17問）
- ・病識（20問）

1.3.1. 服薬アドヒアランス

WHO が掲げるアドヒアランスの概念¹⁾に基づいて、上野らが開発し、信頼性・妥当性が確認されている服薬アドヒアランス尺度を用いた^{51,52)}。

1.3.2. 自己効力感

自己効力感尺度には具体的な適応状況を想定する課題特異的自己効力感と、全ての状況に適応しうる一般自己効力感尺度が存在するが、本研究で用いたものは後者の一つである。Sherer らが開発し⁵³⁾、成田らが信頼性・妥当性を確認した日本語版⁵⁴⁾を用いた。回答は5件法で、1～5点のスコアに対応し（逆転質問含む）、合計スコアを評価する。理論的分布範囲は17～85点であり、数字が大きいほど自己効力感が高いことを示す。

1.3.3. 病識に関する質問

病識に関する質問項目は第2章における「不適切な病識」に相当する表現、その他の先行研究ならびに医療現場における経験的知見などを参考にして、独自に作成した。回答の選択肢は5件法（全然違う、やや違う、どちらでもない、少し近い、全くそう思う）とした。

なお、治療中断歴のある対象者に対する質問は、現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。ただし、質問の順序としては、先に治療中断当時の状況、その後に現在の状況を記入する形式とした。その際、調査時点の状況の回答画面では前の質問に戻れないようにシステム制限するなど、できる限り思い出しバイアスが生じないようにした。

1.4. 統計解析

統計解析ソフトウェアは SAS JMP13 を用いた。

1.4.1. 対象者の背景および中断歴の有無による違い

対象者の背景については記述統計量を算出し、服薬アドヒアランススコア（全項目、下位尺度

別) および自己効力感スコアについては中断歴の有無による違いを比較した (t-test、有意水準両側 5%)。

1.4.2. 服薬アドヒアランス

服薬アドヒアランスの合計スコアおよび4つの下位尺度 (a. 服薬遵守度、b. 医療者との信頼関係、c. 服薬に関する知識情報の入手と利用における積極性、d. 服薬納得度および生活との調和度) のそれぞれのスコアについて、中断歴の有無による違い (t-test、有意水準両側 5%) を比較した。

1.4.3. 病識の分析

病識に関する質問への5水準の回答を1~5のスコアとし、各質問の応答結果を用いて探索的因子分析を行った (最尤法、Quartimin 回転)。

抽出された病識因子の各合計スコアについては、中断歴の有無による違い (t-test、有意水準両側 5%)、服薬アドヒアランスの3レベル (Good 群、Fair 群、Poor 群) による違い (Tukey-Kramer HSD test、有意水準両側 5%) を比較した。尚、Good 群は服薬アドヒアランス合計スコアの上位 25%、Poor 群は下位 25%、Fair 群はそれ以外とした。

1.5. 倫理審査および実施時期

慶應義塾大学薬学部 人を対象とする研究倫理委員会において承認を受け (承 170828-1「糖尿病患者の病識と治療行動に関する横断的調査研究-患者パネルを用いた Web 調査-」)、2017 年 9 月に実施した。

2. 結果

2.1. 対象者の背景

有効回答として中断歴のない群、中断歴のある群、それぞれ 179 例、129 例、合計 308 例が収集された。なお、中断歴あり群についてこれらの調査項目はすべて調査時点の状況である。

全体として、男性割合は 78.2%、年齢の平均±標準偏差は 55.5±9.6 歳であった。中断歴なし群、中断歴あり群において概ね類似していたが、喫煙習慣がある患者割合はそれぞれ、21.8%、25.6%、HbA1c の平均±標準偏差はそれぞれ 7.1±9.9、7.5±1.5 とやや違いが見られた。

2.2. 服薬アドヒアランス

服薬アドヒアランスの合計スコア（平均値±標準偏差）については、中断歴なし群は 45.5 ± 7.3 、中断歴あり群は 44.8 ± 7.3 であった。また4つの下位尺度（a. 服薬遵守度、b. 医療者との信頼関係、c. 服薬に関する知識情報の入手と利用における積極性、d. 服薬納得度および生活との調和度）スコア（同）については、中断歴なし群は 14.3 ± 1.5 、 9.7 ± 3.2 、 10.1 ± 2.9 、 11.7 ± 2.1 であり、中断歴あり群は 13.7 ± 2.3 、 9.6 ± 3.2 、 11.7 ± 1.8 、 11.4 ± 1.8 であった。a. 服薬遵守度については中断歴なし群は中断歴あり群に比べて高く、統計学的に有意な差であった。他の項目では差はなかった。なお、中断歴のある患者についても、「調査時点の状況」として質問したものである。

2.3. 自己効力感

自己効力感を示す合計スコアの平均±標準偏差は中断歴なし群、中断歴あり群について、それぞれ 56.0 ± 10.9 、 53.4 ± 10.8 であった。中断歴なし群は中断あり群に比べて高く、統計学的に有意な差であった ($p=0.032$)。

2.4. 病識質問への応答と潜在因子の抽出

各病識質問に対する応答スコアによる探索的因子分析の結果、14 質問、3 つの因子が抽出された。因子Ⅰ、因子Ⅱ、因子Ⅲはそれぞれ5 質問、6 質問、3 質問で構成されており、信頼性係数（クロンバックの α ）は因子Ⅰ、因子Ⅱ、因子Ⅲ、全項目でそれぞれ、0.85、0.77、0.71、0.85 であった。

因子Ⅰは糖尿病治療を進めていく上で必要な知識が中心で、治療の必要性や自己管理の重要性にかかわるものであるため、「合理的な理解」と命名した。因子Ⅱは直観的で極端な楽観・悲観を示す項目が含まれ、「薬さえ飲んでいけばよい」など単純化思考もみられるため、「偏った解釈」した。さらに、因子Ⅲは糖尿病という疾患の深刻さを知りながらも、受容する気持ちが伺えることから「長期視点での覚悟」とした。

2.5. 治療中断歴と病識との関係

前項で分類した因子Ⅰ「合理的な理解」、因子Ⅱ「偏った理解」、因子Ⅲ「長期視点での覚悟」の合計スコアを治療中断歴の有無（調査時点の病識）によって比較した。中断歴あり群および中断歴なし群における「合理的な理解」スコア（平均±標準誤差）は 22.5 ± 0.3 および 22.7 ± 0.2 、「偏った解釈」スコア（同）は 11.9 ± 0.4 および 11.4 ± 0.3 、「長期視点での覚悟」スコア（同）は 12.3 ± 0.2 および 12.2 ± 0.1 であった。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中断歴のない患者との間に有意な差は見られなかった (t -Test)。

次に、治療中断歴のある患者について、治療中断当時と調査時点の病識を比較した。治療中断

当時および調査時点の「合理的な理解」スコア（平均±標準誤差）は 19.8 ± 0.3 および 22.5 ± 0.3 ($p < 0.001$)、「偏った解釈」スコア（同）は 14.7 ± 0.4 および 11.9 ± 0.4 ($p < 0.001$)、「長期視点での覚悟」スコア（同）は 10.6 ± 0.2 および 12.3 ± 0.2 ($p < 0.001$) であった (t -Test)。

2.6. 服薬アドヒアランスと病識の関係

服薬アドヒアランス Poor 群、Fair 群、Good 群はそれぞれ 79 例 (12~40)、157 例 (同 41 ~50)、72 例 (該当スコア 51 ~60) であった。Poor 群、Fair 群、Good 群の「合理的な理解」スコア（平均±標準誤差）は 21.3 ± 0.3 、 22.7 ± 0.2 、 23.7 ± 0.3 であり、いずれの群間にも統計学的に有意な差があった (Poor 群 vs Fair 群 $p < 0.001$ 、Fair 群 vs Good 群 $p < 0.05$ 、Poor 群 vs Good 群 $p < 0.001$)。Poor 群、Fair 群、Good 群の「偏った解釈」スコア（同）は 12.6 ± 0.4 、 11.6 ± 0.3 、 10.5 ± 0.6 であり Poor 群と Good 群の間に統計学的に有意な差があった ($p < 0.01$)。Poor 群、Fair 群、Good 群の「長期視点での覚悟」スコア（同）は 12.1 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 12.9 ± 0.3 であり Fair 群と Good 群の間において統計学的に有意な差が見られた ($p < 0.05$)。

3. 考察

治療中断や服薬アドヒアランスに影響する病識には複数の潜在因子—「合理的な理解」「偏った解釈」「長期視点での覚悟」—が複合的に関与していた。既存の質問票でみられる病識関連の項目は「合理的な理解」あるいは「長期視点の覚悟」に該当するものが中心である^{55, 56}。「偏った解釈」を示すものは極めて稀であり、治療行動を規定する要因としての「偏った解釈」に対して、医療者の関心はこれまで薄かったように思われる。しかしながら、本研究では「偏った解釈」は「合理的な理解」や「長期視点の覚悟」と同様に治療行動に一定の影響を与えることが明らかになった。

本研究で抽出した3つの潜在因子はそれぞれ服薬アドヒアランスの程度 (Good 群、Fair 群、Poor 群) と関係があり、「合理的な理解」については3群を通じた線形性があり、Good 群、Fair 群、Poor 群の順に下がっていた。「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。一方、「偏った解釈」については Poor 群は Good 群よりも高かったことから、「偏った解釈」はアドヒアランスが低い Poor 群の見極めに重要となる可能性がある。第2章で「不適切な病識」を示した中断経験患者は、糖尿病の薬物治療を受けながらも、不調を実感することがないため、軽く考えてしまい、自分の判断で治療を止めてしまったもので、今回明らかになった「偏った解釈」に近い考えを持っていた可能性がある。その意味でも、臨床場面ではより注意が必要というべきかもしれない。

治療中断歴のある患者の病識について、中断当時と調査時点を比較した結果、中断当時は調査時点に比べて「合理的な理解」が乏しい患者、「偏った解釈」をしている患者、「長期視点での覚悟」が不十分な患者の割合がそれぞれ高かった。こうした認識が複合的に影響して、治療中断に

至ったことが示唆された。治療中断歴のある患者の調査時点の病識を中断歴のない患者と比べた場合には、特に差がみられなかったことから、治療を再開するに至った経緯の中で何らかの変化が生じたのかもしれない。治療中断歴のある患者とない患者における服薬アドヒアランスについては、全項目の合計では差はなかったが、4つの下位尺度別の比較では、「a.服薬遵守度」で治療中断歴のある患者は中断歴のない患者よりも低い、という結果であった。今回の分析では全項目の合計スコアを用いて服薬アドヒアンスレベルを評価しているが、今後の検討課題としたい。

本研究の限界としては、第一に対象者として女性、高齢者が少ないことがあげられる。疾患パネルを活用した調査においては男性、若年者が比較的多く含まれることは他の研究報告でも見られている^{13,14,57)}。しかしながら、今回の目的は患者全体を把握することではなく、アドヒアランスの良・不良による違いを明らかにするというものである。そのため、アドヒアランス不良になる可能性が高い男性、若年^{9,40,43-45)}が比較的多く含まれていることは、本研究の検討を著しく阻害するものではないと考える。第二には、中断歴のある患者に対して後ろ向きに回答を求めたことについては、思い出しバイアスによる影響は避けられない。ただし、回答収集の際には極力バイアスを排除できるように回答の順番、システム設計について配慮した。

4. 小括

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。これらの因子は一様に服薬アドヒアランスに相関するというわけではなく、因子によって関係特性は異なっており、「偏った解釈」はアドヒアランスの低い群の検出に有用であることが示唆された。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、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。

第4章 糖尿病患者に対する介入支援ツールの構築

第3章において、服薬アドヒアランスの良・不良によって病識に関する質問への応答の違いに一定の傾向があることが確認できた。調査で用いた病識質問票は20項目で構成されるものであるが、アドヒアランス良・不良の弁別性の高い項目に限定することによって、少ない質問項目でアドヒアランスレベルを推定できる可能性がある。それによって、日常臨床でも使用可能な実用性の高い評価判定の助けになることが期待できる。そこで、第3章で示した調査データを用いて、アドヒアランスリスク推定の計量モデルを作成した。さらに、薬剤師による使用を想定して、患者の行動変容を促すのに役立つような介入支援ツールの構築を試みた。

1. 方法

対象者、デザイン、調査項目、倫理審査及び実施期間は第3章と同様である。統計解析については、異なる部分のみ以下に記載する。

1.1. アドヒアランス不良リスク推定モデル

服薬アドヒアランス尺度スコアを Poor 群 (40 以下) と Fair/Good 群 (41 以上) の 2 値データとし、これらを従属変数とするロジスティック回帰分析を行った。独立変数は病識に関する各質問への応答変数 (1~5) とし、これらを強制投入し、ステップワイズ法 (変数増減法、カット値 $p=0.1$) による変数選択を行った。さらに、自己効力感は複数の研究で、服薬アドヒアランスとの有意な相関が認められていることから⁵⁸⁻⁶⁰、推定モデルの変数に含めることとした。選択にあたっては、今回用いた自己効力感尺度の個々の質問と服薬アドヒアランススコアとの単回帰分析を行い、その結果に基づき関係性の強い質問項目を追加し、候補モデルとした。

候補モデルの感度、特異度、Receiver Operating Curve (ROC) における Area Under Curve (AUC) の各数値を比較検討して、それぞれがより高い数値となるような入力変数の組み合わせを選択した。

最終的に作成した推定モデルについては、10 分割クロスバリデーションによりモデルの検証を行った。まず、全サンプルを 10 個のグループに分割し、そのうち 9 個のグループをモデル構築用 (パラメータ推定) データセット、1 個のグループをモデル検証用データセットとし、モデル構築用データセットによるモデル構築およびモデル検証用データセットによる推定を 10 回繰り返した。

2. 結果

2.1. アドヒアランス不良リスク推定モデル

2.1.1. 選択した変数と予測回帰式

服薬アドヒアランス不良（Poor 群に相当する患者群）の可能性を推定するモデル式構築のためのロジスティック回帰分析の結果、病識に関する4問、自己効力感に関する1問で構成する5問の応答結果によるモデル式（下記）を選択した。

$$\log \frac{\text{Prob (Poor)}}{\text{Prob (1-Poor)}} = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_3 + \beta_4 \cdot x_4 + \beta_5 \cdot x_5$$

$$\beta_0 = -1.062 \quad \beta_1 = 0.328 \quad \beta_2 = -0.685 \quad \beta_3 = -0.341 \quad \beta_4 = 0.512 \quad \beta_5 = 0.499$$

2.1.2. カット値の決定

ROCプロットにおいてAUCが最大（0.749）となり、感度81.0%および特異度55.0%を示すカット値を選択した。

2.1.3. クロスバリデーション

今回のサンプルを用いた10分割クロスバリデーションにおいて、感度、特異度、AUCの平均（95%信頼区間）はそれぞれ、78.4%（66.7%–90.1%）、55.9%（49.1%–62.7%）、0.749（0.743–0.756）であった。

2.2. 介入支援ツールの構築

2.2.1. 簡易質問票

前項で選択したリスク推定に用いる5質問に加えて、病識質問の中から服薬アドヒアランスの違いを明確に示す3問を選択し、合計8問で構成する簡易質問票を作成した。

全8問のうち、6問の応答結果については、患者の病識特性として表示するようにした。病識特性表示とは、服薬アドヒアランス不良の兆候がある場合に「要注意」（図5）あるいは「★（黒星）」（図6）というフラグが付くようにしたものであり、介入ターゲットとしても活用できるようにした。

2.2.2. 介入支援ツールの概要

介入支援ツールの入力画面を示す（図4）。簡易質問票に対する患者の回答結果および患者の年齢、服用薬剤、HbA1c、HbA1c管理目標値（可能な場合）を入力し、右下の2つのボタン（プロフィール推定①、プロフィール推定②）を押すとそれぞれの画面が現れる（図5、図6）。

図4 介入支援ツールの入力画面

図5 介入支援ツールの出力画面：プロフィール推定①（薬剤師用）

図6 介入支援ツールの出力画面：プロフィール推定②（患者との共有用）

3. 考察

服薬アドヒアランス不良の可能性を推定するものとして、感度 81.0%、特異度 55.0%の予測モデルを作成した。リスク予測には 5 問を用い、介入における焦点化に活用できるよう 3 問を追加して、合計 8 問で構成する簡易質問票とした。糖尿病患者のアドヒアランスに影響する環境的障壁、心理的障壁の程度を測る評価尺度として、Cox⁵⁵⁾、Polonsky⁵⁶⁾らが開発したものがあるが、それぞれ 13 問、20 問で構成されており、日常臨床での使用には必ずしも適したものとはいえない。また、特定疾患に限定せず、網羅的に病識レベルを測る Illness Perception Questionnaire⁶¹⁾ (38 問)も研究目的以外の使用には向かない。今回は 8 問に限定し、その回答結果を用いて、回帰モデルで得られた式を組み込んだ介入支援ツールプログラムが自動計算する仕組みであり、アドヒアランス不良の患者を 81%の的中率で予測できることが確認できている。回答する患者の負担も少ないことに加えて、医療者のスキルレベルに依存することなく、個々の患者のアドヒアランスリスクを共通基準で評価することができる。薬剤師を始めとする医療者が直接患者と接して、療養支援を行う上で、より良く患者を理解するのに役立つものと考ええる。

介入支援ツールは服薬アドヒアランス不良リスクの定量的な推定とともに、個々の患者の病識特性も表示する構造となっている。病識に関する個々の質問への応答はアドヒアランスレベルと一定の関係が見られたことから、質問への回答を踏まえて、患者が適切な病識を持つよう医療者が働きかけるための介入ターゲットとしても活用し得る。その場合に注意しなければならないのは、感情的・直観的に認知される病識の場合には、理論的な説得では簡単にはその病識が変わるわけではなく、行動変容につながる可能性が高いとはいえない点である。つまり、アドヒアランス不良リスクの推定は本ツールを用いることで自動化できるものの、介入効果を最大化するためには、ツールが示す個々の患者のプロファイルに応じて、“内発的な動機を引き出す”ような対話技法⁶²⁻⁶⁴⁾を用いたアプローチとともに実践することが必要であろうと考える。

リスク推定モデルの信頼性についてはモデル構築に用いたデータによるクロスバリデーション手法を用いたため、それ以外の標本においても一定精度をもって活用しうるものかどうかについては、現時点では確認できておらず、今後の検討課題としたい。

4. 小括

患者の服薬アドヒアランスを見極めるため、アドヒアランス不良となる可能性を推定する予測モデルを新たに構築した。本モデルは服薬状況について直接確認するのではなく、患者の病識を把握することで、アドヒアランス不良リスクを推定するものである。医療者のスキルレベルに依存することなく、個々の患者のアドヒアランスリスクを「数値化・可視化」することができる。さらに日常臨床での使用を想定し、「介入支援ツール」という形でプログラム化した。本ツールは 8 問の回答結果を入力することで、リスクが自動計算され、アドヒアランス不良の兆候を示す項目などが示される仕組みであり、介入を進めていく上で役立つことが期待される。

総括

まず第1章において、薬学的ケアの実践度としては、欧州に比べると全般に高いレベルであるものの、患者の治療目標を共有することなどについては相対的に実践度が低かった。日々多くの患者に対する服薬指導を行ない、服薬状況を確認することは薬局薬剤師にとって日常的な業務の一つでありながらも、患者の真の服薬状況を把握することを難しいと考えているのは7割に上った。ほとんどの薬剤師が個々の患者の状況に応じた対応が必要であると認識しながらも、そうしたコミュニケーションができていないと回答した薬剤師は約半数にすぎなかった。また、「コミュニケーション能力」については、薬学的ケアを実践していく上での課題としても最も多くの指摘があり、薬剤師にとって重要度の高いことと推測された。薬局薬剤師の業務の重点が「対物から対人へ」シフトしつつある変革期の中で、より一層患者の生活全般に目を向けていく必要性について明らかな認識を持っている。しかしながら、求められる役割と現実との間にはギャップが存在していることが示唆された。

次に第2章では、服薬アドヒアランス尺度として信頼性・妥当性が確立されているMMASを用いて日本人糖尿病患者のアドヒアランスを測定したところ、約3割の患者でアドヒアランス不良であることが明らかになった。さらに、若年者、糖尿病薬剤数の多さ、副作用の経験、心配症傾向はアドヒアランス不良に関係しており、自らの行動をコントロールする傾向がある場合はアドヒアランスが良好であった。また、服薬アドヒアランスの程度はHbA1cと有意な関係性があり、アドヒアランスを良好に保つことは臨床的にも重要であることが確認できた。治療中断経験のある患者は治療を再開した後であっても、相対的に服薬アドヒアランスが悪く、治療中断に至った経緯として、約4割の患者で「不適切な病識」が関与していた。どのようにしてこうした認識を持つ患者を見極めることができる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。

第3章として、服薬アドヒアランスや治療中断に影響する病識についてより詳しい分析を行った結果、こうした病識は3つの因子—「合理的な理解」「偏った（非合理的な）解釈」「長期視点での覚悟」—で構成されることを明らかにした。これらの因子は一樣に服薬アドヒアランスに相関するというわけではなく、「合理的な理解」は3群を通じた線形性があり、「合理的な理解」の度合いが高くなると、服薬アドヒアランスがPoor、Fair、Goodと順次向上する関係が見られた。「長期視点での覚悟」が高いとアドヒアランスの特に高い群に特異的であるのに対し、「偏った解釈」はアドヒアランスの低い群の検出に有用であることが示唆された。こうした病識の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、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。

第4章では、病識に関する質問への応答結果から、服薬アドヒアランス不良となる確率を推定する計量モデルを作成した。薬剤師による使用を想定して、日常臨床の場面にも適用しやすいように8問の簡易質問票を用いる介入支援ツールとして構築した。同ツールはHbA1c値が管理目標

を達成できているかどうかの状況とアドヒアランス不良リスク確率を視覚化したリスクマッピングとともに、患者の病識特性の分析結果も示すものである。是正すべき病識がある場合はその内容が提示されるため、薬剤師は服薬指導の機会を活用して、適切な認識を持つよう促すための面談に役立てることができる。

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注意が必要である。しかしながら、患者の性格や特性を見極めることは難しいと多く薬剤師が答えているように、医療者がそうした病識の存在を把握するのは容易ではないと推測される。そのため、これまで詳しく調べることが難しかった治療中断歴のある患者も検討対象に含め、病識質問への回答を基に算出する「アドヒアランス不良リスク推定モデル」（感度 81.0%、特異度 55.0%）を作成した。さらに、「簡易質問票（8問）」の「介入支援ツール」として、リスク算出ならびにアドヒアランス不良兆候のある病識項目を提示するプログラムを構築した。

引用文献

- 1) World Health Organization (WHO). Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed 2018.6.1
- 2) Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004. **27**, 1218-1224.
- 3) Krass I, Schieback P, Dhipayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med*. 2015. **32**, 725-737.
- 4) Jaeger S, Pfiffner C, Weiser P, Kilian R, Becker T, Langle G, Eschweiler GW, Croissant D, Schepp W, Steinert T. Adherence styles of schizophrenia patients identified by a latent class analysis of the Medication Adherence Rating Scale (MARS): A six-month follow-up study. *Psychiatry Res*. 2012. **200**, 83-88.
- 5) Sapkota S, Brien JA, Greenfield J, Aslani P. A Systematic Review of Interventions Addressing Adherence to Anti-Diabetic Medications in Patients with Type 2 Diabetes-Impact on Adherence. *PLoS One*. 2015. **10**.
- 6) World Health Organization (WHO). Global Report on Diabetes. 2015. <http://who.int/diabetes/global-report/en/>. Accessed 2018.6.1
- 7) 厚生労働省. 平成 28 年国民健康・栄養調査. 2016. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html>. Accessed 2018.5.20
- 8) 厚生労働省. 平成 26 年度患者調査の概況. 2014. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/index.html>. Accessed 2018.5.20
- 9) 糖尿病データマネジメント研究会. 基礎集計資料 (2016 年度) . 2016. <http://jddm.jp/data/index-2016.html>. Accessed 2018.5.20
- 10) 図節 わが国の慢性透析療法の現況. 2016. <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>. Accessed 2018.6.1
- 11) 堀哲理. 糖尿病患者における経口糖尿病治療薬の服用状況に関する調査結果. *新薬と臨牀*. 2010. **59**, 254-259.
- 12) Bando S, Takahashi M, Yamauchi A. A Questionnaire Survey on Medication Adherence at a Community Pharmacy in Okayama to Determine the Requirements for Pharmaceutical Care. *J Pharm Health Care Sci*. 2012. **38**, 304-312.
- 13) 窪田直人, 門脇孝. 2 型糖尿病に対する治療の実態調査報告 治療における Unmet needs. *医学と薬学*. 2012. **68**, 53-64.
- 14) 弘世貴久. 糖尿病患者の食事療法と服薬回数に関する意識調査 1 日 3 回食事ごとに服薬する意義について. *新薬と臨牀*. 2012. **61**, 2364-2390.
- 15) Mulcahy K. Significance of Outcome Measures in Diabetes Education. *看護研究*. 2004. **37**, 485-491,493-498.
- 16) Funnell MM. Outcomes for Diabetes Education and Psychosocial Interventions. *看護研究*. 2004. **37**, 547-557.

-
- 17) 中野真寿美, 森山美知子, 坂巻弘之. 糖尿病患者教育の標準化/適正化に向けた療養指導体制の実態調査. 広島大学保健学ジャーナル. 2007. **6**, 118-125.
 - 18) 白水真理子, 杉本知子, 間瀬由記, 奥井良子, 田中博子, 兼松百合子, 米田昭子, 柳井田恭子. 糖尿病看護認定看護師・慢性疾患看護専門看護師の所属施設における 2 型糖尿病患者に対する糖尿病教育プログラムの実態 プログラムの内容・方法に焦点を当てて. 日本糖尿病教育・看護学会誌. 2011. **15**, 179-187.
 - 19) Sone H, Kawai K, Takagi H, Yamada N, Kobayashi M. Outcome of One-year of Specialist Care of Patients with Type 2 Diabetes: A Multi-Center Prospective Survey (JDDM 2). Intern Med. 2006. **45**, 589-597.
 - 20) 厚生労働省. 患者のため薬局ビジョン～「門前」から「かかりつけ」、そして～「地域」. 2015. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000102179.html>. Accessed 2018.5.20
 - 21) Odedina FT, Segal R. Behavioral pharmaceutical care scale for measuring pharmacists' activities. Am J Health Syst Pharm. 1996. **53**, 855-865.
 - 22) Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm. 1990. **47**, 533-543.
 - 23) Odedina F, Hepler C, Segal R, Miller D. The pharmacists' implementation of pharmaceutical care (PIPC) model. Pharm Res. 1997. **14**, 135-144.
 - 24) Hughes CM, Hawwa AF, Scullin C, Anderson C, Bernsten CB, Björnsdóttir I, Cordina MA, da Costa FA, De Wulf I, Eichenberger P, Foulon V, Henman M, Hersberger KE, Schaefer M, Søndergaard B, Tully MP, Westerlund T, McElnay JC. Provision of pharmaceutical care by community pharmacists: a comparison across Europe. Pharm World Sci. 2010. **32**, 472-487.
 - 25) Costa FA, Scullin C, Al-Taani G, Hawwa AF, Anderson C, Bezverhni Z, Binakaj Z, Cordina M, Foulon V, Garcia de Bikuna B, de Gier H, Granas AG, Grinstova O, Griese-Mammen N, Grincevicius J, Grinceviciene S, Kaae S, Kubiliene L, Marino EL, Martins S, Modamio P, Nadin G, Norgaard LS, Obarcanin E, Tadic I, Tasic L, McElnay JC, Hersberger KE, Westerlund T. Provision of pharmaceutical care by community pharmacists across Europe: Is it developing and spreading? J Eval Clin Pract. 2017.
 - 26) Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan. 平成 26 年 (2014 年) 医師・歯科医師・薬剤師調査. 2015. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/33-20.html>. Accessed 2018.5.20
 - 27) Bulajeva A, Labberton L, Leikola S, Pohjanoksa-Mantyla M, Geurts MME, de Gier JJ, Airaksinen M. Medication review practices in European countries. Res Social Adm Pharm. 2014. **10**, 731-740.
 - 28) 鹿村恵明, 真野泰成, 小茂田昌代, 根岸健一, 佐藤嗣道, 宮崎智. 薬局薬剤師の疑義照会による医療費削減効果及び医薬分業率との関連性 全国薬局疑義照会調査. 薬学雑誌. 2016. **136**, 1263-1273.
 - 29) Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence. Med Care. 1986. **24**, 67-74.
 - 30) Morisky D, Ang A, Krousel-Wood M, Ward H. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008. **10**, 348-354.
-

-
- 31) Morisky D, DiMatteo M. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: response to authors. *J Clin Epidemiol.* 2011. **64**, 258-263.
 - 32) Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, Bolin LP, Conroy MB, Fitzpatrick P, Gure TR, Kimmel PL, Kirchner K, Morisky DE, Newman J, Olney C, Oparil S, Pajewski NM, Powell J, Ramsey T, Simmons DL, Snyder J, Supiano MA, Weiner DE, Whittle J. Effect of Intensive Blood-Pressure Treatment on Patient-Reported Outcomes. *N Engl J Med.* 2017. **377**, 733-744.
 - 33) Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry.* 1993. **50**, 975-990.
 - 34) De Panfilis C, Torre M, Cero S, Salvatore P, Dall'Aglio E, Marchesi C, Cabrino C, Aprile S, Maggini C. Personality and attrition from behavioral weight-loss treatment for obesity. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008. **30**, 515-520.
 - 35) Arnau M, Mondon S, Santacreu J. Using the Temperament and Character Inventory (TCI) to predict outcome after inpatient detoxification during 100 days of outpatient treatment. *Alcohol Alcohol.* 2008. **43**, 583-588.
 - 36) 木内敬太, “患者のパーソナリティ特性に基づく CPAP アドヒアランスの予測と患者指導法の確立 (博士論文)”, 東北大学大学院医学系研究科, 2016.
 - 37) 木島伸彦. Cloninger の気質と性格の 7 次元モデルおよび日本語版 Temperament and Character Inventory (TCI). *精神科診断学.* 1996. **7**, 379-399.
 - 38) 木島伸彦. Temperament and Character Inventory(TCI-R)日本語版の基本的な計量心理学的特性. *日本パーソナリティ心理学会大会発表論文集.* 2008. 168-169.
 - 39) Chung WW, Chua SS, Lai PSM, Morisky DE. The Malaysian Medication Adherence Scale (MALMAS): Concurrent Validity Using a Clinical Measure among People with Type 2 Diabetes in Malaysia. *PLoS One.* 2015. **10**, 4.
 - 40) Wong MCS, Wu CHM, Wang HHX, Li HW, Hui EMT, Lam AT, Chung RYN, Yip BHK, Morisky DE. Association Between the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) Score and Glycaemic Control Among Chinese Diabetes Patients. *J Clin Pharmacol.* 2015. **55**, 279-287.
 - 41) Tandon S, Chew M, Eklun-Gadegbeku CK, Shermock KM, Morisky DE. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in Type 2 diabetes patients in sub-Saharan Africa. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015. **110**, 129-136.
 - 42) Ashur ST, Shah SA, Bosseri S, Morisky DE, Shamsuddin K. Illness perceptions of Libyans with T2DM and their influence on medication adherence: a study in a diabetes center in Tripoli. *Libyan J Med.* 2015. **10**.
 - 43) Cohen HW, Shmukler C, Ullman R, Rivera CM, Walker EA. Measurements of medication adherence in diabetic patients with poorly controlled HbA(1c). *Diabet Med.* 2010. **27**, 210-216.
 - 44) Higami K, Higami S. Adherence of oral antidiabetic medication and preference of once a week medication: A questionnaire survey to the patients with diabetes. *Prog Med.* 2016. **36**, 1415-1419.
 - 45) 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**, 428-435.
- 46) Hayashino Y, Suzuki H, Yamazaki K, Goto A, Izumi K, Noda M. A cluster randomized trial on the effect of a multifaceted intervention improved the technical quality of diabetes care by primary care physicians: The Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-2 (J-DOIT2). *Diabet Med.* 2016. **33**, 599-608.
- 47) Tanaka H, Tomio J, Sugiyama T, Kobayashi Y. Process quality of diabetes care under favorable access to healthcare: a 2-year longitudinal study using claims data in Japan. *Bmj Open Diabetes Research & Care.* 2016. **4**.
- 48) Zeller A, Ramseier E, Teagtmeyer A, Battagay E. Patients' Self-Reported Adherence to Cardiovascular Medication Using Electronic Monitors as Comparators. *Hypertens Res.* 2008. **31**, 2037-2043.
- 49) Takahara M, Shiraiwa T, Ogawa N, Katakami N, Matsuoka T, Shimomura I. Clinical backgrounds associated with discrepancy between subjective and objective assessments of medication adherence in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetology International.* 2016. **7**, 398-403.
- 50) 酒井佳永, 金吉晴, 秋山剛, 立森久照, 栗田広. 病識評価尺度(The Schedule for Assessment of Insight) 日本語版(SAI-J)の信頼性と妥当性の検討. *臨床精神医学.* 2000. **29**, 177-183.
- 51) 上野治香, 山崎喜比古, 石川ひろの. 日本の慢性疾患患者を対象とした服薬アドヒアランス尺度の信頼性及び妥当性の検討. *日本健康教育学会誌.* 2014. **22**, 13-29.
- 52) 上野治香, “2型糖尿病患者のヘルスリテラシーが自己管理に与える影響に関する研究 (博士論文)”, 東京大学大学院医学系研究科 社会医学専攻, 2015.
- 53) Sherer M, Adams CH. Construct -Validation of the self-efficacy scale. *Psychol Rep.* 1983. **53**, 899-902.
- 54) 成田健一, 下仲順子, 中里克治, 河合千恵子, 佐藤眞一, 長田由紀子. 特性的自己効力感尺度の検討—生涯発達の利用の可能性を探る—. *教育心理学研究.* 1995. **43**, 306-314.
- 55) Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care.* 1987. **10**, 617-621.
- 56) Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Welch G, Jacobson AM, Aponte JE, Schwartz CE. Assessment of Diabetes-Related Distress. *Diabetes Care.* 1995. **18**, 754-760.
- 57) Terauchi Y, Shoji A, Kokubo K. Unused medications in patients with type s diabetes prescriptions with oral anti-diabetic drugs - a factor analysis on unused medications - *Jpn Pharmacol Ther.* 2017. **45**, 1763-1773.
- 58) Nakahara R, Yoshiuchi K, Kumano H, Hara Y, Suematsu H, Kuboki T. Prospective study on influence of psychosocial factors on glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. *Psychosomatics.* 2006. **47**, 240-246.
- 59) Aljaseem LI, Peyrot M, Wissow L, Rubin RR. The impact of barriers and self-efficacy on self-care behaviors in type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2001. **27**, 393-404.
- 60) Al-Khawaldeh OA, Al-Hassan MA, Froelicher ES. Self-efficacy, self-management, and glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2012. **26**, 10-16.
- 61) Moss-Morris R, Weinman J, Petrie KJ, Horne R, Cameron LD, Buick D. The revised Illness Perception
-

-
- Questionnaire (IPQ-R). *Psychol Health*. 2002. **17**, 1-16.
- 62) Miller W, Rollnick S, “*Motivational Interviewing: Preparing for People for Change*. 2nd ed.”, New York, Guilford Press. (松島義博・後藤恵訳「*動機づけ面接法 基礎・実践編*」星和書店 2007年), 2002.
- 63) Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol*. 2009. **64**, 527-537.
- 64) Berger BA, Villaume WA, “*Motivational Interviewing for Health Care Professionals: A Sensible Approach*”, Washington, DC, USA, American Pharmaceutical Association, 2013.

学位対象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).

謝 辞

当大学院後期博士課程に入学以来、慶應義塾大学薬学部 病院薬学講座 望月眞弓 教授には丁寧なご指導、数々のご配慮をいただき、誠に有難く、深く感謝申し上げます。研究が当初想定した通りに進まず、幾度となく見直しが必要になる中でも、私が目指す方向や研究構想を尊重して下さったことで、研究の楽しさや充実感を存分に味わうことができました。また、講座ゼミでのいろいろな研究テーマのディスカッション、慶應病院薬剤部との合同抄読会など、有意義で刺激ある機会を得ることができたことに対しても御礼申し上げる次第です。大学院博士課程の3年間のすべての経験が今後研究を続けていく上での糧になるものと思います。

慶應義塾大学薬学部 病院薬学講座の青森達 准教授、早川智久 助教、井澤美苗 研究員には、日頃より温かく見守り、励ましていただき、常に心の支えとなりました。様々な視点からのご助言を頂戴し、学会発表、論文執筆にあたっては種々のご支援いただいたことに対して心より御礼申し上げます。

慶應義塾大学薬学部 医薬品情報学講座 橋口正行 准教授、丸山順也 助教（現 岐阜県立多治見病院）には博士研究へのご助言はもとより、他の研究に携わる機会をいただき、誠にありがとうございました。限られた博士課程の期間において、大変貴重な経験を得ることができました。

また、慶應義塾大学薬学部 病院薬学講座ならびに医薬品情報学講座の博士課程の皆様には身近な存在として、数々の場面で助けていただきました。さらに、同学部生の皆様との交流を通じて、様々な研究テーマに触れることができたことは、私の学生生活に大きな潤いを与えてくれることとなりました。すでに卒業された方々も含めて、この場を借りて心より御礼を申し上げます。

慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科 渡辺美智子 教授、名古屋大学大学院 医学系研究科生物統計学分野 高橋邦彦 准教授、慶應義塾大学 心理学教室 木島伸彦 准教授、昭和大学薬学部 病院薬剤学講座 内倉健 講師、UCLA School of Public Health Professor D.E. Morisky には研究デザインの段階からの貴重なご助言、ならびに論文執筆においても多大なるご支援をいただきましたこと、厚く御礼申し上げます。

新潟薬科大学 寺田弘 学長（徳島大学名誉教授、東京理科大学元教授）には、学部時代に始まり、その後のキャリアの節目において、刺激ある助言を度々頂戴するとともに、学位取得を目指す過程においても、継続してご支援いただいたこと、心より感謝申し上げます。今後も学術的探究心と熱意を絶やすことなく、意義ある研究成果の創出を目指して参ります。