保険薬局において重点的薬学管理を必要とする2型糖尿病患者の特定： レセプトデータを用いた定量的評価

池谷 怜*, 此村恵子

国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター

Identification of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Requiring Concentrated Pharmaceutical Management in Health Insurance Pharmacies: Quantitative Evaluation Using Administrative Claims Data

Ryo Iketani* and Keiko Konomura

National Institute of Public Health, Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health

〔 Received June 18, 2020
Accepted October 18, 2020 〕

The present nested case-control study aimed to clarify the type of patients with type 2 diabetes mellitus that required concentrated pharmaceutical management in health insurance pharmacies by detecting factors associated with the calculation of *chouhukutouyaku-sougosayoutou-boushi-kasan*. We detected the factors of patients on the JMDC claims database who met the eligibility criteria between April 1, 2018, and August 31, 2019, by using the multiple logistic regression model. For the analyses detecting the factors, 63,642 patients (case, 4,987; control, 58,655) were included. Regarding the calculation other than the adjustment of leftover drugs, 12 factors were statistically detected. Polypharmacy was most related to the calculation (odds ratio, 1.50; 95% confidence interval, 1.35 – 1.66). The drugs concerned were mainly for lifestyle diseases (biguanides, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glinides, glucagon-like peptide-1 agonists, alpha-glucosidase inhibitors, and hypolipidemic drugs). Regarding the calculation related to the adjustment of leftover drugs, 15 factors were statistically detected. Polypharmacy was most related to the calculation (odds ratio, 2.36; 95% confidence interval, 2.02 – 2.76). The drugs concerned were mainly for non-lifestyle diseases (proton-pump inhibitors, H2 blockers, H1 blockers, antipsychotics, antidepressants, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antimicrobial drugs, steroids, probiotics, and vitamins). Moreover, the increases in the detected factors positively possessed by the subject correlated with the calculations. The present study suggests, for patients with type 2 diabetes mellitus, that more attention should be paid to the interactions and duplicated prescriptions when increasing drugs for chronic diseases, and that more attention should be paid to leftover drugs when increasing drugs for temporary symptoms.

Key words — administrative claims data, health insurance pharmacy, pharmacist, polypharmacy, type 2 diabetes mellitus

緒 言

糖尿病 (diabetes mellitus: DM) は本邦における有病者数が1,000万人ともされる慢性疾患の1つである (https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkou-zoushinka/kekkagaiyou_7.pdf, 2020年6月12日). 治療を必要とする患者は約328万人以上とも推計

されており (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/05.pdf>, 2020年6月12日), 関連する医療費もおおよそ1兆2千億円にのぼる (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/17/dl/toukei.pdf>, 2020年6月12日). DM患者の大部分は生活習慣の関連する2型が占め, この集団ではその他の生活習慣病である高血圧や脂質異常症の併存も生じやすい.¹⁾ さらに長期間の罹患によって

*〒351-0197 埼玉県和光市南2-3-6

は、心血管疾患等を含む慢性合併症を来すようになる。¹⁾ 従って2型DMに罹患している患者では、併存症や合併症に対する治療を含めて服用する薬剤が多くなりやすく、ポリファーマシーの状態に陥りやすいことが報告されている。²⁻⁶⁾ ポリファーマシーは、薬物有害反応が発生するリスクを上昇させることに加え、⁷⁾ 相互作用や重複投薬といった問題が発生する可能性も上昇させる。^{8,9)} これらポリファーマシーを中心として発生する問題は、重大な健康被害のきっかけとなる恐れがあり、結果として患者の生活の質を損なう原因になりうることに加え、医療費増大の一因にもなりうる。^{2,10)} すなわち2型DM患者では、薬学管理による適切な薬物治療の推進が、医療上のみならず財政上も、ほかの疾患領域と比較してより重要な役割を果たすと考えられる。

本邦における薬学管理の有用性は、主に医療費適正化の観点から複数の先行研究で示されてきた。¹¹⁻¹⁴⁾ 特に処方内容に対する疑義照会の実施は、医薬分業下における薬剤師の重要な役割の1つであり、その有用性も明らかにされている。^{13,14)} また疑義照会の結果として処方内容が変更された場合には、照会の内容に応じて重複投薬・相互作用等防止加算が算定できるため、調剤報酬上からも評価されていることがわかる (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000197985.pdf>, 2020年6月12日)。しかし既存の研究ではどのような患者で疑義照会の実施や重複投薬・相互作用等防止加算の算定が行われているか検討されておらず、明らかでない。2型DM患者のように、有病者数が多く、多様な背景を有する患者集団に対しては、重点的な薬学管理を必要とする患者とそうでない患者を識別し、保険薬局ごとに効率的な薬学管理を実施することが求められる。

そこで本研究では、レセプトデータを用いて重複投薬・相互作用等防止加算の算定をケースとするネステッドケースコントロール(nested case-control: NCC)研究を実施し、算定に関連する患者要因の特定を定量的に試みた。しかしながら、単に関連する要因を特定しただけでは、複数の要因を様々な組み合わせで有する患者をどのように評価

すればよいか、また評価結果をふまえてどのように患者に対応すればよいかは明らかにならない。そこで特定された要因を、関連の程度で重みづけすることで1つのスコアに統合し、一次元の尺度とすることによって臨床実務上どのような応用可能性をもちうるかを探索した。以上の検討により、どのような2型DM患者で重点的な薬学管理を必要とするかを定量的に明らかにし、より効率的に薬学管理を実施するための知見を得ることを本研究の目的とした。

方 法

1. データソースおよびコホートの定義

(株)JMDC(東京)が提供する商用レセプトデータベースのうち、2017年4月～2019年8月を研究で利用するデータの対象期間とした。さらにこのうち、国際疾病分類第10版(international classification of diseases, tenth revision: ICD-10)コードで定義される糖尿病の傷病名(E10-E14)をもつもの(疑いを含む)の医科、diagnostic payment combination(DPC)、そして調剤レセプトデータをデータソースとした。なお、調剤報酬に係るデータのみ、(株)JMDCへのデータの抽出依頼時点(2019年12月)で2017年8月～2019年8月までが利用可能であったため、データの対象期間が異なった。

研究対象集団となるコホートの対象期間は、調剤報酬改定の影響を考慮し2018年4月1日～2019年8月31日とした。各患者は、適格基準を満たした2018年4月1日に最も近い時点でコホートに組み入れられ、その後ケースの発生、死亡または観察可能期間の上限に至った場合にコホートから除かれた。適格基準のうち選択基準は、①2017年4月以降に1度でも傷病名にICD-10コードのE11またはE14が認められたもの(疑いは除く)、②2017年4月以降に1度でもworld health organization-anatomical therapeutic chemical classification system(WHO-ATC)中分類コードがA10の医薬品を保険薬局で調剤されたもの、③コホートに組み入れられる時点の前180日以内に薬剤服用歴管理指導料、かかりつけ薬剤師指導料、または在宅患者訪問薬剤管理指導料のいずれかが算定されたもの、

図1 コホートの定義

各患者は図中の適格基準を満たした2018年4月1日に最も近い時点をもとしてコホートに組み入れられる。

そして④観察期間が2日以上得られたもの（コホートに組み入れられる時点とコホートから除かれる時点が異なるもの）、とした。除外基準は、①2018年4月1日時点で18歳未満だったもの、②1型DMに関連する傷病名をもつもの、③コホートに組み入れられる時点より前180日以内にケースの発生が認められたもの、そして④コホートに組み入れられる時点より前180日以上観察期間が得られなかったもの、とした。コホートの定義を図1に示す。特定されたコホートは、スコア構築のためのトレーニングデータセットと、その内的妥当性を評価するためのテストデータセットに、80%と20%の割合でランダムに分割された。また、それぞれのデータセットにおけるケースの発生頻度（%）を算出した。

2. ネステッドケースコントロール研究の設定

トレーニングおよびテストデータセットそれぞれで、重複投薬・相互作用等防止加算を算定されたものをケースとし、コントロールを unmatched density sampling により選択した。¹⁵⁾ ケースは、残薬調整に係るもの以外と残薬調整に係るものを区別せずに全ケースを利用し、コントロールも選択された全てを利用した。また、ケースにおいてはケース発生日を、コントロールにおいては unmatched

density sampling のために割り振られた random date を index date とした。

3. 統計解析

(1) ケースとコントロールの比較

トレーニングおよびテストデータセットについて、表1に示す定義の背景情報を収集した。年齢と性別を除いた全ての背景情報が、index date の前90日以内の状況を反映するように調査された。そしてトレーニングデータセットについて、収集された背景情報を連続変数は平均（標準偏差）を、カテゴリー変数は頻度（%）を用いて要約した。連続変数は、スコアを構築する際にカテゴリー化されている必要があるため、臨床的観点からスコアを計算しやすい値をカットオフ値として決め、カテゴリー変数とした。すなわち、服用薬剤種類数については、ポリファーマシーを反映する6種類以上、¹⁶⁾ 受診医療機関数については、複数の医療機関の受診を反映する2施設以上をカットオフ値とした。年齢については、JMDC レセプトデータベースに65歳以上の集団のデータが十分に含まれていないことをふまえて、60歳をカットオフ値とした。

ケースとコントロールの比較は、多重共線性を分散拡大係数が10未満であったかどうかに基づき確認した後に、ケースとコントロールの分類を目的変数に、収集された背景情報を説明変数にした多重ロジスティック回帰モデルにより行った。ケースは、残薬調整に係るもの以外と残薬調整に係るものを併せた全ケースと、それぞれに分けた場合の3種類の比較が個別に検討された。またこの時、ケースの発生に対しては、患者自身の要因に加えて、薬剤師による介入が影響する可能性があり、患者自身の要因とケース発生の関連性を正確に推定するためには、その影響を取り除いておく必要があった。従って、多重ロジスティック回帰モデルの説明変数として、かかりつけ薬剤師の利用、おくすり手帳の利用、地域支援体制加算の算定、調剤基本料1の算定をそれぞれ含めた。さらに、ケースが発生する確率の時間推移による変動を考慮するために、各患者のコホートに組み入れられた暦日を説明変数に含めた。以上の構築さ

表1 背景情報として収集した変数の定義

背景情報	定義
年齢	月末を一律の誕生日とした, index date 時点での年齢
性別	NA
服用薬剤種類数	異なる WHO-ATC 細分類コードの数の合計
受診医療機関数	異なる医療施設 ID の数の合計
入院歴	医科レセプトにおける入院基本料の算定, または DPC レセプトにおける今回入院年月日の発生
糖尿病薬	
ビグアナイド	WHO-ATCコードが A10BA-, A10BD01, A10BD02, A10BD03, A10BD05, A10BD07, A10BD08, A10BD10, A10BD11, A10BD13, A10BD14, A10BD15, A10BD16, A10BD17, A10BD18, A10BD20, A10BD22, A10BD23 または A10BD25 の医薬品の処方
DPP-4 阻害薬	WHO-ATC コードが A10BH-, A10BD07, A10BD08, A10BD09, A10BD10, A10BD11, A10BD12, A10BD13, A10BD18, A10BD19, A10BD21, A10BD22, A10BD24 または A10BD25 の医薬品の処方
SU 剤	WHO-ATC コードが A10BB-, A10BD01, A10BD02, A10BD04 または A10BD06 の医薬品の処方
グリニド系薬	WHO-ATC コードが A10M- または A10BD14 の医薬品の処方
SGLT-2 阻害薬	WHO-ATC コードが A10BK-, A10BD15, A10BD16, A10BD19, A10BD20, A10BD21, A10BD23, A10BD24 または A10BD25 の医薬品の処方
チアゾリジン系薬	WHO-ATC コードが A10BG-, A10BD03, A10BD04, A10BD05, A10BD06, A10BD09 または A10BD12 の医薬品の処方
α-グルコシダーゼ阻害薬	WHO-ATC コードが A10BF- または A10BD17 の医薬品の処方
GLP-1 アゴニスト	WHO-ATC コードが A10BJ- の医薬品の処方
インスリン	WHO-ATC コードが A10A- の医薬品の処方
エパルレスタット	WHO-ATC コードが A10XA- の医薬品の処方
併用薬	
降圧剤	WHO-ATC コードが C02-, C03-, C07-, C08-, C09-, C11-, C10BX03, C10BX04, C10BX06, C10BX07, C10BX09, C10BX10, C10BX11, C10BX12, C10BX13, C10BX14, C10BX15, C10BX16 または C10BX17 の医薬品の処方
脂質降下薬	WHO-ATC コードが C10- の医薬品の処方
抗凝固薬	剤形大分類が内用薬でかつ, WHO-ATC コードが B01AA03, B01AE07, B01AF01, B01AF02, B01AF03 または B01AF04 の医薬品の処方
抗血小板薬	剤形大分類が内用薬でかつ, WHO-ATC コードが B01AC04, B01AC05, B01AC06, B01AC24, B01AC25, B01AC30, B01AC56, A02BC53 または A02BC54 の医薬品の処方
プロトンポンプ阻害薬	剤形大分類が内用薬でかつ, WHO-ATC コードが A02BC-, A02BD-, B01AC56, A02BC53 または A02BC54 の医薬品の処方
H2 ブロッカー	剤形大分類が内用薬でかつ, WHO-ATC コードが A02BA- の医薬品の処方
H1 ブロッカー	剤形大分類が内用薬でかつ, WHO-ATC コードが R06A- の医薬品の処方
抗精神病薬	剤形大分類が内用薬でかつ, WHO-ATC コードが N05A- の医薬品の処方
BZD系薬・非BZD系薬	剤形大分類が内用薬でかつ, WHO-ATC コードが N05BA-, N05CD- または N05CF- の医薬品の処方
抗うつ薬	剤形大分類が内用薬でかつ, WHO-ATC コードが N06A- の医薬品の処方
認知症薬	WHO-ATC コードが N06D- の医薬品の処方
プレガバリン	WHO-ATC コードが N03AX16 の医薬品の処方
NSAIDs	剤形大分類が内用薬または外用薬でかつ, WHO-ATC コードが M01A-, M02AA-, M02AC-, M02BG-, N02AE01, N02AJ13, N02AX02, N02BE71, または N02CA52 の医薬品の処方
レバミピド	WHO-ATC コードが A02BX14 の医薬品の処方
抗菌薬	剤形大分類が内用薬でかつ, WHO-ATC コードが J01- の医薬品の処方
ステロイド	剤形大分類が内用薬でかつ, WHO-ATC コードが A23A- の医薬品の処方
緩下剤	WHO-ATC コードが A06- の医薬品の処方
整腸剤	WHO-ATC コードが A07F- の医薬品の処方
酸化マグネシウム	WHO-ATC コードが N06D- の医薬品の処方
ビタミン剤	剤形大分類が内用薬でかつ, WHO-ATC コードが A11-, B03BA- または B02BA- の医薬品の処方
抗がん剤	WHO-ATC コードが L01- の医薬品の処方
かかりつけ薬剤師の利用	かかりつけ薬剤師指導料加算の算定
おくすり手帳の利用	薬剤服用歴管理指導料のうち, おくすり手帳の持参があった時の点数の算定
地域支援体制加算の算定	地域支援体制加算の算定
調剤基本料 1 の算定	調剤基本料 1 の算定

年齢および性別を除く全ての背景情報が, index date の前 90 日以内の状況を反映するように調査された. benzodiazepine: BZD, diagnostic payment combination: DPC, dipeptidyl peptidase-4: DPP-4, glucagon-like peptide-1: GLP-1, non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs, not applicable: NA, sodium glucose cotransporter-2: SGLT-2, sulfonyleurea: SU, world health organization-anatomical therapeutic chemical classification system: WHO-ATC.

れた多重ロジスティック回帰モデルにより、各説明変数についての偏回帰係数、オッズ比 (odds ratio: OR), そして OR の 95% 信頼区間 (confidence interval: CI) が推定された。OR の 95% CI が 1.00 を含まなかった説明変数を、ケース発生に関連する要因として特定した。なお、NCC 研究において unmatched density sampling を利用してコントロールを選択した場合、推定された OR は同様のコホート研究が実施された場合に推定された発生率比に近似できる。¹⁵⁾

(2) スコアの構築

トレーニングデータセットを対象として、まず各説明変数を、OR の 95% CI が 1.00 を含んだグループと含まなかったグループに分類した。さらに 1.00 を含まなかったグループは、推定された偏回帰係数を小数点第一位に四捨五入し、同じ値となった説明変数同士を論理和で 1 つの変数として統合した。そしてこの手順により作成されたグループ変数を説明変数として、再度多重ロジスティック回帰モデルにより偏回帰係数とその 95% CI を推定した。以上の手順を、グループ化できる説明変数がなくなるまで繰り返した。最終的に作成されたグループ変数を用いた多重ロジスティック回帰モデルにより推定された偏回帰係数に 4 を乗じ、その後四捨五入することで整数値に単純化しスコアとした。最初の段階で OR の 95% CI が 1.00 を含んだグループに分類された説明変数は、その後の段階で 95% CI が 1.00 を含まなくなった場合でも、スコアの構成要素として考慮しなかった。

(3) スコアの性能評価

まずトレーニングデータセットを対象として、構築されたスコアを各患者の背景情報に基づき算出した。そのスコア分布を頻度 (%) により要約するとともに、ケースとコントロールの分類を目的変数に、スコアを説明変数にした単ロジスティック回帰モデルにより receiver operating characteristic (ROC) 曲線を作成し、area under the curve (AUC) とその 95% CI, そしてカットオフ値を推定した。次にカットオフ値に基づき、感度および特異度とそれぞれの 95% CI を推定し、コホートからのコントロール選択割合を補正して陽性予測値 (positive predictive value: PPV) および陰性予測値 (negative

predictive value: NPV) とそれぞれの 95% CI を推定した。¹⁷⁾ 同様の手順をトレーニングデータセットにより決定されたカットオフ値に基づきテストデータセットに適用し、感度、特異度、PPV, NPV 並びに AUC とそれぞれの 95% CI を推定した。各データセットから得られたそれぞれの統計量を比較することで、構築されたスコアの内的妥当性を評価した。

(4) 統計ソフト

本研究の統計解析は、SAS software version 9.4 for Windows (SAS institute Inc., Cary, NC) を用いて実施した。

4. 倫理的配慮

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、国立保健医療科学院研究倫理審査専門委員会の承認を得て実施した (承認番号: NIPH-IBRA#12285)。

結 果

1. 対象集団

図 2 に本研究のフローダイアグラムを示す。820,740 名のうち、適格基準を満たしたのは 91,796 名であった。このうち、重複投薬・相互作用等防

図 2 研究のフローダイアグラム

本研究の対象集団を特定する過程を示す。international classification of diseases, tenth revision: ICD-10, world health organization-anatomical therapeutic chemical classification system: WHO-ATC.

止加算が算定されていたのは 6,273 名 (6.8%) であり、種類ごとでは残薬調整に係るもの以外が 4,060 名 (4.4%)、残薬調整に係るものが 2,213 名 (2.4%) で算定されていた。特定されたコホートは、73,437 名のトレーニングデータセットと 18,359 名のテストデータセットに分割された。この時、各データセットで重複投薬・相互作用等防止加算が算定されていたのは 4,987 名 (6.8%)、1,286 名 (7.0%) であり、種類ごとでは残薬調整に係るもの以外が 3,190 名 (4.3%)、870 名 (4.7%)、残薬調整に係るものが 1,797 名 (2.4%)、416 名 (2.3%) で算定されていた。そして、特定されたコホートに対する unmatched density sampling の適用により、トレーニングデータセットは 63,642 名 (ケース, 4,987 名; コントロール, 58,655 名) が対象となり、テストデータセットは 15,880 名 (ケース, 1,286 名; コントロール, 14,594 名) が対象となった。

2. ケースとコントロールの比較

表 2~4 は、トレーニングデータセットにおける各群の背景情報および多重ロジスティック回帰モデルにより推定された統計量をケースの種類ごとに示す。全ての変数について、分散拡大係数は 2 を下回っていた。全ケースに対しては、年齢 (60 歳以上)、服用薬剤種類数 (6 種類以上)、受診医療機関数 (2 施設以上)、入院歴、ビグアナイド、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬、グリニド系薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) アゴニスト、インスリン、脂質降下薬、プロトンポンプ阻害薬、H2 ブロッカー、H1 ブロッカー、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)、抗菌薬、緩下剤、整腸剤、酸化マグネシウム、そしてビタミン剤の計 20 種類が関連する要因として統計学的に特定された。残薬調整に係るもの以外については、年齢 (60 歳以上)、服用薬剤種類数 (6 種類以上)、入院歴、ビグアナイド、DPP-4 阻害薬、グリニド系薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、GLP-1 アゴニスト、脂質降下薬、プロトンポンプ阻害薬、緩下剤、そして酸化マグネシウムの計 12 種類が関連する要因として統計学的に特定された。残薬

調整に係るものについては、性別 (女性)、服用薬剤種類数 (6 種類以上)、受診医療機関数 (2 施設以上)、 α -グルコシダーゼ阻害薬、インスリン、プロトンポンプ阻害薬、H2 ブロッカー、H1 ブロッカー、抗精神病薬、抗うつ薬、NSAIDs、抗菌薬、ステロイド、整腸剤、そしてビタミン剤の計 15 種類が関連する要因として統計学的に特定された。全ケースに対しては、服用薬剤種類数 (6 種類以上) がケースの発生に最も強く関連していた (OR, 1.70; 95% CI, 1.56–1.85)。またケースの種類ごとでも、服用薬剤種類数 (6 種類以上) がケースの発生に最も強く関連していた (残薬調整に係るもの以外: OR, 1.50; 95% CI, 1.35–1.66。残薬調整に係るもの: OR, 2.36; 95% CI, 2.02–2.76)。またいずれの種類の比較についても、かかりつけ薬剤師の利用 (全ケース: OR, 1.98; 95% CI, 1.62–2.42。残薬調整に係るもの以外: OR, 1.82; 95% CI, 1.41–2.34。残薬調整に係るもの: OR, 1.92; 95% CI, 1.44–2.55) およびおくすり手帳の利用 (全ケース: OR, 1.82; 95% CI, 1.66–1.98。残薬調整に係るもの以外: OR, 1.96; 95% CI, 1.76–2.19。残薬調整に係るもの: OR, 1.47; 95% CI, 1.28–1.70) がケースの発生に強く関連していた。

3. スコアの構築

表 5 は、最終的に作成されたグループ変数を用いた多重ロジスティック回帰モデルにより推定された統計量および、スコアの内容を示す。全ケースについては、服用薬剤種類数 (6 種類以上) に該当すると 3 点、年齢 (60 歳以上)、受診医療機関数 (2 施設以上)、ビグアナイド、グリニド系薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、GLP-1 アゴニスト、プロトンポンプ阻害薬、H2 ブロッカー、H1 ブロッカー、抗菌薬、緩下剤、またはビタミン剤のいずれかに該当すると 3 点、入院歴に該当すると 2 点、そして DPP-4 阻害薬、インスリン、脂質降下薬、NSAIDs、整腸剤、または酸化マグネシウムのいずれかに該当すると 1 点が配点となるスコアが構築された。残薬調整に係るもの以外については、服用薬剤種類数 (6 種類以上) に該当すると 2 点、年齢 (60 種類以上)、グリニド系薬、 α -グルコシ

表2 全ケースに関する背景情報の要約と多重ロジスティック回帰モデルによる推定

背景情報	ケース (n = 4,987)	コントロール (n = 58,655)	多重ロジスティック回帰モデル	
			偏回帰係数	OR (95% CI)
年齢, 歳	57.6 (8.7)	55.8 (8.9)	NA	NA
年齢 (60 歳以上)	2,188 (43.9)	21,294 (36.3)	0.17	1.19 (1.12 – 1.27)
性別 (女性)	1,537 (30.8)	15,580 (26.6)	0.01	1.01 (0.95 – 1.08)
服用薬剤種類数, 種類	9.0 (4.9)	6.2 (4.0)	NA	NA
服用薬剤種類数 (6 種類以上)	3,697 (74.1)	28,753 (49.0)	0.53	1.70 (1.56 – 1.85)
受診医療機関数, 施設	1.7 (0.9)	1.4 (0.8)	NA	NA
受診医療機関数 (2 施設以上)	2,447 (49.1)	18,874 (32.2)	0.17	1.18 (1.10 – 1.27)
入院歴	332 (6.7)	1,811 (3.1)	0.27	1.31 (1.15 – 1.50)
糖尿病薬				
ビグアナイド	2,848 (57.1)	30,395 (51.8)	0.17	1.18 (1.11 – 1.26)
DPP-4 阻害薬	3,346 (67.1)	37,118 (63.3)	0.10	1.11 (1.03 – 1.18)
SU 剤	1,134 (22.7)	11,573 (19.7)	0.06	1.06 (0.99 – 1.15)
グリニド系薬	392 (7.9)	3,428 (5.8)	0.16	1.17 (1.05 – 1.31)
SGLT-2 阻害薬	1,543 (30.9)	16,693 (28.5)	0.06	1.07 (0.996 – 1.14)
チアゾリジン系薬	579 (11.6)	6,558 (11.2)	-0.08	0.92 (0.84 – 1.01)
α -グルコシダーゼ阻害薬	846 (17.0)	7,383 (12.6)	0.18	1.20 (1.11 – 1.30)
GLP-1 アゴニスト	271 (5.4)	2,033 (3.5)	0.22	1.25 (1.08 – 1.44)
インスリン	756 (15.2)	6,089 (10.4)	0.14	1.15 (1.05 – 1.25)
エパルレストアット	45 (0.9)	320 (0.5)	0.10	1.10 (0.80 – 1.52)
併用薬				
降圧剤	3,165 (63.5)	32,193 (54.9)	0.06	1.06 (0.99 – 1.13)
脂質降下薬	3,043 (61.0)	30,563 (52.1)	0.09	1.10 (1.03 – 1.17)
抗凝固薬	183 (3.7)	1,394 (2.4)	0.06	1.06 (0.90 – 1.25)
抗血小板薬	741 (14.9)	5,336 (9.1)	0.10	1.10 (0.999 – 1.21)
プロトンポンプ阻害薬	1,293 (25.9)	8,816 (15.0)	0.23	1.26 (1.16 – 1.36)
H2 ブロッカー	353 (7.1)	2,519 (4.3)	0.21	1.23 (1.09 – 1.39)
H1 ブロッカー	1,046 (21.0)	7,841 (13.4)	0.21	1.23 (1.14 – 1.33)
抗精神病薬	219 (4.4)	1,483 (2.5)	0.09	1.10 (0.93 – 1.29)
BZD 系薬・非 BZD 系薬	754 (15.1)	5,417 (9.2)	0.09	1.09 (0.99 – 1.20)
抗うつ薬	340 (6.8)	2,421 (4.1)	0.05	1.05 (0.91 – 1.21)
認知症薬	12 (0.2)	60 (0.1)	0.49	1.63 (0.86 – 3.08)
ブレガバリン	211 (4.2)	1,280 (2.2)	0.13	1.13 (0.97 – 1.33)
NSAIDs	1,764 (35.4)	13,564 (23.1)	0.12	1.13 (1.05 – 1.22)
レバミピド	657 (13.2)	4,808 (8.2)	0.03	1.03 (0.94 – 1.14)
抗菌薬	1,193 (23.9)	8,233 (14.0)	0.24	1.27 (1.17 – 1.37)
ステロイド	282 (5.7)	1,725 (2.9)	0.13	1.14 (0.99 – 1.31)
緩下剤	430 (8.6)	2,654 (4.5)	0.17	1.19 (1.06 – 1.34)
整腸剤	426 (8.5)	2,781 (4.7)	0.14	1.16 (1.03 – 1.29)
酸化マグネシウム	355 (7.1)	2,117 (3.6)	0.15	1.16 (1.02 – 1.32)
ビタミン剤	544 (10.9)	3,551 (6.1)	0.16	1.17 (1.06 – 1.29)
抗がん剤	67 (1.3)	394 (0.7)	0.05	1.05 (0.80 – 1.39)
かかりつけ薬剤師の利用	129 (2.6)	697 (1.2)	0.68	1.98 (1.62 – 2.42)
おくすり手帳の利用	4,342 (87.1)	43,734 (74.6)	0.60	1.82 (1.66 – 1.98)
地域支援体制加算の算定	2,298 (46.1)	22,229 (37.9)	0.16	1.17 (1.10 – 1.25)
調剤基本料 1 の算定	4,158 (83.4)	46,298 (78.9)	-0.08	0.93 (0.85 – 1.01)
コホート組み入れ日			0.00	1.00 (1.00 – 1.00)

年齢, 服用薬剤種類数, そして受診医療機関数は, 平均 (標準偏差) により要約され, その他の背景情報については頻度 (%) により要約されている. benzodiazepine: BZD, confidence interval: CI, dipeptidyl peptidase-4: DPP-4, glucagon-like peptide-1: GLP-1, non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs, not applicable: NA, odds ratio: OR, sodium glucose cotransporter-2: SGLT-2, sulfonylurea: SU.

ダーゼ阻害薬, GLP-1 アゴニスト, プロトンポンプ阻害薬, 緩下剤, または酸化マグネシウムのいずれかに該当すると 2 点, 入院歴またはビグアナイドのいずれかに該当すると 1 点, そして DPP-4 阻害薬または脂質降下薬のいずれかに該当すると

1 点が配点となるスコアが構築された. 残薬調整に係るものについては, 服用薬剤種類数 (6 種類以上) に該当すると 4 点, 受診医療機関数 (2 施設以上), H2 ブロッカー, H1 ブロッカー, または抗菌薬のいずれかに該当すると 3 点, インスリン,

表3 残薬調整に係るもの以外をケースとした時の背景情報の要約と多重ロジスティック回帰モデルによる推定

背景情報	ケース (n = 3,190)	コントロール (n = 60,452)	多重ロジスティック回帰モデル	
			偏回帰係数	OR (95% CI)
年齢, 歳	57.9 (8.6)	55.9 (8.9)	NA	NA
年齢 (60 歳以上)	1,442 (45.2)	22,040 (36.5)	0.23	1.26 (1.17 – 1.36)
性別 (女性)	895 (28.1)	16,222 (26.8)	–0.07	0.94 (0.86 – 1.02)
服用薬剤種類数, 種類	8.1 (4.4)	6.3 (4.1)	NA	NA
服用薬剤種類数 (6 種類以上)	2,188 (68.6)	30,262 (50.1)	0.40	1.50 (1.35 – 1.66)
受診医療機関数, 施設	1.6 (0.8)	1.4 (0.8)	NA	NA
受診医療機関数 (2 施設以上)	1,327 (41.6)	19,994 (33.1)	0.02	1.02 (0.93 – 1.11)
入院歴	196 (6.1)	1,947 (3.2)	0.32	1.38 (1.17 – 1.63)
糖尿病薬				
ビッグアナイド	1,906 (59.7)	31,337 (51.8)	0.26	1.30 (1.20 – 1.40)
DPP-4 阻害薬	2,165 (67.9)	38,299 (63.4)	0.11	1.12 (1.03 – 1.21)
SU 剤	754 (23.6)	11,953 (19.8)	0.09	1.09 (0.998 – 1.19)
グリニド系薬	269 (8.4)	3,551 (5.9)	0.24	1.27 (1.11 – 1.45)
SGLT-2 阻害薬	997 (31.3)	17,239 (28.5)	0.06	1.06 (0.98 – 1.15)
チアゾリジン系薬	378 (11.8)	6,759 (11.2)	–0.08	0.93 (0.83 – 1.04)
α -グルコシダーゼ阻害薬	551 (17.3)	7,678 (12.7)	0.19	1.21 (1.09 – 1.33)
GLP-1 アゴニスト	170 (5.3)	2,134 (3.5)	0.23	1.25 (1.05 – 1.50)
インスリン	458 (14.4)	6,387 (10.6)	0.09	1.10 (0.98 – 1.23)
エパルレスタット	32 (1.0)	333 (0.6)	0.27	1.31 (0.91 – 1.90)
併用薬				
降圧剤	2,031 (63.7)	33,327 (55.1)	0.08	1.08 (0.995 – 1.17)
脂質降下薬	1,962 (61.5)	31,644 (52.3)	0.13	1.13 (1.05 – 1.23)
抗凝固薬	115 (3.6)	1,462 (2.4)	0.06	1.06 (0.87 – 1.29)
抗血小板薬	477 (15.0)	5,600 (9.3)	0.08	1.09 (0.97 – 1.22)
プロトンポンプ阻害薬	775 (24.3)	9,334 (15.4)	0.21	1.24 (1.12 – 1.36)
H2 ブロッカー	185 (5.8)	2,687 (4.4)	0.07	1.07 (0.92 – 1.26)
H1 ブロッカー	529 (16.6)	8,358 (13.8)	0.03	1.04 (0.94 – 1.15)
抗精神病薬	94 (2.9)	1,608 (2.7)	–0.11	0.90 (0.71 – 1.14)
BZD 系薬・非 BZD 系薬	392 (12.3)	5,779 (9.6)	0.04	1.04 (0.92 – 1.18)
抗うつ薬	156 (4.9)	2,605 (4.3)	–0.11	0.90 (0.74 – 1.09)
認知症薬	6 (0.2)	66 (0.1)	0.23	1.26 (0.54 – 2.94)
ブレガバリン	110 (3.4)	1,381 (2.3)	0.07	1.07 (0.87 – 1.32)
NSAIDs	964 (30.2)	14,364 (23.8)	0.07	1.07 (0.98 – 1.18)
レバミピド	333 (10.4)	5,132 (8.5)	–0.05	0.95 (0.83 – 1.08)
抗菌薬	583 (18.3)	8,843 (14.6)	0.04	1.04 (0.94 – 1.15)
ステロイド	136 (4.3)	1,871 (3.1)	0.03	1.03 (0.86 – 1.25)
緩下剤	243 (7.6)	2,841 (4.7)	0.15	1.17 (1.003 – 1.36)
整腸剤	198 (6.2)	3,009 (5.0)	–0.03	0.97 (0.83 – 1.14)
酸化マグネシウム	205 (6.4)	2,267 (3.8)	0.19	1.21 (1.03 – 1.41)
ビタミン剤	293 (9.2)	3,802 (6.3)	0.10	1.10 (0.97 – 1.26)
抗がん剤	32 (1.0)	429 (0.7)	–0.08	0.92 (0.63 – 1.34)
かかりつけ薬剤師の利用	71 (2.2)	755 (1.2)	0.60	1.82 (1.41 – 2.34)
おくすり手帳の利用	2,788 (87.4)	45,288 (74.9)	0.67	1.96 (1.76 – 2.19)
地域支援体制加算の算定	1,412 (44.3)	23,115 (38.2)	0.14	1.15 (1.06 – 1.25)
調剤基本料 1 の算定	2,609 (81.8)	47,847 (79.1)	–0.07	0.93 (0.84 – 1.04)
コホート組み入れ日			0.00	1.00 (1.00 – 1.00)

年齢, 服用薬剤種類数, そして受診医療機関数は, 平均 (標準偏差) により要約され, その他の背景情報については頻度 (%) により要約されている. benzodiazepine: BZD, confidence interval: CI, dipeptidyl peptidase-4: DPP-4, glucagon-like peptide-1: GLP-1, non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs, not applicable: NA, odds ratio: OR, sodium glucose cotransporter-2: SGLT-2, sulfonylurea: SU.

プロトンポンプ阻害薬, 抗精神病薬, 抗うつ薬, NSAIDs, ステロイド, 整腸剤, またはビタミン剤のいずれかに該当すると 2 点, そして性別 (女性) または α -グルコシダーゼ阻害薬のいずれかに該当すると 1 点が配点となるスコアが構築された.

4. スコアの性能評価

表 6 は, ケースの種類およびデータセットごとのスコア分布とその性能に関する統計量を示す. 全ケースについて, トレーニングデータセットにおける AUC は 0.65 (95% CI, 0.64 – 0.65) だった.

表4 残薬調整に係るものをケースとした時の背景情報の要約と多重ロジスティック回帰モデルによる推定

背景情報	ケース (n = 1,797)	コントロール (n = 61,845)	多重ロジスティック回帰モデル	
			偏回帰係数	OR (95% CI)
年齢, 歳	57.0 (8.9)	55.9 (8.9)	NA	NA
年齢 (60 歳以上)	746 (41.5)	22,736 (36.8)	0.06	1.06 (0.96 – 1.18)
性別 (女性)	642 (35.7)	16,475 (26.6)	0.14	1.15 (1.04 – 1.27)
服用薬剤種類数, 種類	10.6 (5.3)	6.2 (4.0)	NA	NA
服用薬剤種類数 (6 種類以上)	1,509 (84.0)	30,941 (50.0)	0.86	2.36 (2.02 – 2.76)
受診医療機関数, 施設	2.0 (1.1)	1.4 (0.8)	NA	NA
受診医療機関数 (2 施設以上)	1,120 (62.3)	20,201 (32.7)	0.43	1.54 (1.37 – 1.73)
入院歴	136 (7.6)	2,007 (3.2)	0.16	1.17 (0.95 – 1.44)
糖尿病薬				
ビッグアナイド	942 (52.4)	32,301 (52.2)	−0.02	0.98 (0.89 – 1.08)
DPP-4 阻害薬	1,181 (65.7)	39,283 (63.5)	0.07	1.07 (0.96 – 1.19)
SU 剤	380 (21.1)	12,327 (19.9)	0.00	1.00 (0.88 – 1.13)
グリニド系薬	123 (6.8)	3,697 (6.0)	−0.02	0.98 (0.81 – 1.19)
SGLT-2 阻害薬	546 (30.4)	17,690 (28.6)	0.05	1.05 (0.94 – 1.17)
チアゾリジン系薬	201 (11.2)	6,936 (11.2)	−0.08	0.92 (0.79 – 1.08)
α-グルコシダーゼ阻害薬	295 (16.4)	7,934 (12.8)	0.15	1.16 (1.01 – 1.32)
GLP-1 アゴニスト	101 (5.6)	2,203 (3.6)	0.18	1.20 (0.95 – 1.50)
インスリン	298 (16.6)	6,547 (10.6)	0.18	1.20 (1.04 – 1.38)
エパルレスタット	13 (0.7)	352 (0.6)	−0.25	0.78 (0.44 – 1.37)
併用薬				
降圧剤	1,134 (63.1)	34,224 (55.3)	0.01	1.01 (0.91 – 1.12)
脂質降下薬	1,081 (60.2)	32,525 (52.6)	0.01	1.01 (0.92 – 1.12)
抗凝固薬	68 (3.8)	1,509 (2.4)	0.05	1.06 (0.82 – 1.37)
抗血小板薬	264 (14.7)	5,813 (9.4)	0.10	1.10 (0.95 – 1.28)
プロトンポンプ阻害薬	518 (28.8)	9,591 (15.5)	0.23	1.25 (1.11 – 1.41)
H2 ブロッカー	168 (9.3)	2,704 (4.4)	0.36	1.43 (1.21 – 1.70)
H1 ブロッカー	517 (28.8)	8,370 (13.5)	0.39	1.48 (1.32 – 1.65)
抗精神病薬	125 (7.0)	1,577 (2.5)	0.25	1.29 (1.03 – 1.61)
BZD 系薬・非 BZD 系薬	362 (20.1)	5,809 (9.4)	0.13	1.14 (0.99 – 1.32)
抗うつ薬	184 (10.2)	2,577 (4.2)	0.20	1.22 (1.004 – 1.47)
認知症薬	6 (0.3)	66 (0.1)	0.74	2.10 (0.89 – 4.96)
プレガバリン	101 (5.6)	1,390 (2.2)	0.17	1.19 (0.95 – 1.48)
NSAIDs	800 (44.5)	14,528 (23.5)	0.20	1.22 (1.09 – 1.37)
レバミピド	324 (18.0)	5,141 (8.3)	0.12	1.12 (0.98 – 1.29)
抗菌薬	610 (33.9)	8,816 (14.3)	0.45	1.57 (1.40 – 1.75)
ステロイド	146 (8.1)	1,861 (3.0)	0.20	1.23 (1.02 – 1.48)
緩下剤	187 (10.4)	2,897 (4.7)	0.17	1.18 (0.99 – 1.41)
整腸剤	228 (12.7)	2,979 (4.8)	0.29	1.34 (1.15 – 1.56)
酸化マグネシウム	150 (8.3)	2,322 (3.8)	0.07	1.07 (0.89 – 1.29)
ビタミン剤	251 (14.0)	3,844 (6.2)	0.20	1.22 (1.05 – 1.42)
抗がん剤	35 (1.9)	426 (0.7)	0.17	1.18 (0.81 – 1.72)
かかりつけ薬剤師の利用	58 (3.2)	768 (1.2)	0.65	1.92 (1.44 – 2.55)
おくすり手帳の利用	1,554 (86.5)	46,522 (75.2)	0.39	1.47 (1.28 – 1.70)
地域支援体制加算の算定	886 (49.3)	23,641 (38.2)	0.16	1.17 (1.06 – 1.30)
調剤基本料 1 の算定	1,549 (86.2)	48,907 (79.1)	−0.08	0.92 (0.79 – 1.07)
コホート組み入れ日			0.00	1.00 (1.00 – 1.00)

年齢, 服用薬剤種類数, そして受診医療機関数は, 平均 (標準偏差) により要約され, その他の背景情報については頻度 (%) により要約されている. benzodiazepine: BZD, confidence interval: CI, dipeptidyl peptidase-4: DPP-4, glucagon-like peptide-1: GLP-1, non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs, not applicable: NA, odds ratio: OR, sodium glucose cotransporter-2: SGLT-2, sulfonylurea: SU.

た. またカットオフ値とされた 6 点以上の患者数は, ケースで 3,682 名 (73.8%), コントロールで 28,484 名 (48.6%) だった. 同様にテストデータセットでは, AUC は 0.66 (95% CI, 0.64 – 0.67), 6 点以上の患者数は, ケースで 979 名 (76.1%),

コントロールで 7,150 名 (49.0%) だった. 残薬調整に係るものの以外をケースとした場合, トレーニングデータセットにおける AUC は 0.63 (95% CI, 0.62 – 0.64) だった. またカットオフ値とされた 4 点以上の患者数は, ケースで 2,260 名

表5 ケースの種類のごとに構築されたスコアの内容

多重ロジスティック回帰モデルの説明変数	全ケース			残差調整以外			残差調整		
	構成要素	偏回帰係数 (95% CI)	配点	構成要素	偏回帰係数 (95% CI)	配点	構成要素	偏回帰係数 (95% CI)	配点
グループ1	服用薬剤種類数 (6種類以上)	0.83 (0.75-0.90)	3	服用薬剤種類数 (6種類以上)	0.51 (0.43-0.60)	2	服用薬剤種類数 (6種類以上)	0.97 (0.82-1.11)	4
	年齢 (60歳以上) 受診医療機関数 (2施設以上) ビグアナイド/グリニド系薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 GLP-1 アゴニスト プロトンポンプ阻害薬 H2プロロッカー/H1プロロッカー 抗菌薬/緩下剤/ビタミン剤			年齢 (60歳以上) グリニド系薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 GLP-1 アゴニスト プロトンポンプ阻害薬 緩下剤 酸化マグネシウム			受診医療機関数 (2施設以上) H2プロロッカー H1プロロッカー 抗菌薬	0.71 (0.58-0.83)	3
グループ3	入院歴	0.57 (0.45-0.70)	2	入院歴 ビグアナイド	0.28 (0.21-0.36)	1	インスリン プロトンポンプ阻害薬 抗精神病薬/抗うつ薬 NSAIDs/ステロイド 整腸剤/ビタミン剤	0.55 (0.44-0.67)	2
グループ4	DPP-4 阻害薬/インスリン 脂質降下薬/NSAIDs 整腸剤/酸化マグネシウム	0.32 (0.19-0.44)	1	DPP-4 阻害薬 脂質降下薬	0.21 (0.10-0.32)	1	性別 (女性) α-グルコシダーゼ阻害薬	0.20 (0.10-0.30)	1
グループ5	性別 (女性) SU 剤 SGLT-2 阻害薬 チアゾリジン系薬 エバレスタット 降圧剤 抗凝固薬 抗血小板薬 BZD 系薬・非 BZD 系薬 抗うつ薬/認知症薬 プレガバリン/レバミピド ステロイド/抗がん剤	0.14 (0.02-0.25)	NA	性別 (女性) 受診医療機関数 (2施設以上) SU 剤/SGLT-2 阻害薬 チアゾリジン系薬 インスリン/エバレスタット 降圧剤/抗凝固薬/抗血小板薬 H2プロロッカー/H1プロロッカー 抗精神病薬 BZD 系薬・非 BZD 系薬 抗うつ薬/認知症薬 プレガバリン/NSAIDs レバミピド/抗凝固薬 ステロイド/整腸剤 ビタミン剤/抗がん剤	0.26 (0.07-0.45)	NA	年齢 (60歳以上) 入院歴 ビグアナイド DPP-4 阻害薬 SU 剤/グリニド系薬 SGLT-2 阻害薬 チアゾリジン系薬 GLP-1 アゴニスト エバレスタット 降圧剤/脂質降下薬 抗凝固薬/抗血小板薬 BZD 系薬・非 BZD 系薬 認知症薬/プレガバリン レバミピド/緩下剤 酸化マグネシウム/抗がん剤	0.78 (0.18-1.38)	NA
かかりつけ 薬剤師の利用 おくすり手帳 の利用	-	0.78 (0.59-0.98)	NA	-	0.63 (0.37-0.88)	NA	-	0.75 (0.47-1.03)	NA
地域支援体制 加算の算定	-	0.62 (0.54-0.71)	NA	-	0.66 (0.55-0.77)	NA	-	0.40 (0.26-0.54)	NA
調剤基本料1 の算定	-	0.18 (0.12-0.25)	NA	-	0.14 (0.06-0.22)	NA	-	0.19 (0.09-0.29)	NA
コホート組み 入れ日	-	-0.04 (-0.13-0.05)	NA	-	-0.08 (-0.18-0.02)	NA	-	-0.06 (-0.21-0.09)	NA
	-	0.00 (0.00-0.00)	NA	-	0.00 (0.00-0.00)	NA	-	0.00 (0.00-0.00)	NA

各スコアの配点は、偏回帰係数の点推定値に4を乗じた値を四捨五入し整数として決定された。グループ5に属する要因は、各ケースに関連する要因として特定されなかったため、スコアの構成要素として考慮しなかった。benzodiazepine: BZD, confidence interval: CI, dipeptidyl peptidase-4: DPP-4, glucagon-like peptide-1: GLP-1, non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs, not applicable: NA, sodium glucose cotransporter-2: SGLT-2, sulfonylurea: SU.

表6 ケースの種類ごとに構築されたスコアの性能

スコア	トレーニングデータセット		テストデータセット	
	ケース (n=4,987)	コントロール (n=58,655)	ケース (n=1,286)	コントロール (n=14,594)
0点	18 (0.4)	2,151 (3.7)	3 (0.2)	526 (3.6)
1点	114 (2.3)	4,407 (7.5)	26 (2.0)	1,131 (7.7)
2点	0 (0.0)	6 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
3点	134 (2.7)	4,133 (7.0)	32 (2.5)	1,006 (6.9)
4点	1,038 (21.2)	19,440 (33.1)	244 (19.0)	4,763 (32.6)
5点	1 (0.0)	34 (0.1)	2 (0.2)	10 (0.1)
6点	171 (3.5)	1,658 (2.8)	44 (3.4)	407 (2.8)
7点	3,220 (65.8)	25,569 (43.6)	853 (66.3)	6,406 (43.9)
8点	4 (0.1)	28 (0.0)	4 (0.3)	7 (0.0)
9点	287 (5.9)	1,229 (2.1)	78 (6.1)	330 (2.3)
6点未満	1,305 (26.2)	30,171 (51.4)	307 (23.9)	7,444 (51.0)
6点以上	3,682 (73.8)	28,484 (48.6)	979 (76.1)	7,150 (49.0)
感度	73.8 (72.6–75.0)		76.1 (73.8–78.5)	
特異度	51.4 (51.0–51.8)		51.0 (50.2–51.8)	
PPV	10.0 (9.7–10.3)		10.5 (9.9–11.1)	
NPV	96.4 (96.2–96.6)		96.6 (96.2–97.0)	
AUC	0.65 (0.64–0.65)		0.66 (0.64–0.67)	
スコア	トレーニングデータセット		テストデータセット	
	ケース (n=3,190)	コントロール (n=60,452)	ケース (n=870)	コントロール (n=15,010)
0点	29 (0.9)	3,124 (5.2)	4 (0.5)	791 (5.3)
1点	156 (4.9)	7,105 (11.8)	46 (5.3)	1,779 (11.9)
2点	337 (10.6)	8,746 (14.5)	93 (10.7)	2,114 (14.1)
3点	408 (12.8)	10,522 (17.4)	113 (13.0)	2,614 (17.4)
4点	614 (19.2)	11,298 (18.7)	147 (16.9)	2,816 (18.8)
5点	674 (21.1)	8,794 (14.5)	186 (21.4)	2,151 (14.3)
6点	972 (30.5)	10,863 (18.0)	281 (32.3)	2,745 (18.3)
4点未満	930 (29.2)	29,497 (48.8)	256 (29.4)	7,298 (48.6)
4点以上	2,260 (70.8)	30,955 (51.2)	614 (70.6)	7,712 (51.4)
感度	70.8 (69.2–72.4)		70.6 (67.5–73.6)	
特異度	48.8 (48.4–49.2)		48.6 (47.8–49.4)	
PPV	5.9 (5.7–6.1)		6.4 (5.9–6.9)	
NPV	97.4 (97.2–97.5)		97.1 (96.7–97.4)	
AUC	0.63 (0.62–0.64)		0.63 (0.62–0.65)	
スコア	トレーニングデータセット		テストデータセット	
	ケース (n=1,797)	コントロール (n=61,845)	ケース (n=416)	コントロール (n=15,464)
0点	98 (5.5)	14,332 (23.2)	14 (3.4)	3,553 (23.0)
1点	32 (1.8)	5,434 (8.8)	6 (1.4)	1,353 (8.7)
2点	33 (1.8)	3,012 (4.9)	11 (2.6)	708 (4.6)
3点	62 (3.5)	4,078 (6.6)	8 (1.9)	960 (6.2)
4点	58 (3.2)	3,852 (6.2)	8 (1.9)	951 (6.1)
5点	69 (3.8)	3,411 (5.5)	17 (4.1)	896 (5.8)
6点	108 (6.0)	4,423 (7.2)	36 (8.7)	1,145 (7.4)
7点	183 (10.2)	5,711 (9.2)	45 (10.8)	1,464 (9.5)
8点	85 (4.7)	2,262 (3.7)	18 (4.3)	581 (3.8)
9点	518 (28.8)	8,556 (13.8)	124 (29.8)	2,117 (13.7)
10点	551 (30.7)	6,774 (11.0)	129 (31.0)	1,736 (11.2)
7点未満	460 (25.6)	38,542 (62.3)	100 (24.0)	9,566 (61.9)
7点以上	1,337 (74.4)	23,303 (37.3)	316 (76.0)	5,898 (38.1)
感度	74.4 (72.4–76.4)		76.0 (71.9–80.1)	
特異度	62.3 (61.9–62.7)		61.9 (61.1–62.6)	
PPV	4.7 (4.5–5.0)		4.4 (3.9–4.9)	
NPV	99.0 (98.9–99.1)		99.1 (98.9–99.3)	
AUC	0.73 (0.72–0.74)		0.75 (0.72–0.77)	

スコアの分布は頻度 (%) を示し、感度、特異度、PPV、NPV、そして AUC は点推定値 (95% 信頼区間) を示す。area under the curve: AUC, negative predictive value: NPV, positive predictive value: PPV.

(70.8%), コントロールで 30,955 名 (51.2%) だった。同様にテストデータセットでは, AUC は 0.63 (95% CI, 0.62–0.65), 4 点以上の患者数は, ケースで 614 名 (70.6%), コントロールで 7,712 名 (51.4%) だった。いずれのデータセットにおいても, スコアが高くなるほど多くのケースが分布した。残薬調整に係るものをケースとした場合, トレーニングデータセットにおける AUC は 0.73 (95% CI, 0.72–0.74) だった。またカットオフ値とされた 7 点以上の患者数は, ケースで 1,337 名 (74.4%), コントロールで 23,303 名 (37.3%) だった。同様にテストデータセットでは, AUC は 0.75 (95% CI, 0.72–0.77), 7 点以上の患者数は, ケースで 316 名 (76.0%), コントロールで 5,898 名 (38.1%) だった。いずれのデータセットにおいても, スコアが高くなるほど多くのケースが分布した。

考 察

本 NCC 研究では, 保険薬局を利用する 2 型 DM 患者において重複投薬・相互作用等防止加算の算定に関連した要因を定量的に特定した。それぞれのケースごとでは, 全ケースで 20 種類, 残薬調整に係るもの以外で 12 種類, 残薬調整に係るもので 15 種類の要因が統計学的に特定された。なかでも服用薬剤種類数 (6 種類以上) はケースの種類にかかわらず特定され, かつ最も強い関連性が示されたことから, いずれの場合も算定された患者の背景にはポリファーマシーが存在していることが示唆された。一方, 各ケースで特定された要因には異なる傾向も認められた。まず, 残薬調整に係るもの以外では, DM やその他の生活習慣病に用いられる薬剤として 6 種類 (ビグアナイド, DPP-4 阻害薬, グリニド系薬, α -グルコシダーゼ阻害薬, GLP-1 アゴニスト, そして脂質降下薬) が特定され, 全 12 種類に対し 50.0% が該当した。その逆に DM やその他の生活習慣病以外に用いられる薬剤としては 3 種類 (プロトンポンプ阻害薬, 緩下剤そして酸化マグネシウム) が特定され, 全 12 種類に対し 25.0% が該当した。一方残薬調整に係るものでは, DM やその他の生活習慣病に

用いられる薬剤として 2 種類 (α -グルコシダーゼ阻害薬およびインスリン) が特定され, 全 15 種類に対し 13.3% が該当した。また, DM やその他の生活習慣病以外に用いられる薬剤としては 10 種類 (プロトンポンプ阻害薬, H₂ ブロッカー, H₁ ブロッカー, 抗精神病薬, 抗うつ薬, NSAIDs, 抗菌薬, ステロイド, 整腸剤, そしてビタミン剤) が特定され, 全 15 種類に対し 66.7% が該当した。以上より, 残薬調整に係るもの以外では, 慢性疾患に対する薬剤が算定に関連する傾向が, 残薬調整に係るものでは, 一定期間の治療や対症療法として用いられる薬剤が関連する傾向が, それぞれ認められた。また, 構築された各スコアの AUC は, 全ケースで 0.65, 残薬調整に係るもの以外で 0.63, 残薬調整に係るもので 0.73 であった。ケースの種類を区別することによってスコアの性能に差が認められたことから, 重複投薬・相互作用等防止加算がその種類によって異なる状況や患者集団に対して算定されていると考えられた。またケースの種類ごとのスコアは, 高い値になるほど多くのケースが分布する傾向を示しており, 特定された要因を多く有する患者ほど, ケースが発生しやすくなることが示唆された。特定された要因から結果の一般化可能性を考えた時, 残薬調整に係るもの以外は 2 型 DM 患者に対するものとして留まるのに対し, 残薬調整に係るものは, 2 型 DM 患者に限らずいずれの疾患領域の患者に対しても該当しうる可能性が示された。他の疾患領域の患者を対象として, 本研究と同様の検討を行うことで明らかにされることが期待される。

さらに本研究は, かかりつけ薬剤師およびおくすり手帳の利用が各ケースの発生と関連することを示した。おくすり手帳の利用については, 味澤らの先行研究において薬剤師が疑義照会に利用する情報源として示されており, 本研究においても薬剤師が薬学管理を実施するうえでの有用なツールとなっていることが, より詳細な定量データをもって示唆された。¹²⁾ 加えて本研究では, かかりつけ薬剤師を利用している患者で重複投薬・相互作用等防止加算の算定が増加しており, かかりつけ薬剤師についても薬学管理上有効に機能していることが定量的に示唆された。

また本研究では、単に関連する要因を特定しただけでは薬学管理を実施するうえでどのように結果を活用できるのかまでは明確にならないと考え、臨床実務に対する具体的な応用可能性を探索するために、各要因をケース発生に対する関連性の程度で重みづけすることによって1つのスコアに統合し、その性能を、各種統計量を推定することで評価した。まず残薬調整に係るもの以外についてのスコアは、算定の対象が重複投薬や相互作用等の防止であり、見逃し例が生じないようにするために感度およびNPVが100.0%である必要がある。これに対し、トレーニングデータセットにより構築されたスコアの感度は70.8%、NPVは97.4%であった。すなわち、4点未満となった患者のうち2.6%が、本来重複投薬や相互作用等を防止する必要のあった患者であり、なおかつ本来防止する必要のあった患者の29.2%が分布することを意味した。以上より、残薬調整に係るもの以外をケースとして構築されたスコアは、患者の背景情報をもとに算出したとしてもカットオフ値を基準として患者への介入を決定するには適さず、より重点的に薬学管理を実施する必要のある患者とそうでない患者を区別するために利用することが適すると考えられた。一方、残薬調整に係るものについてのスコアは、算定の対象が比較的患者にとって緊急性や重大性の低い内容であるため、可能な限り感度、特異度、PPV、そしてNPVが100.0%に近ければよい。これに対し、トレーニングデータセットにより構築されたスコアの感度は74.4%、特異度は62.3%、PPVは4.7%、NPVは99.0%であった。すなわち、7点以上となった患者のうち4.7%が、残薬調整された患者であり、なおかつ本来残薬調整する必要のあった患者の74.4%が分布することを意味した。以上より、残薬調整に係るものをケースとして構築されたスコアは、患者の背景情報をもとに算出した後、カットオフ値を基準として患者をスクリーニングし、より積極的な声がけといった対応のきっかけとすることに適すると考えられた。また、本研究において分析上のケースとした重複投薬・相互作用等防止加算は、処方内容が変更された場合に算定可能となるため、算定された患者集団と本来同様の

薬学的介入を必要としている患者集団は必ずしも一致しない。特に、本来残薬調整を必要とするが、実際には処方内容の変更には至っていない患者集団が潜在している可能性があるため、構築されたスコアの運用により、臨床では実際に得られたPPV以上の成果を発揮できる可能性があると考えられた。最後に、これら残薬調整に係るもの以外と、残薬調整に係るものを併せた全ケースを対象として構築されたスコアは、残薬調整に係るもの以外を含むことからその運用も準ずる必要がある。しかしながら得られた感度およびNPVが十分でなかったことから、全ケースを対象として構築されたスコアは、カットオフ値を基準として患者への介入を決定するには適さず、より重点的に薬学管理を実施する必要のある患者とそうでない患者を区別するために利用することが適すると考えられた。また全ての種類のスコアについて、決定されたカットオフ値に基づき推定された各統計量が、トレーニングデータセットとテストデータセットで近似しており、過剰適合がないことが確認された。しかし、AUCが0.70以上であると一般に良好な性能をもつとされているが、¹⁸⁾0.70以上であったのは、残薬調整に係るものをケースとして構築されたスコアのみであった。以上より、構築された3種類のスコアのなかでは、残薬調整に係るものをケースとして構築されたものが、統計学的な側面をふまえて臨床応用上の十分な有用性をもつことが示唆された。一方本研究では、各薬剤の用法用量や処方日数といった要素を考慮していない。本研究により関連性が示された要因を中心に、これらの要素を組み合わせることで、ある薬剤を処方されている患者のなかでも特に薬学管理を必要とする集団を識別できるようになると期待されるため、スコアの性能には改善の余地があると考えられた。

本研究は、レセプトデータを用いて保険薬局における薬剤師の業務に関連する調査を精緻な定量化とともに行った、我々の知る限り本邦初の研究である。しかしながら、本研究には複数の限界が存在し、これらに留意して結果を解釈する必要がある。まず、前述の通り、本研究で用いたケースは重複投薬・相互作用等防止加算の算定であ

り、本来残薬調整等を必要とすると判定された患者とは必ずしも一致しないため、ケースとコントロールの誤分類が生じ、十分に判別することができなかった可能性がある。算定漏れがあった場合にも同様の問題が生じる。また重複投薬・相互作用等防止加算は、実際に処方内容が変更された場合に算定されるため、算定時点のレセプトデータ上では変更が反映された内容しか観測できず、ケースとコントロールの判別に必要な情報が十分に得られていない可能性があった。統計学的には、約 40 の変数を対象として 95% CI に基づき要因を特定しているため、スコアごとに 2 個程度の変数は、 α エラーにより誤って算定に関連する要因として判定されている可能性があることに留意する必要がある。そして、一般化可能性の観点からも配慮の必要な限界点があった。本研究のコホートの対象期間となったのは、2018 年 4 月 1 日～2019 年 8 月 31 日であったため、この 17 カ月間における重複投薬・相互作用等防止加算の算定が分析の対象となっている。これに対し、重複投薬・相互作用等防止加算の算定件数は年々増加傾向にあることが報告されていることから (<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000566818.pdf>, 2020 年 6 月 12 日)、研究の対象期間によって、ケースとして特定される患者集団の背景情報が変動する可能性があった。最後に研究対象集団に関する限界として、本研究で用いた JMDC レセプトデータベースでは 65 歳以上の患者集団のデータが不足していることが挙げられる。残薬の問題は高齢者で発生しやすいことが指摘されているため、^{14, 19)} 本研究の対象集団では残薬調整自体を必要とする患者が少ない可能性があった。社会医療診療行為別統計と比較した場合においても、平成 30 年度の重複投薬・相互作用等防止加算の算定件数は、残薬調整に係るもの以外で 183,460 件/月、残薬調整に係るもので 208,149 件/月であり、残薬調整がより実施されているという本研究とは異なる傾向を示していた (<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000566818.pdf>, 2020 年 6 月 12 日)。従って、特に残薬調整に係るものに関する結果については高齢者に対する一般化可能性が乏しい可能性があり、今後の研究で確認していく必要があると考え

られた。

結論として、保険薬局を利用する 2 型 DM 患者では、慢性疾患に対する薬剤を多く服用している患者ほど相互作用や重複投薬が発生しやすく、一定期間の治療や対症療法として用いられる薬剤を多く服用している患者ほど残薬が発生しやすいため、薬学管理がより重要となることが定量的に示唆された。またいずれの場合も、ポリファーマシーが背景として存在しており、かかりつけ薬剤師やおくすり手帳の利用が薬学管理上の有用なツールとして機能していることが明らかとなった。加えて、特に残薬調整に対しては、患者の背景情報に基づき構築されたスコアを算出することで簡易なスクリーニングが行えるため、薬学管理上の有用なツールとして利用できると考えられた。

謝 辞

本研究を実施する機会を与えていただいた、国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センターの白岩健博士に御礼申し上げる。また本研究は、JSPS 科研費 JP20K16102 の助成を受けて実施した。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Teljeur C, Smith SM, Paul G, Kelly A, O'Dowd T, Multimorbidity in a cohort of patients with type 2 diabetes, *Eur J Gen Pract*, 2013, **19**, 17-22.
- 2) Alwhaibi M, Balkhi B, Alhawassi TM, Alkofide H, Alduhaim N, Alabdulali R, Drweesh H, Sambamoorthi U, Polypharmacy among patients with diabetes: a cross-sectional retrospective study in a tertiary hospital in Saudi Arabia, *BMJ Open*, 2018, **8**, doi: 10.1136/bmjopen-2017-020852.
- 3) 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, **6**, 179-187.
- 4) Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB, Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2003, **26**, 1408-1412.

- 5) Noale M, Veronese N, Cavallo Perin P, Pilotto A, Tiengo A, Crepaldi G, Maggi S, Polypharmacy in elderly patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetic treatment, *Acta Diabetol*, 2016, **53**, 323-330.
- 6) Salih SB, Yousuf M, Durihim H, Almodaimegh H, Tamim H, Prevalence and associated factors of polypharmacy among adult Saudi medical outpatients at a tertiary care center, *J Family Community Med*, 2013, **20**, 162-167.
- 7) Liao PJ, Mao CT, Chen TL, Deng ST, Hsu KH, Factors associated with adverse drug reaction occurrence and prognosis, and their economic impacts in older inpatients in Taiwan: a nested case-control study, *BMJ Open*, 2019, **9**. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026771.
- 8) Rodrigues MC, Oliveira Cd, Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review, *Rev Lat Am Enfermagem*, 2016, **24**. doi: 10.1590/1518-8345.1316.2800.
- 9) Golchin N, Frank SH, Vince A, Isham L, Meropol SB, Polypharmacy in the elderly, *J Res Pharm Pract*, 2015, **4**, 85-88.
- 10) Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER, Clinical consequences of polypharmacy in elderly, *Expert Opin Drug Saf*, 2014, **13**, 57-65.
- 11) 鈴木 学, 國府田真綾, 金地夏実, 福本実咲, 桑原千明, 林 秀樹, 棚瀬友啓, 小原道子, 山崎 太, 杉山 正, 重複投薬・相互作用等防止加算関連業務が調剤報酬に及ぼす影響 - Pharmaceutical Intervention Record (薬学的介入報告) の分析 -, 日本薬剤師会雑誌, 2018, **70**, 673-678.
- 12) 味澤香苗, 鈴木 学, 林 由依, 甲斐絢子, 小林篤史, 小原道子, 生木庸寛, 國府田真綾, 金地夏実, 林 秀樹, 棚瀬友啓, 土屋照雄, 杉山 正, 重複投薬・相互作用等防止加算関連業務の分析と経済効果 - Pharmaceutical Intervention Record (薬学的介入報告) の分析 -, 医療薬学, 2018, **44**, 599-606.
- 13) 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 -, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2016, **136**, 1263-1273.
- 14) 中村一仁, 浦野公彦, 田中万祐子, 西口加那子, 堺陽子, 片野貴大, 鍋倉智裕, 山村恵子, 國正淳一, 保険薬局における残薬の確認に伴う疑義照会が及ぼす調剤医療費削減効果の検討, 医療薬学, 2014, **40**, 522-529.
- 15) 景山 茂, 久保田潔編, “薬剤疫学の基礎と実践”, 第2版, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2016, p189.
- 16) 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班編, “高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015”, 第1版, メジカルビュー社, 東京, 2015, p14.
- 17) Biesheuvel CJ, Vergouwe Y, Oudega R, Hoes AW, Grobbee DE, Moons KG, Advantages of the nested case-control design in diagnostic research, *BMC Med Res Methodol*, 2008, **8**. doi: 10.1186/1471-2288-8-48.
- 18) Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX, “Applied Logistic Regression”, Third Edition, ed by John Wiley & Sons, Inc, New Jersey, 2013, p177.
- 19) 中村友真, 岸本桂子, 山浦克典, 福島紀子, 高齢者の薬物治療における残薬発生・長期化の要因に関する質的研究, 社会薬学, 2016, **35**, 2-9.