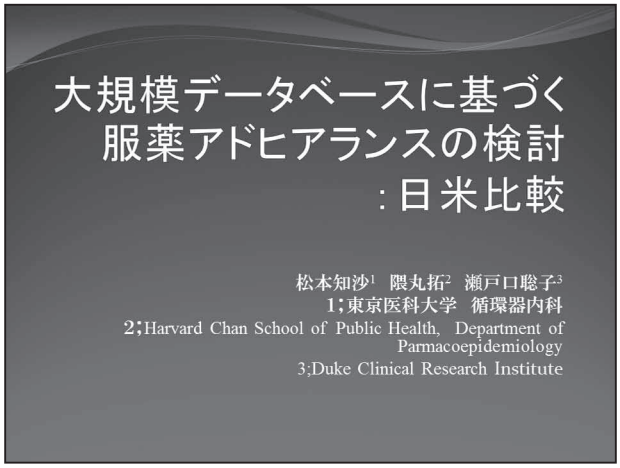
大規模データベースに基づく服薬アドヒアランスの検討：日米比較

松本　知沙
東京医科大学 循環器内科　臨床助教
（助成時：東京医科大学 循環器内科　臨床研究医）

【スライド1】

本日はこのような発表の機会をいただき、ありがとうございました。また、本研究をご支援いただいたファイザーヘルスリサーチ振興財団に深くお礼申し上げます。

スライド 1



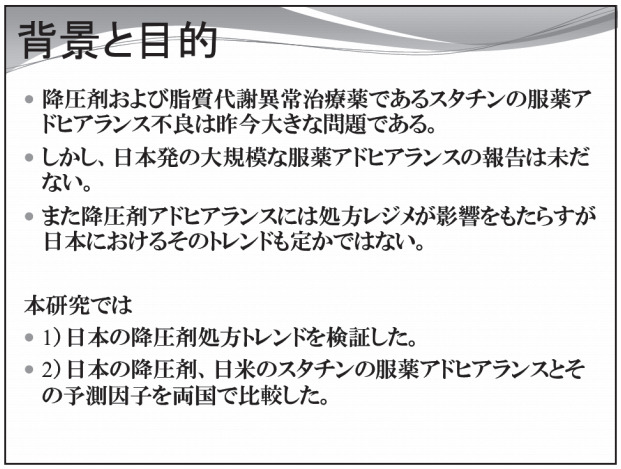
【スライド2】

背景です。

心血管疾患の予防に不可欠な降圧剤および脂質代謝異常の治療薬であるスタチンの服薬アドヒアランス不良は、昨今大きな問題となっています。例えば高血圧に関しては、約50％が治療ターゲットの血圧に達していないと言われていますが、その背景として、やはりしっかりと（降圧剤を）内服をできていないアドヒアランス不良ということが問題視されています。

しかしながら、日本発の大規模な服薬アドヒアランスの報告は未だありません。また、降圧剤のアドヒアランスに関しては処方レジメが影響をもたらすと考えられていますが、日本におけるそのトレンドもあまり定かではありません。

スライド 2



そこで本研究では、まず日本の降圧剤の処方トレンドについて検証しました。また、日本の降圧剤、スタチンに関しては日米の服薬アドヒアランスとその予測因子について検討、比較いたしました。

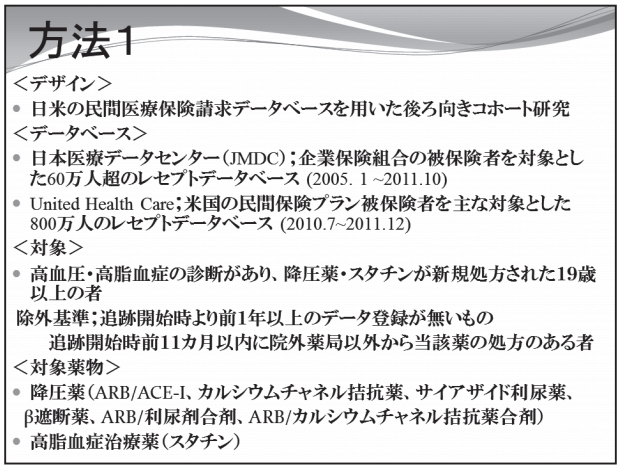
【スライド3】

デザインですが、日米の民間医療保険請求データ、つまりレセプトデータを用いた後ろ向きのコホート研究です。データベースには、日本のものとしては日本医療データセンター

…JMDCのデータを用いています。JMDCは、企業保険組合の被保険者を対象とした60万人を超えたレセプトデータベースであり、本研究では2005年から2011年のデータをもとに解析を行いました。

これに対して米国のデータとしては、United Health Careという、同様に民間の保険プランで被保険者を対象とした800万人超のレセプトデータベースを用い、こちらに関しては2010年から2011年を対象としました。

スライド3



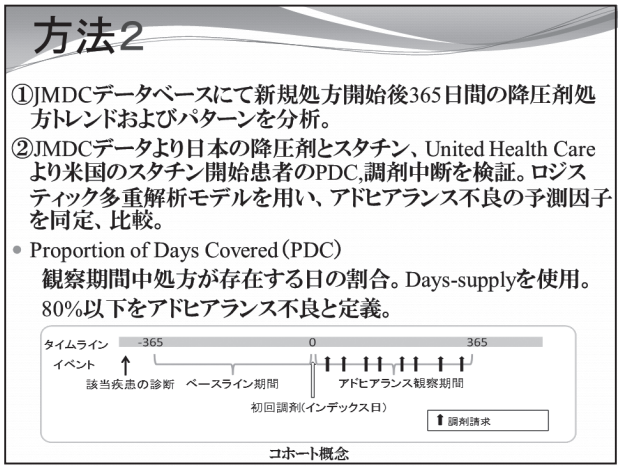
今回対象とした方ですが、これらのレセプトデータベース上で高血圧または高脂血症の診断があり、降圧剤またはスタチンが新規に処方された19歳以上の方としています。除外基準は、追跡開始前1年のデータ登録が無い方、また、それ以前に院外薬局以外の処方がある方、つまり入院などの履歴がある方としています。

対象薬物ですが、降圧剤に関しては一般的なACE阻害薬、ARB、カルシウムチャネル拮抗薬、利尿薬、β遮断薬、また最近注目されています合剤、および、記載しておりませんが、その他のαブロッカーなどの降圧剤を対象としています。高脂血症治療薬としては、今回はスタチンだけを対象とさせていただきました。

【スライド4】

まず、降圧剤については、日本のデータはJMDCのデータベースにて新規処方開始365日間の降圧剤処方トレンドとそのパターンを分析しました。服薬アドヒアランスに関しては、JMDCのデータベースをもとに日本の降圧剤とスタチン、また、米国に関してはスタチンをUnited Health Careのデータベースを用いて検討しました。

スライド4



ここで、アドヒアランスの評価法ですけれども、PDC、つまりProportion of Days Coveredという指標を用いています。PDCとは、観察期間中に処方が存在する日の割合を見ており、80％以下をアドヒアランス不良と定義しました。コホート概念をこちらにお示ししますが、最初の調剤があるところをインデックス日として、その前1年間に降圧剤またはスタチンの処方が無く、かつ高血圧と高脂血症の診断がある方としています。PDCはインデックス日からカウントして365日間のうち合計何日間の処方が

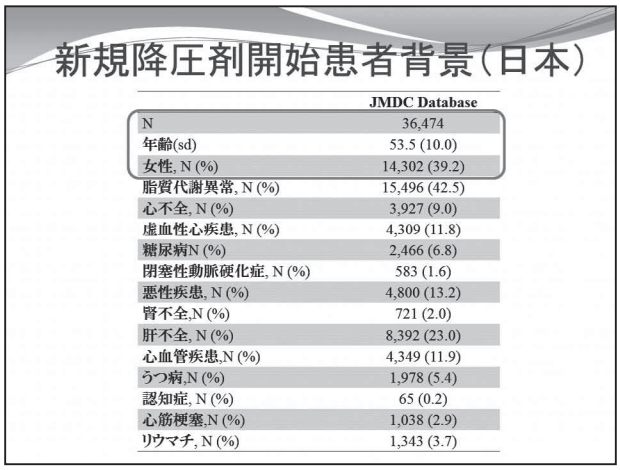
なされているかという割合を見ているものになります。

【スライド5】

結果です。

まず日本の降圧剤の背景ですけれども、こちらは被保険者が対象になりますので、平均年齢53歳と比較的若年が対象になっています。このうち、女性は約40％。合併疾患としてはご覧のものがありました。

スライド 5

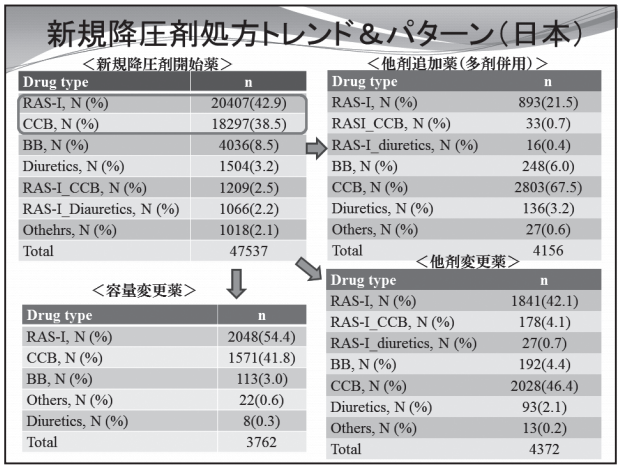


	JMDC Database
N	36,474
年齢(sd)	53.5 (10.0)
女性, N (%)	14,302 (39.2)
脂質代謝異常, N (%)	15,496 (42.5)
心不全, N (%)	3,927 (9.0)
虚血性心疾患, N (%)	4,309 (11.8)
糖尿病N (%)	2,466 (6.8)
閉塞性動脈硬化症, N (%)	583 (1.6)
悪性疾患, N (%)	4,800 (13.2)
腎不全,N (%)	721 (2.0)
肝不全, N (%)	8,392 (23.0)
心血管疾患,N (%)	4,349 (11.9)
うつ病,N (%)	1,978 (5.4)
認知症, N (%)	65 (0.2)
心筋梗塞,N (%)	1,038 (2.9)
リウマチ, N (%)	1,343 (3.7)

【スライド6】

まず始めに新規の降圧剤処方トレンドとパターンについて検討しました。省略語になっていますが、RAS-Iと書いてあるのがRAS系阻害薬、つまりACEインヒビターとARBを合わせたものです。一番多かったのが、2つ合わせているという背景もありますが、このRAS系阻害薬です。その次に多かったものがCCB、つまりカルシウムチャネルブロッカーでした。これに対して4番目の所にDiuretics、つまり利尿剤がありますが、日本の高血圧ガイドラインでは利尿剤がファーストラインとして推奨されているものの、新規の処方としては日本では非常に少なく処方されているというところがうかがえました。

スライド 6



＜新規降圧剤開始薬＞

Drug type	n
RAS-I, N (%)	20407(42.9)
CCB, N (%)	18297(38.5)
BB, N (%)	4036(8.5)
Diuretics, N (%)	1504(3.2)
RAS-I_CCB, N (%)	1209(2.5)
RAS-I_Diauretics, N (%)	1066(2.2)
Othehrs, N (%)	1018(2.1)
Total	47537

＜他剤追加薬（多剤併用）＞

Drug type	n
RAS-I, N (%)	893(21.5)
RASI_CCB, N (%)	33(0.7)
RAS-I_diuretics, N (%)	16(0.4)
BB, N (%)	248(6.0)
CCB, N (%)	2803(67.5)
Diuretics, N (%)	136(3.2)
Others, N (%)	27(0.6)
Total	4156

＜容量変更薬＞

Drug type	n
RAS-I, N (%)	2048(54.4)
CCB, N (%)	1571(41.8)
BB, N (%)	113(3.0)
Others, N (%)	22(0.6)
Diuretics, N (%)	8(0.3)
Total	3762

＜他剤変更薬＞

Drug type	n
RAS-I, N (%)	1841(42.1)
RAS-I_CCB, N (%)	178(4.1)
RAS-I_diuretics, N (%)	27(0.7)
BB, N (%)	192(4.4)
CCB, N (%)	2028(46.4)
Diuretics, N (%)	93(2.1)
Others, N (%)	13(0.2)
Total	4372

この後、1年間フォローアップしたところ、まず、容量変更については1割弱に認められており、これについては特に薬の内容によって違いはありませんでした。

次に、もともとファーストラインで処方されたものにさらに他剤を追加した場合について検討していますが、これも全体のうちの約1割に追加を認めています。特にCCBでさらに追加をしたものが多いというところがありました。

最後に、他剤を追加したというのではなくて完全にスイッチ、つまり変更した群についても検討しましたが、約1割の方が完全にファーストラインから別の薬剤に変更しています。その中で、大きな差は無いのですが、やはりCCBが若干他のものと比較して他剤に変更する確率が高かったということがありました。

【スライド7】

続いて降圧剤の服薬アドヒアランスです。

Median PDCに関しては全体で約61.4％と、決して良好ではない状況がうかがえました。また、PDCが80％以下のアドヒアランス不良に関しても、新規処方した方の約60％がアドヒアランス不良であったという現実がうかがえました。ご覧のところ（表中で四角で囲んだ部分）がアドヒアランス不良となっています。

また、各薬剤におけるアドヒアランスを検討したところ、大きな違いは無いのですが、新規処方でARBとCCBの合剤を処方した方に関しては、若干アドヒアランスが低い傾向が認められました。

【スライド8】

続いて、日本における降圧剤アドヒアランスの不良予測因子について検討しました。

多重ロジスティック解析モデルにてご覧の各項目、つまり合併疾患ですとか、一緒に内服している薬剤、そしてどこで処方しているかというような因子にて調整し検討したところ、年齢、各合併疾患がアドヒランス不良低下と関連するという結果を認めました。

これに対して、たいてい合併疾患がある場合はアドヒアランス不良が低下するのですが、COPDに関してはむしろ上昇傾向があったということと、女性に関しては男性と比較してアドヒアランスが不良であったというところが確認できました。また処方施設が、診療所か・病院かというところに関しては、診療所では比較的アドヒアランスが良好な結果でした。

【スライド9】

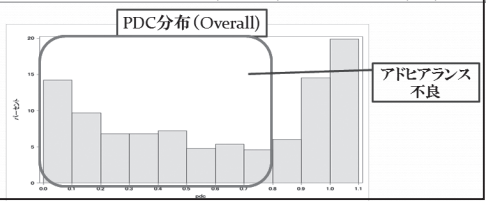
スタチンの新規処方に関する日米比較に移ります。

左側が日本のデータ、右側がUnited Health Careのデータですけれ

スライド７

降圧剤アドヒアランス（日本）

Drug type	N	Median PDC (25th–75th %)	アドヒアランス不良(%)
Overall	47534	61.4 (23.0-98.6)	28303(59.5)
RAS-I, N (%)	20407	60.0 (22.2-98.6)	12244(60.0)
RAS-I_CCB, N (%)	1209	46.0 (19.2-84.3)	868(71.8)
RAS-I_Diuretics, N (%)	1066	58.8 (24.7-97.8)	642(60.2)
BB, N (%)	4036	59.4 (16.4-99.7)	2372(58.8)
CCB, N (%)	18297	65.2 (23.0-98.6)	10596(57.9)
Diuretics, N (%)	1504	53.7 (21.1-96.3)	944(62.8)
Others, N (%)	1018	53.7 (16.4-97.8)	637(62.6)



スライド８

降圧剤アドヒアランス不良予測因子（日本）

予測因子	Odds Ratio	95% CI
年齢	0.98	0.98-0.98
性（女性）	1.10	1.04-1.17
高脂血症	0.88	0.83-0.94
脳血管疾患	0.90	0.82-0.99
心筋梗塞	0.81	0.67-0.98
不整脈	0.89	0.81-0.99
COPD	1.09	1.00-1.19
診療所	0.92	0.87-0.98

＊ロジスティック多重解析モデルにて以下の項目にて調整。
年齢、性（女性）、脳血管疾患、虚血性心疾患、閉塞性動脈硬化症、心不全、不整脈、腎不全、貧血、高脂血症、糖尿病、COPD,悪性疾患、胃潰瘍、肝不全、骨粗鬆症、アルコール中毒、認知症、うつ病、不安症、不穏せん妄、肺塞栓症、心筋梗塞、腎不全、維持透析、処方施設（診療所）、内服薬（NSAIDs、COX2阻害薬、スタチン、プロトンポンプインヒビター、抗血小板剤、SSRI、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬物、ビスフォスフォネート、緑内障治療薬）

スライド９

スタチン新規開始患者背景（日米）

	JMDC（日本）	United Healthcare（米国）
N	15,859	166,390
年齢 (sd)	53.0 (10.1)	52.9 (10.2)
女性, N (%)	7,310 (46.1)	77,160 (46.4)
高血圧N (%)	6943 (43.8)	65,030 (39.1)
心不全N (%)	1,194 (7.6)	4,296 (2.4)
虚血性心疾患, N (%)	2,033 (12.8)	16,929 (10.2)
糖尿病N (%)	1,324 (8.4)	29,733 (17.9)
閉塞性動脈硬化症, N (%)	227 (1.4)	4,336 (2.6)
悪性疾患N (%)	2,518 (15.9)	19,421 (11.7)
腎不全, N (%)	270 (1.7)	6,225 (3.7)
肝不全, N (%)	4,664 (28.6)	5,954 (3.6)
心血管疾患, N (%)	1,976 (12.5)	2,033 (1.2)
うつ病, N (%)	976 (6.2)	17,316 (10.4)
認知症, N (%)	35 (0.2)	1,318 (0.8)
心筋梗塞, N (%)	504 (3.2)	3,284 (2.0)
リウマチ, N (%)	654 (4.1)	1,920 (1.2)

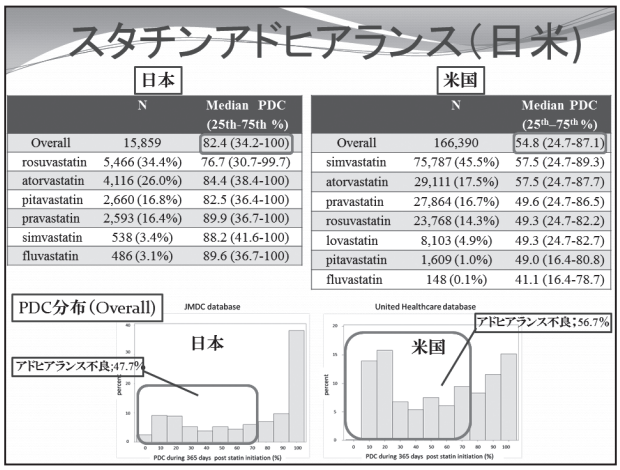
ども、日本では約1万5,000人、United Health Careでは約16万人を対象としています。先ほどの降圧剤と同様に、日米共に対象年齢に関しては53歳平均と比較的若年の方で、男女の比率は46％ぐらいです。合併疾患はご覧のようになっています。

【スライド10】

アドヒアランスについて検討しますと、まず日本に関してはPDCのMedianが82％と、降圧剤よりはスタチンのアドヒランスは良好というところがありました。これに対して米国のMedian PDCは54.8％と、日本と比較すると低いという結果が見られまして、さらにアドヒアランス不良に関して検討したところ、日本では約47％、米国では56％と、やはりこれに関しても米国のほうが全体的にスタチンに関してはアドヒアランスが不良というところがありました。

また、処方の背景ですけれども、日本ではその上位が主にストロングスタチンが処方されているのに対して、米国ではスタンダードのスタチンが比較的多いという背景の違いもありました。

スライド 10



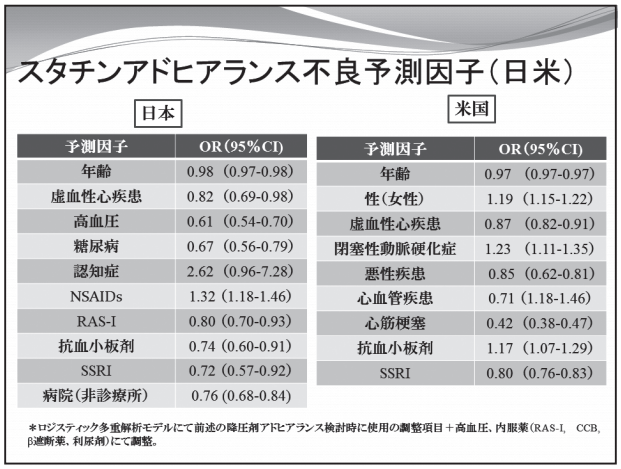
【スライド11】

それぞれのスタチンのアドヒアランス不良の予測因子について検討しました。

先ほどの降圧剤と同様に多重ロジスティック回帰にて合併疾患や内服薬等について調整をしていますが、日本では、やはり合併疾患があったりすると比較的アドヒアランスの不良が少ないというところは一致しています。

米国との違いについては、まずスタチンに関しては、日本では女性では悪いというところは無かったのですけれども、米国ではアドヒランス不良との関連が認められたという点。あとは、原因は分かりませんが、抗血小板剤については逆の結果が認められたという点があります。また、さらに処方場所ですけれども、降圧剤と違って、日本において、スタチンでは病院でのほうがアドヒアランス不良が少なかったという背景がありました。

スライド 11



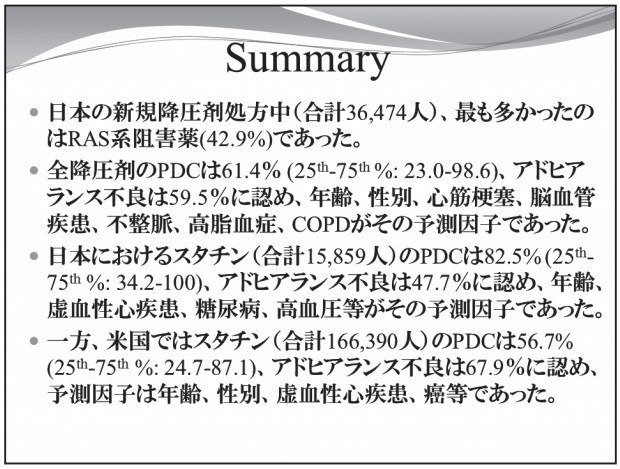
【スライド12】

まとめです。

日本の新規降圧剤処方中、最も多かったのはRAS系阻害薬で、全降圧剤のPDCは61.4％、アドヒアランス不良も約60％に認め、年齢、性別、心筋梗塞や脳血管疾患、不整脈などが予測因子でした。

それに対して、スタチンに関してはPDCが82％、アドヒアランス不良は約50％に認め、同様に年齢や虚血性心疾患等がその予測因子でしたが、一方、米国ではスタチンのPDCは60％以下、アドヒアランス不良も70％近くに認め、その予測因子は年齢、性別、合併疾患などでした。

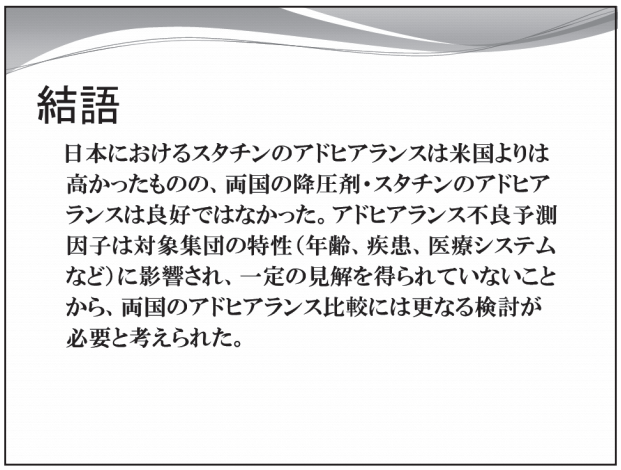
スライド 12



【スライド13】

結語ですが、日本におけるスタチンのアドヒアランスは米国よりは高かったものの、両国の降圧剤およびスタチンのアドヒアランスは良好と言えるものではありませんでした。アドヒアランス不良予測因子は対象集団の特性によって影響され、一定の見解はまだ得られていませんので、両国のアドヒアランス比較にはさらなる検討が必要と考えられました。

スライド 13



質疑応答

会場： 今回のこのアドヒアランス不良について、年齢というものがかなりインパクトがあるなと思ってうかがいました。高齢者の認知症などが原因でお薬の飲み忘れということが結構あるのではないのかなと思ってうかがったのですが、その辺りはお調べになっていないのでしょうか。

松本： お示ししましたように、データベースは企業組合のものを用いていますので、対象の方が53歳とか比較的若年でいらっしゃいます。なので、高齢者がとてもデータの中に少ないため、（認知症の多い）高齢者の分析には向いていないという背景がございます。ただ、米国に関しては、一部認知症でやはりアドヒアランスが確実に不良だったというところが、スタチンについては確認できました。

会場： 素朴な疑問なのですが、アドヒアランスがこれだけ低いということがどういう結果になっているのか。今回、レセのデータなので限界はあるかと思うのですが、例えば投薬量の変更であるとか、薬剤の追加であるとか。アドヒアランスが悪いグループをフォローしていくとどのような特徴が見られるといったご見解はございますでしょうか。

松本： これについては、まず、今回の治療薬の治療対象になる血圧ですとかコレステロールのデータそのものが、今回のデータベースに入っていないため、その（臨床）アウトカムとの比較ができないというところはリミテーションだと感じています。その他の傾向については、ご指摘のとおり、今後さらに検討していきたいと思います。ありがとうございます。

座長： 一つだけ、私のほうから。なかなか難しいと思うのですが、いわゆる改善方法について、具体的に何か。一言で結構ですが、いかがでしょうか。

松本： 本当に難しいと思います。これを用いてさらにインターベンションのほうを検討するというところだと思うのですが、個人的に興味を持ちましたのは、日本の降圧剤の処方トレンドを拝見したところ、これは新規の方だけを対象としていますけれども、約4分の1で処方の内容の変更、追加、あるいは量の変更等があったということです。患者さんというのはどんどん処方内容が変更されることにかなり抵抗を持たれる方が多いという印象があります。なので、一番最初の処方をする段階で、こういったことを最初のうちからしっかりとご説明するということが、もしかしたら何らかのアドヒアランス改善につながるのではないかと考えています。