リン吸着薬処方錠数の増加は服薬アドヒアランス低下 およびリン管理不良と関連する

伊藤 恭子¹ 永野 伸郎^{1,2,3} 高橋 伴彰¹ 石田 秀岐¹
田ヶ原 綾香¹ 塚田 美保¹ 野原 ともい¹ 岡島 真理¹
野原 惇¹ 星 綾子¹ 溜井 紀子¹ 安藤 哲郎¹
筒井 貴朗¹ 新田 孝作⁴ 佐倉 宏³ 小川 哲也^{1,3}

¹日高会腎臓病治療センター ²日高会日高学術研究センター

³東京女子医科大学東医療センター内科 ⁴東京女子医科大学第4内科

キーワード：リン吸着薬，処方錠数，服薬アドヒアランス，血清リン値

〈要旨〉

【目的】リン吸着薬の処方錠数が，服薬アドヒアランスおよび血清リンに対する影響を検討する。【方法】リン吸着薬処方中の外来維持血液透析患者229名にアンケート調査を実施し，処方錠数および患者背景との関係を解析した。【結果】リン吸着薬の月間処方錠数の中央値は210錠/月であり，単剤処方者は50%であった。処方錠数が多い群は，年齢が若く，透析歴が長く，血清リンが高値であり，処方錠数は血清リンと正相関した。アドヒアランス不良者は30~40%であり，「飲み忘れる」患者，「残薬がある」患者，「飲む量を減らしたい」患者は，処方錠数が多く，血清リンが高値であった。処方錠数増加により，「残薬がある」，「量が多い・とても多い」と回答した患者が増加し，アドヒアランス不良者は，「量が多い・とても多い」と感じる割合が多かった。【結語】リン吸着薬処方錠数の増加にともない服薬アドヒアランスが低下し，血清リン高値と関連する。

The prescription of a higher number of phosphate binder pills is associated with lower medication adherence and worse serum phosphorus control

Kyoko Ito¹, Nobuo Nagano^{1,2,3}, Tomoaki Takahashi¹, Hideki Ishida¹, Ayaka Tagahara¹,
Miho Tsukada¹, Tomoi Nohara¹, Mari Okajima¹, Atsushi Nohara¹, Ayako Hoshi¹, Noriko Tamei¹,
Tetsuo Ando¹, Takaaki Tsutsui¹, Kosaku Nitta⁴, Hiroshi Sakura³, Tetsuya Ogawa^{1,3}

¹Kidney Disease and Dialysis Center, Hidaka-kai ; ²Hidaka Research Center, Hidaka-kai ; ³Department of Medicine, Medical Center East, Tokyo Women's Medical University ; ⁴Department of Kidney Center, Tokyo Women's Medical University

Keywords : phosphate binder, number of prescribed pills, medication adherence, serum phosphorus levels

〈Abstract〉

【Objectives】To examine the influence of the prescribed phosphate binder pill burden on medication adherence and serum phosphorus levels in Japanese hemodialysis patients. 【Methods】Adherence to phosphate binders was assessed using a questionnaire in 229 chronic hemodialysis patients that were being treated with phosphate binders. We analyzed the relationships between the number of monthly prescribed phosphate binder pills and adherence according to the questionnaire or other patient characteristics including the serum calcium, phosphorus, or intact parathyroid hormone level. 【Results】The median monthly pill burden was 210 pills, and 50% of the patients were receiving monotherapy. The higher pill burden group exhibited a younger age, a longer hemo-

dialysis vintage, and higher serum phosphorus levels. A positive linear relationship was also observed between the number of phosphate binder pills and the serum phosphorus level. Approximately 30–40% of the patients were non-adherent. The patients that forgot to take the pills, had pills remaining, or wanted to reduce the number of pills they were taking exhibited a higher pill burden and higher serum phosphorus levels. In addition, the proportions of patients that had pills remaining or felt that they were taking many/too many pills rose as the number of prescribed pills increased. Furthermore, more non-adherent patients felt that they were taking many/too many pills compared with the adherent patients. 【Conclusion】 The prescription of a higher number of phosphate binder pills is associated with lower medication adherence and worse serum phosphorus control.

緒 言

透析患者における高リン血症は、心血管病および死亡の独立したリスク因子であり^{1~3)}、リン吸着薬を服用している透析患者は、非服用患者と比較して、死亡リスクが低いことも報告されている^{4~6)}。一方、リン吸着薬に対する服薬アドヒアランス良好者の割合は、その評価方法および定義により左右されるものの、35~60%と全般的に低いことが知られている^{7~11)}。さらには、リン吸着薬に対するアドヒアランスの低下は、血清リン高値、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) 高値、生活の質 (quality of life : QOL) 低下、医療費増加と関連することも示されている^{8~14)}。

しかしながら、これらはいずれも欧米を中心とした海外からの報告にとどまる。海外と日本とでは、処方可能なリン吸着薬の種類、規格、剤形、用法用量に加え、医療制度、ガイドライン、透析環境、患者の年齢、透析歴、体格、食習慣、治療遵守性などが異なるため、これらの海外データを本邦へ単純に外挿することに関しては疑問の余地がある。

そこで今回、本邦における実態を把握する目的で、当院の外来維持血液透析患者を対象にアンケート調査を実施し、リン吸着薬の処方錠数が服薬アドヒアランスおよび血清リンに対する影響を中心に検討した。

I. 対象と方法

1. 対 象

平成日高クリニック透析センターの維持血液透析患者 539 名において、入院中の 31 名、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) により認知症・認知症疑いと過去に判定された 49 名、視力障害や上肢機能障害による読み書き困難者 43 名を除いた 416 名に試験概要を説明した。このうち、リン吸着薬非服用者およびアンケート調査に非協力的・拒絶的態度を示す試験非適

格者を除き、本人の自著による試験参加同意が得られた 295 名に対し、リン吸着薬に関するアンケート調査を 2015 年 8 月下旬に実施した。全問に回答し、当該月 1 か月間の全日数にリン吸着薬が処方され、かつ 8 月下旬の定期採血結果がある 229 名を解析対象とした (表 1)。なお、本研究は当院倫理委員会より付議不要と判断されたため、病院長に実施の許可を得た後に行った。

2. リン吸着薬に関するアンケート

リン吸着薬に関する質問 4 問 (Q1~Q4) および服薬アドヒアランスに関連する質問 6 問 (Q5~Q10) (表 2) と、将来のリン吸着薬への要望に関する質問¹⁵⁾からなる計 11 の質問票を作成し、各質問にはチェック欄付きの回答選択肢を設けた。アンケートは透析施行中に回答してもらうか、あるいは本人の希望により持ち帰った場合は次回来院時に回収した。

なお、質問 Q5, Q9, Q10 および将来のリン吸着薬への要望に関する質問 (結果示さず) は、8 月下旬の採血結果のない 14 名を加えた全 243 名を対象とした回答者の割合を他誌に紹介済みである¹⁵⁾。

3. リン吸着薬処方錠数

アンケート調査時に当院にて処方中のリン吸着薬は、沈降炭酸カルシウム錠 500 mg 「三和」 (三和化学研究所)、ホスレノール® 顆粒分包 250 mg (バイエル薬品)、リオナ® 錠 250 mg (鳥居薬品)、レナジェル® 錠 250 mg (中外製薬)、キックリン® カプセル 250 mg (アステラス製薬) の 5 種 5 剤形であった (現時点で炭酸カルシウム製剤は 9 剤形が、炭酸ランタン製剤は 4 剤形が市販されており、今後も剤形追加が予定されているリン吸着薬もある¹⁵⁾。ここでは剤形および規格単位を特定するために商品名を列挙し、その他の箇所では一般名で表記)。全 229 名中、いずれかの単剤処方者は 50.2%、2 剤併用処方者は 43.7%、3 剤併用処方者は 5.9%であった。また、単剤処方で最も多いのが炭酸カルシウム製剤 (全体の 35.8%) であり、2 剤併用で最も多いのが炭酸カルシウム製剤と炭酸ランタン製剤の

表 1 全 229 人ならびにリン吸着薬月間処方錠数四分位別の患者背景

項 目	単位	全 体 229 人	リン吸着薬 月間処方錠数四分位				統計 (p 値)
			第 1 四分位 58 人	第 2 四分位 60 人	第 3 四分位 54 人	第 4 四分位 57 人	
性別 (男性)	人 (%)	173 (75.5%)	41 (23.7%)	42 (24.3%)	42 (24.3%)	48 (27.7%)	n.s.
年齢	歳	65.7 (58.0-71.0)	67.3 (62.2-73.9)	66.8 (61.2-70.6)	64.5 (54.7-71.5)	62.4 (55.3-67.3)	0.005
透析歴	年	6.6 (2.9-12.7)	4.2 (1.8-10.3)	5.9 (2.5-11.0)	6.9 (3.5-17.4)	8.7 (5.8-16.2)	0.009
原疾患 (DM)	人 (%)	92 (40.2%)	24 (26.1%)	27 (29.3%)	17 (18.5%)	24 (26.1%)	n.s.
血清 Alb	g/dL	3.7 (3.5-3.9)	3.7 (3.5-3.9)	3.7 (3.5-3.9)	3.7 (3.5-4.0)	3.7 (3.6-3.9)	n.s.
血清補正 Ca	mg/dL	8.77 ± 0.56	8.81 ± 0.47	8.70 ± 0.56	8.77 ± 0.60	8.81 ± 0.61	n.s.
血清リン	mg/dL	5.15 ± 1.00	4.94 ± 0.82	4.99 ± 0.97	5.31 ± 0.94	5.37 ± 1.19	0.044
血清 i-PTH	pg/mL	173 (121-260)	160 (104-265)	152 (102-247)	189 (125-261)	174 (123-332)	n.s.
処方錠数	錠/月	210 (105-315)	84 (56-84)	168 (168-189)	263 (252-294)	420 (336-504)	<0.001

DM：糖尿病性腎症, Alb：アルブミン, n.s.：有意差なし

表 2 リン吸着薬に関するアンケートおよび各回答の患者数と割合

リン吸着薬に関する質問：Q1～Q4.

服薬アドヒアランスに関連する質問：Q5～Q10

Q1：	あなたが飲んでいるリン吸着薬の目的（効果，必要性）を理解していますか？			Q6：	リン吸着薬を飲み忘れてしまうことがありますか？		
	①全くわからない	8 人	3.5%		①飲み忘れしない	138 人	60.3%
	②少しわかる	58 人	25.3%		②飲み忘れる	83 人	36.2%
	③わかる	122 人	53.3%		③空欄	8 人	3.5%
	④よくわかる	40 人	17.5%	Q7：	リン吸着薬を飲み忘れる場合のある方にその理由をおたずねします。		
	⑤空欄	1 人	0.4%		①仕事の都合	8 人	9.6%
Q2：	あなたが飲んでいるリン吸着薬の副作用を理解していますか？				②食生活が不規則	14 人	16.9%
	①全くわからない	66 人	28.8%		③外出時の不携帯	58 人	69.9%
	②少しわかる	79 人	34.5%		④その他 + 空欄	3 人	3.6%
	③わかる	70 人	30.6%	Q8：	飲み残したり，飲み忘れたリン吸着薬が自宅にありますか？		
	④よくわかる	12 人	5.2%		①まったくない	109 人	47.6%
	⑤空欄	2 人	0.9%		②あったが捨てている	44 人	19.2%
Q3：	リン吸着薬の服薬に関して，不安や抵抗がありますか？				③ある	62 人	27.1%
	①ない	168 人	73.4%		④空欄	14 人	6.1%
	②少しある	49 人	21.4%	Q9：	あなたが飲んでいるリン吸着薬の 1 回の量は適量だと思いますか？		
	③大いにある	9 人	3.9%		①少ない	3 人	1.3%
	④空欄	3 人	1.3%		②丁度よい	151 人	65.9%
Q4：	あなたが飲んでいるリン吸着薬の内服時間（飲むタイミング）を理解していますか？				③多い	47 人	20.5%
	①理解していない	25 人	10.9%		④とても多い	6 人	2.6%
	②理解している	201 人	87.8%		⑤空欄	22 人	9.6%
	③空欄	3 人	1.3%	Q10：	リン吸着薬を飲む量を減らしたいと思いますか？		
Q5：	毎日の服薬状況を教えてください。				①減らしたいと思わない	56 人	24.5%
	①決められた量を全部飲みきっている	158 人	69.0%		②どちらとも思わない	80 人	34.9%
	②少し飲み残しがある	65 人	28.4%		③減らしたいと思う	84 人	36.7%
	③半分くらい飲み残しがある	6 人	2.6%		④空欄	9 人	3.9%
	④ほとんど飲んでいない/まったく飲んでいない	0 人	0%				

併用処方（全体の 27.1%）であった。

当該月の月間処方記録に基づき，患者 1 人当たり 1 か月間のリン吸着薬各種の処方錠数を合計し，リン吸着薬月間処方錠数とした。なお，算出にあたり，顆粒製剤 1 包は 1 錠とした。

4. 解 析

リン吸着薬月間処方錠数と血清補正 Ca，リン，intact PTH（i-PTH）との間の単相関関係を検討した（図 1）。また，月間処方錠数を四分位群に分け，患者背景，血清アルブミン（Alb），補正 Ca，リン，i-PTH を解析するとともに（表 1），アドヒアランス関連の質

図 1 リン吸着薬処方錠数と血清補正 Ca, リン, i-PTH 値との間の単相関係

問 (Q5, Q6, Q8, Q9, Q10) に関して, 各回答者の割合を比較した (表 4)。さらには, アドヒアランス関連質問の回答別に, 患者年齢, 透析歴, 血清補正 Ca, リン, i-PTH, 錠数を比較した (表 3)。

比較検定に際し, 空欄回答者は解析から除外し, 少人数が選択した選択肢および程度は異なるものの同様の概念からなる選択肢同士の回答を組み合わせることで, 2 群間の比較を実施した (表 3, 表 4)。

5. 統計

Shapiro-Wilk 検定により標本分布の正規性を判定後, 同じ群に属する標本あるいは比較する対となる標本がいずれも正規分布する場合は, 平均値 $\pm$ 標準偏差で, その他の場合は, 中央値 (第 1 四分位数-第 3 四分位数) で表示した。連続変数の比較は標本分布, 群数に従い, 2 標本 t 検定, Mann-Whitney U 検定, 一元配置分散分析, Kruskal-Wallis 検定を適宜実施した。離散変数は χ^2 検定, 2 変量の相関は Spearman の相関係数を用いた。統計解析ソフトは SPSS Statics 21 (IBM) を使用し, いずれも $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

II. 結果

1. 患者背景ならびに処方錠数

全解析対象者の 75.5% が男性, 年齢中央値は 65.7 歳, 糖尿病性 (diabetes mellitus : DM) 腎症は 40.2% であった (表 1)。96.5% が血液透析, 3.5% が血液濾過透析を週 3 回安定して施行中であり, 透析条件は, 透析時間 (<4 時間 : 12.6%, 4 時間 : 85.6%, 4 時間 < : 1.7%), 血流量 (<200 mL/min : 14.4%, 200 mL/min : 44.5%, 200 mL/min < : 41.0%), 透析液 Ca 濃度 (2.5

mEq/L ; 76.0%, 3 mEq/L ; 24%) であり, シナカルセト塩酸塩の処方割合は 39.7% であった。

患者 1 名当たり 1 か月間のリン吸着薬処方錠数の中央値は 210 錠であった (表 1)。四分位群別解析の結果, 処方錠数と, 性別, DM 腎症の割合, 血清 Alb, 補正 Ca, i-PTH との間に関連性は認められなかった。一方, 処方錠数の増加にともない, 年齢が低下し, 透析歴が長くなり, 血清リンが高値を呈した。同様に, 処方錠数と血清補正 Ca および i-PTH との間に単相関係は認められなかったが, 処方錠数と血清リンとの間には, 有意な正の単相関係が認められた (図 1)。また, 年齢と血清 Alb との間に有意な負の単相関係が認められた ($r = -0.369$, $p < 0.001$)。

2. アンケート結果

1) リン吸着薬に関する質問

アンケートの質問内容の全文, 各質問に対する回答選択肢と回答者数ならびに全 229 名に占める各回答者の割合 (%) を表 2 に示す。約 7 割の患者がリン吸着薬の目的 (効果, 必要性) を「わかる・よくわかる」と回答したのに対し (Q1), 副作用の理解に関し「わかる・よくわかる」と回答した患者はその半分程度であった (Q2)。約 1/4 の患者がリン吸着薬服用に関して不安や抵抗が「少しある・大いにある」と回答し (Q3), 約 1 割の患者が服薬タイミングを理解していなかった (Q4)。

2) 服薬アドヒアランスに関連する質問

「決められた量を全部飲みきっている」と回答した患者は約 7 割であった (Q5)。服薬アドヒアランスに関する内容を異なる表現あるいは視点から質問した結果, 「飲み忘れしない」患者は約 6 割に低下し (Q6), 残薬が自宅に「あったが捨てている・ある」患者は 5

表 3 服薬アドヒアランス関連の質問に対する回答（2群に分類）と患者背景

		年 齢 (歳)	透析歴 (年)	血清補正 Ca (mg/dL)	血清リン (mg/dL)	血清 i-PTH (pg/mL)	錠 数 (錠/月)
Q5:	毎日の服薬状況を教えてください.						
	①決められた量を全部飲みきっている	158 人	66.9 (60.7-72.6)	6.5 (2.9-11.5)	8.76 ± 0.52	5.07 ± 0.95	157 (115-247)
	②少し飲み残しがある ③半分くらい飲み残しがある	71 人	62.2 (52.6-66.7) ***	7.4 (2.8-17.5)	8.79 ± 0.63	5.33 ± 1.09	191 (126-327)
Q6:	リン吸着薬を飲み忘れてしまうことがありますか?						
	①飲み忘れしない	138 人	66.8 (59.9-72.6)	5.9 (2.5-10.8)	8.80 ± 0.53	5.01 ± 0.91	162 (117-247)
	②飲み忘れる	83 人	62.7 (53.7-67.7) ***	8.4 (3.5-16.8) *	8.73 ± 0.63	5.41 ± 1.12 *	190 (124-289)
Q8:	飲み残したり、飲み忘れたリン吸着薬が自宅にありますか?						
	①まったくない	109 人	68.6 (64.2-72.9)	5.9 (2.7-11.5)	8.78 ± 0.50	5.02 ± 0.98	154 (117-247)
	②あったが捨てている ③ある	106 人	61.8 (53.9-67.0) ***	6.8 (3.2-15.6)	8.74 ± 0.59	5.31 ± 1.04 *	182 (123-290)
Q9:	あなたが飲んでいるリン吸着薬の1回の量は適量だと思いますか?						
	①少ない ②丁度よい	154 人	65.7 (57.6-70.8)	6.5 (2.7-13.8)	8.82 ± 0.55	5.10 ± 0.96	169 (112-260)
	③多い ④とても多い	53 人	64.0 (56.5-69.7)	7.4 (3.1-15.6)	8.58 ± 0.58	5.31 ± 1.11	169 (125-280)
Q10:	リン吸着薬を飲む量を減らしたいと思いますか?						
	①減らしたいと思わない ②どちらとも思わない	136 人	65.8 (58.0-70.8)	6.8 (3.1-14.6)	8.77 ± 0.53	5.00 ± 0.99	157 (109-249)
	③減らしたいと思う	84 人	64.7 (57.1-70.4)	6.4 (2.6-11.3)	8.80 ± 0.60	5.31 ± 0.98 *	171 (123-274)

割程度であった (Q8)。飲み忘れる患者の理由で最も多いのが、「外出時の不携帯」であり約 7 割を占めた (Q7)。約 1/4 の患者がリン吸着薬の服薬量を「多い・とても多い」と感じており (Q9)、1/3 以上の患者が「減らしたいと思う」と回答した (Q10)。

3. 服薬アドヒアランスと患者背景

アドヒアランスに関する 3 つの質問 (Q5, Q6, Q8) において、それぞれ「少し・半分くらい飲み残しがある」、「飲み忘れる」、残薬が「あったが捨てている・ある」と回答したアドヒアランス不良者は、「全部飲みきっている」、「飲み忘れしない」、残薬が「まったくない」と回答したアドヒアランス優良者と比較して、年齢が若いことが共通して確認された (表 3)。また、アドヒアランス不良者は透析歴が長い傾向にあり、「飲み忘れる」患者は透析歴が有意に長かった。血清補正 Ca および i-PTH は、アドヒアランス関連の質問の 2 群間比較において、いずれも有意差を示さなかった

が、血清 i-PTH はアドヒアランス不良者で高値傾向であった。

一方、血清リンおよび処方錠数は、「飲み忘れる」患者、残薬が「あったが捨てている・ある」患者、飲む量を「減らしたいと思う」患者において有意に高値であった。また、飲む量が「多い・とても多い」と回答した患者の血清リンは高い傾向にあり、かつ錠数は有意に多かった。

4. 処方錠数と服薬アドヒアランス

処方錠数とアドヒアランスの関係をより詳細に解析する目的で、月間処方錠数を四分位群に分け、表 3 と同様に質問の回答を 2 群に分けて患者割合を比較した (表 4)。その結果、処方錠数が増加するに従い、残薬が「あったが捨てている・ある」、飲む量が「多い・とても多い」とする患者が有意に増加した。また、有意差は認められなかったものの、錠数増加に従い、「飲み忘れる」、飲む量を「減らしたいと思う」患者が増加す

表 4 リン吸着薬月間処方錠数四分位別の服薬アドヒアランス関連の質問に対する回答（2群に分類）者の割合

	リン吸着薬 月間処方錠数四分位				
四分位群 錠 数（錠/月） 人 数	第 1 四分位 84（56-84） 58 人	第 2 四分位 168（168-189） 60 人	第 3 四分位 263（252-294） 54 人	第 4 四分位 420（336-504） 57 人	統 計
Q5：毎日の服薬状況を教えてください。					
①決められた量を全部飲み切っている	46 人（29.1%）	40 人（25.3%）	34 人（21.5%）	38 人（24.1%）	p = 0.251
②少し飲み残しがある	12 人（16.9%）	20 人（28.2%）	20 人（28.2%）	19 人（26.8%）	
③半分くらい飲み残しがある					
Q6：リン吸着薬を飲み忘れてしまうことがありますか？					
①飲み忘れしない	39 人（28.3%）	40 人（29.0%）	32 人（23.2%）	27 人（19.6%）	p = 0.055
②飲み忘れる	16 人（19.3%）	18 人（21.7%）	20 人（24.1%）	29 人（34.9%）	
Q8：飲み残したり、飲み忘れたリン吸着薬が自宅にありますか？					
①まったくない	36 人（33.0%）	29 人（26.6%）	24 人（22.0%）	20 人（18.3%）	p = 0.038
②あったが捨てている	20 人（18.9%）	26 人（24.5%）	26 人（24.5%）	34 人（32.1%）	
③ある					
Q9：あなたが飲んでいるリン吸着薬の 1 回の量は適量だと思いますか？					
①少ない	42 人（27.3%）	45 人（29.2%）	37 人（24.0%）	30 人（19.5%）	p = 0.001
②丁度よい					
③多い	6 人（11.3%）	9 人（17.0%）	15 人（28.3%）	23 人（43.4%）	
④とても多い					
Q10：リン吸着薬を飲む量を減らしたいと思いますか？					
①減らしたいと思わない	38 人（27.9%）	40 人（29.4%）	30 人（22.1%）	28 人（20.6%）	p = 0.085
②どちらとも思わない	16 人（19.0%）	18 人（21.4%）	22 人（26.2%）	28 人（33.3%）	
③減らしたいと思う					

る傾向が認められた。

また、「決められた量を全部飲みきっている」と回答したアドヒアランス優良者 158 人中 26 人 (16.5%) が飲む量が「多い・とても多い」と回答したのに対して、「少し・半分くらい飲み残しがある」と回答したアドヒアランス不良者 71 人中 27 人 (38.0%) が「多い・とても多い」と回答した ($p=0.001$)。

Ⅲ. 考 察

透析患者は多くの合併症を併発するためにポリファーマシー（多剤処方）下にあり^{8,16)}，その中でも処方錠数の約半数をリン吸着薬が占めるとされる⁸⁾。今回，当院の患者 1 名当たりの月間処方錠数の中央値は 210 錠であり，1 日当たり約 7 錠のリン吸着薬が処方されている計算となる。この値は，DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) における日本のデータ（1 日平均 6.7 錠）¹¹⁾と近い値であり，当院のリン吸着薬処方実態は他施設と比較した際も平均的であると推察される。そのような中，今回，年齢が若い患者，透析歴が長い患者，血清リンが高値の患者でより多くの錠数が処方されていることが判明した。本

結果は，DOPPS における世界 12 か国のデータ¹¹⁾と符合する。

アンケートの結果，「決められた量を全部飲みきっている」と回答した患者は 69%であり，「飲み忘れしない」と回答した患者は 60%であった。したがって現実的には，当院におけるアドヒアランス優良者は 60～70%であり，逆に不良者は 30～40%と推定される。本割合も DOPPS の日本のデータ（過去 1 か月間処方された量をすべて飲む患者割合；65%）とほぼ同じである¹¹⁾。今回，「少し・半分くらい飲み残しがある」患者で年齢は若く，血清リンは高値傾向であり，錠数も多い傾向であった。また，「飲み忘れる」，残薬が「あったが捨てている・ある」患者は，年齢が若く，血清リンが高く，処方錠数は多かった。さらには，本現象は処方錠数の増加にともない，「飲み忘れる」患者割合が増える傾向にあり，残薬が「あったが捨てている・ある」患者割合が増加することでも確認された。年齢が若いこととアドヒアランス不良，錠数増加とアドヒアランス不良，アドヒアランス不良と血清リン管理不良が関連することは，海外の先行研究結果と部分的に一致する⁷⁻¹³⁾。今回，処方錠数と静的栄養指標である血清 Alb との間に関連は認められなかったものの，年齢

は血清 Alb と負の相関を示した。食品中の蛋白質含量とリン含量は高い正相関関係にあり¹⁷⁾、透析患者において、食事における蛋白質摂取量の指標である標準化蛋白異化率 (nPCR) は血清リンと正相関する¹⁸⁾。したがって、今回は食事調査を実施していないものの、年齢が若い患者は活動性が高く食事リン摂取量が多くなり、多くのリン吸着薬の処方に繋がっている可能性が考えられる。また、今回の観察研究の結果からは、処方錠数増加がアドヒアランス低下を招き血清リン上昇に繋がったのか、アドヒアランス低下による血清リン上昇が処方錠数増加を招いたのかの因果関係を論ずることはできないものの、いずれにせよかかる悪循環が背景にあるものと推察される。さらには、今回、有意ではないものの、透析歴は血清リンと正相関する傾向を示した ($r=0.118$, $p=0.075$)。したがって、処方錠数増加に従い透析歴が長くなる現象の背景にも、透析歴が長い患者は「飲み忘れる」患者が多いことが一因となっている可能性も考えられた。

今回の興味深い結果として、リン吸着薬の飲む量を、「多い・とても多い」と感ずる患者ならびに「減らしたいと思う」患者は、処方錠数が多かった。また、処方錠数が増加するにつれ、これらの患者割合が増加した。さらには、アドヒアランス不良者は飲む量を「多い・とても多い」と回答する割合が高かった。このように服薬アドヒアランスには、患者のリン吸着薬処方錠数に対する感じ方および減量に対する希望が背景に存在していることが改めて定量的に確認された。今回のアンケートを通じて定量化されたとおり、リン吸着薬の効果、必要性、副作用に関しての理解が低く、リン吸着薬に対する不安や抵抗を有する患者が数割いるのが当院の現状である。今後は食事指導の徹底に加えて、リン吸着薬の必要性・重要性を再認識してもらうための患者教育を充実させるとともに、医師、看護師、薬剤師、栄養士を巻き込んでの服薬アドヒアランス向上のためのシステム構築が求められる^{19~22)}。

本研究の限界として、第一に、解析対象患者数は比較的多いものの、単一施設研究であることがあげられる。当院では処方権を有する19名の主治医が個々の判断で薬剤処方を調整しているため、医師間の処方バイアスはある程度均等化されているものと考えられる。一方、当院で処方されているリン吸着薬は5種類5剤形にとどまるため、これらの剤形の処方下に限定された結果となっている。したがって、炭酸カルシウム製剤の250 mg 錠や細粒製剤、炭酸ランタン製剤のチュアブル錠、スクロオキシ水酸化鉄製剤などの他種他剤形が処方されている患者に外挿困難な点が課題であ

る。第二に、5種類のリン吸着薬間で服薬アドヒアランスはそれぞれ異なると考えられるが、今回は総錠数の解析結果である点があげられる。単一製剤処方者における各製剤間の比較や併用処方者における各製剤の組み合わせごとの解析などは、各製剤間で処方人数にばらつきが大きく、例数不十分につき実施不能であった。第三に、認知症患者を含めアンケートが不適切と判断した患者および拒否した患者は、アンケート回答者よりも服薬アドヒアランスが低い可能性が推察される。しかしながら、このようなサンプルセクションバイアスをなくすためには、全数調査をしなければならず、一般臨床現場においては実施困難と考えられる。最後に、服薬アドヒアランスに関する質問の回答選択肢が定性的であったため、2群間比較にとどまり、より詳細な解析が実施できなかったことがあげられる。今後は残薬の錠数カウントや処方どおりに服薬した日数の割合などの定量的な指標を用い^{8,13)}、種々の剤形を採用している施設間での多施設共同研究により、本邦でのエビデンスを蓄積していくことが課題であろう。

結 語

日本人透析患者の血清リン高値の背景に、リン吸着薬処方錠数増加と服薬アドヒアランス低下が関連する悪循環が存在する。

謝辞：アンケート調査にご協力くださいました透析患者の皆様へ深く感謝申し上げます。また、アンケート調査の実施ならびに回収にご協力いただきました透析スタッフの皆様へ感謝いたします。

文献

- 1) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-18.
- 2) Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1788-93.
- 3) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80.
- 4) Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 388-96.

- 5) Lopes AA, Tong L, Thumma J, et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 90-101.
- 6) Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013; 84: 998-1008.
- 7) Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, Horne R. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol* 2008; 9: 2.
- 8) Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1089-96.
- 9) Arenas MD, Malek T, Gil MT, Moledous A, Alvarez-Ude F, Reig-Ferrer A. Challenge of phosphorus control in hemodialysis patients: a problem of adherence? *J Nephrol* 2010; 23: 525-34.
- 10) Martins MT, Silva LF, Kraychete A, et al. Potentially modifiable factors associated with non-adherence to phosphate binder use in patients on hemodialysis. *BMC Nephrol* 2013; 14: 208.
- 11) Fissell RB, Karaboyas A, Bieber BA, et al. Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers: Findings from the DOPPS. *Hemodial Int* 2016; 20: 38-49.
- 12) Hung KY, Liao SC, Chen TH, Chao MC, Chen JB. Adherence to phosphate binder therapy is the primary determinant of hyperphosphatemia incidence in patients receiving peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 72-7.
- 13) Wang S, Alfieri T, Ramakrishnan K, Braunhofer P, Newsome BA. Serum phosphorus levels and pill burden are inversely associated with adherence in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 2092-9.
- 14) Ramakrishnan K, Braunhofer P, Newsome B, et al. The economic impact of improving phosphate binder therapy adherence and attainment of guideline phosphorus goals in hemodialysis patients: a Medicare cost-offset model. *Adv Ther* 2014; 31: 1272-86.
- 15) 永野伸郎, 高橋伴彰, 石田秀岐, 伊藤恭子, 安藤哲郎, 筒井貴朗. リン吸着薬の製剤工夫と服薬アドヒアランス. *Nephrology Frontier* 2015; 14: 316-21.
- 16) Manley HJ, Garvin CG, Drayer DK, et al. Medication prescribing patterns in ambulatory haemodialysis patients: comparisons of USRDS to a large not-for-profit dialysis provider. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1842-8.
- 17) 小岩文彦. 透析患者の栄養と食事療法. *昭和医会誌* 2010; 2: 121-5.
- 18) 石村栄治, 奥野仙二, 加藤陽子, 西沢良記. 栄養障害と低リン血症. *透析会誌* 2011; 44: 49-52.
- 19) 門脇大介, 佐藤みのり, 和泉智, 平田純生. 透析患者の予後・QOLを改善する薬物適正使用. *透析会誌* 2008; 41: 170-1.
- 20) Toussaint ND, Pedagogos E, Beavis J, Becker GJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Improving CKD-MBD management in haemodialysis patients: barrier analysis for implementing better practice. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1319-26.
- 21) 水内恵子. 透析チーム医療における薬剤師の役割—看護師の立場から— *透析会誌* 2012; 45: 131-3.
- 22) Covic A, Rastogi A. Hyperphosphatemia in patients with ESRD: assessing the current evidence linking outcomes with treatment adherence. *BMC Nephrol* 2013; 14: 153.