2 型糖尿病患者のジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬及びビグアナイド薬 に対する服薬頻度別のアドヒアランス及び関連因子

林 あい,^a 久保武一,^a 奥山ことば,^a 鴫田 滋,^a 亀井美和子^{*,b}

Adherence to Oral Antihyperglycemic Agents (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Biguanides) and Its Associated Factors in Patients with Type 2 Diabetes

Ai Hayashi,^a Takekazu Kubo,^a Kotoba Okuyama,^a Shigeru Tokita,^a and Miwako Kamei^{*,b}

^aMedical Affairs, MSD K.K.; Kudan-kita 1-13-12, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8667, Japan; and ^bLaboratory of
Social and Administrative Pharmacy Science, School of Pharmacy, Nihon University;
Narashinodai 7-7-1, Funabashi, Chiba 274-8555, Japan.

(Received September 27, 2018; Accepted March 18, 2019)

To investigate medication adherence to oral antihyperglycemic agents and its associated factors in Japanese type 2 diabetic patients, a questionnaire survey was conducted in 983 adult patients receiving once-daily (QD) or twice-daily (BID) dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 inhibitor) or BID biguanides (BG) as monotherapy at 502 pharmacies in Japan. The percentage of patients with good adherence (the proportion of days in which patients took all pills as prescribed in the past 7 days $\geq 80\%$) was high ($\geq 90\%$) in any dosing regimen with no significant difference among the groups. The following factors were identified as associating with good adherence: the longer duration of type 2 diabetes (≥ 1 year) ($p = 0.002$), “Feeling your disease gets worse if you don’t take medications” ($p = 0.031$), “Not forgetting to bring along your medicine when you leave home” ($p = 0.007$), “Feeling anxiety on taking medications for long period of time” ($p = 0.042$), “Neither feeling nor not feeling anxiety on taking medications for a long period of time” ($p = 0.004$), “Never run out of your medicine because you get a refill on time” ($p = 0.035$), and the lower MMAS-4 score ($p < 0.001$). Subgroup analyses revealed that adherence of younger patients (< 65 years) with BG (BID) was lower than those with DPP-4 inhibitor (QD) ($p = 0.021$). Additionally, around 60% of patients currently prescribed with QD preferred QD regimen, and $\geq 80\%$ patients prescribed with BID equally preferred once-weekly or QD regimen, suggesting a large discrepancy exists between their preference and the actual regimen in patients on BID.

Key words—type 2 diabetes mellitus; oral antihyperglycemic agent; medication adherence; dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; biguanide

緒 言

糖尿病は、インスリン作用の不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。¹⁾ 糖尿病は成因により 1 型（自己免疫性、特発性）と 2 型（インスリン分泌低下、インスリン抵抗性）の 2 種類に大きく分類され、2 型が糖尿病の約 90% を占める。^{1,2)} 日本で主に処方される経口糖尿病薬には、ビグアナイド (biguanide; BG) 薬、スルホニル尿素 (sulfonylurea; SU) 薬、 α -グルコシダーゼ阻害 (α -glucosidase; α -GI) 薬、チアゾリジン (thiazolidine; TZD) 薬、ジペプチジルペプチダーゼ-4

(dipeptidyl peptidase-4; DPP-4) 阻害薬、ナトリウム・グルコース共輸送体 2 (sodium glucose cotransporter 2; SGLT2) 阻害薬がある。欧米では BG 薬のメトホルミンが第一選択薬として推奨されているが、日本では患者の病態に応じて最適な薬剤が選択される。¹⁾ ただし近年では、血糖依存的にインスリン分泌を促す DPP-4 阻害薬の使用頻度が増加しており、臨床現場では 2 型糖尿病治療の第一選択薬になりつつある。^{3,4)}

長期にわたる慢性疾患の治療管理においては、処方薬に対する良好な服薬アドヒアランスが重要である。これは 2 型糖尿病においても例外ではなく、経口糖尿病薬の服薬アドヒアランスが向上するほどヘモグロビン A1c (HbA1c) 値が低下し、良好な血糖コントロールが得られることが報告されてい

^aMSD 株式会社メディカルアフェアーズ, ^b日本大学薬学部薬事管理学研究室

*e-mail: kamei.miwako@nihon-u.ac.jp

る.^{5,6)} 一方、服薬アドヒアランスが低い患者では、血糖コントロールが悪化し易いだけでなく、入院リスク及び死亡率が増大する傾向も認められており、^{7,8)} 服薬アドヒアランスが血糖コントロールや疾患の転帰に影響を及ぼす可能性が示唆されている。一方、海外の報告によると、経口糖尿病薬を服用中の患者のうち、12 ヶ月の平均処方薬剤保持率 (mean medication possession ratio; MPR) に基づく服薬アドヒアランスが 80% を超える患者の割合はわずか 58% であった。⁹⁾ 日本においても、糖尿病患者の約 3 分の 2 が薬を飲み忘れたことがあると申告しており、¹⁰⁾ 服薬アドヒアランスの改善は大きな課題となっている。また海外の報告では、経口糖尿病薬の服薬頻度が高くなると服薬アドヒアランスが低下する、¹¹⁾ 若しくは、若年の糖尿病患者及び女性患者では服薬アドヒアランスが低いといった¹²⁾ 知見もあり、薬剤並びに患者の背景因子がアドヒアランスと関連することが示唆されている。

こうした背景から、服薬頻度別に 2 型糖尿病患者の服薬行動の実態を明らかにし、アドヒアランス良好又は不良につながる予測因子を特定することは、より患者にあわせた治療法を選択し実施する上で有益と考えられる。しかし日本では、特に服薬頻度の観点から、経口糖尿病薬に対する服薬アドヒアランスの挙動を確認した研究はほとんど存在しない。そこで本研究では、経口糖尿病薬の第一選択薬として最もよく処方されるクラスである DPP-4 阻害薬又は BG 薬を単剤服用中の 2 型糖尿病患者に対して患者報告調査 (patient-reported outcome; PRO) を実施し、特に服薬頻度に注目して服薬アドヒアランス並びに関連する因子の探索を行った。

方 法

1. 調査対象患者 現在日本の医療機関で受診・治療中の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者のうち、DPP-4 阻害薬 [1 日 1 回 (QD) 又は 1 日 2 回 (BID)] 又は BG 薬 (BID) を血糖降下薬として単剤で服用中の患者を調査対象とした。降圧剤や高脂血症剤等、他の疾患に対する治療薬の併用は制限しないこととした。対象薬として、DPP-4 阻害薬 (QD) にはシタグリブチン、アログリブチン、リナグリブチン、テネリグリブチン、及びサキサグリブチンを、DPP-4 阻害薬 (BID) にはビルダグリ

ブチン及びアナグリブチンを、BG 薬にはメトホルミン塩酸塩及びブホルミン塩酸塩を含めた。調査対象者は、アンケート実施薬局において少なくとも 1 回の処方歴があり、対象薬を 30 日以上処方されていることとした。

2. 調査期間 アンケート実施期間は、2017 年 5 月 15 日から 2017 年 10 月 6 日までとした。

3. 調査方法 調査実施薬局は、全国の薬局の中から、処方元が診療所又は病院のいずれか、また、薬剤師会が公表している県別の処方箋枚数を、日本 8 エリア (北海道地方・東北地方・関東地方・中部地方・近畿地方・中国地方・四国地方・九州沖縄) 毎に集計した分布と、調剤レセプトデータ上出現した患者のエリア別分布をなるべく近くなるよう、薬局の選定を行った。通常診療下で処方された対象薬を受け取りに保険薬局に来局した調査対象候補の患者に対して、事前に研修を受けた薬剤師が調査参加への依頼を声掛けし、組み入れ条件のスクリーニングを実施した。事前の研修では、スクリーニング実施方法、同意取得方法、アンケートの収集手順、及び有害事象報告の手順等のマニュアルを用いて、薬剤師への説明を行った。その上で調査への同意が得られた患者に対し、質問票を用いた自己記入式のアンケート調査を依頼した。患者による質問票への記入 (推定所要時間: 約 5 分) は処方箋調剤の待ち時間に行い、正直な記載を期す目的で質問票は無記名とし、自ら封をしてもらい、担当薬剤師に内容が開示されない状態でその場で回収した。調査実施薬局の選定、薬剤師へのトレーニング、調査資料の準備・提供、及びデータ回収・分析については、株式会社医療情報総合研究所 (JMIRI) に委託して実施した。本研究計画は、日本大学薬学部の倫理審査委員会により審査され承認を得た。

4. 調査内容 調査参加者に配布したアンケート用紙を Fig. 1 に示す。調査項目は、患者の属性に関する項目 (年齢、性別、罹病期間、服薬期間、職業、最終学歴、同居人の有無)、服薬状況に関する項目 (過去 7 日間及び 30 日間の飲み残し日数)、服薬アドヒアランスに影響を及ぼすと考えられる因子に関する項目 (服薬に対する意識、薬や病気に対する考え方、食事・運動療法への取り組み、食事習慣、医療者に対する信頼、市販薬の利用有無と頻度、希望する服薬頻度、ブラウンバッグ・携帯アプ

服用されている糖尿病治療薬についてのアンケート(1/4) No.002	服用されている糖尿病治療薬についてのアンケート(2/4) No.002																																		
<p>アンケート調査についての同意</p> <p>下記の「本アンケート調査の趣旨」、およびアンケート用紙末尾の「情報の取り扱いについて」をご確認頂き、本アンケートへのご協力程、よろしくお願ひ致します。</p> <p>●本アンケート調査の趣旨</p> <p>① この調査は、薬局様のご協力により株式会社医療情報総合研究所（JMIRI）がMSD株式会社（調査依頼元）から調査委託を受けて、患者様の服薬状況の研究を目的に実施しています。</p> <p>② 個人情報その他あなたの情報の取扱いについては、本アンケート用紙の末尾の『情報の取扱いについて』に記載していますので、よくお読みください。</p> <p>③ この調査に参加するかどうかは、あなたの自由意思によるものです。参加に同意された後でも同意を撤回することができます。</p> <p>④ 治療中/お薬を服薬中のご本人様にご記入ください。</p> <p>⑤ ご記入後は、専用の封筒に入れて封をして店頭の薬剤師へお渡しください。</p> <p>上記及び『情報の取扱いについて』に同意頂ける場合には、下記にチェックをお願い致します。</p> <p>☐ はい、上記及び『情報の取扱いについて』に同意しこの調査に協力します</p>	<p>I. お薬の使用期間</p> <p>設問1. 現在の『お薬』を使い始めてから、どのくらい経ちますか？</p> <p>____年 ____月 ____日</p> <p>II. お薬の服薬状況</p> <p>設問2. 今日からさかのぼって1週間(7日間)の服薬状況を教えてください。</p> <p>●今日からさかのぼって1週間(7日間)以内でのむ予定だった『お薬』のうち、1錠でものまなかった日数を教えてください。（あてはまるものに1つチェックしてください）</p> <p>☐ 全部のんだ（7日間） ☐ 1日のまなかった ☐ 2日のまなかった ☐ 3日のまなかった ☐ 4～7日のまなかった</p> <p>●上記、期間中、市販薬やサプリメントをのんでいましたか？</p> <p>☐ はい ☐ いいえ</p> <p>●上記質問に「はい」とお答えの場合、市販薬やサプリメントは、約何日間ののんでいましたか？</p> <p>だいたい ____ 日間 のんだ。</p> <p>設問3. 今日からさかのぼって1ヶ月(30日)以内の服薬状況を教えてください。</p> <p>●今日からさかのぼって1ヶ月(30日)以内でのむ予定だった『お薬』のうち、1錠でものまなかった日数を教えてください。</p> <p>☐ 全部のんだ（30日間） ☐ だいたい ____ 日分 のまなかった。</p> <p>●上記、期間中、市販薬やサプリメントをのんでいましたか？</p> <p>☐ はい ☐ いいえ</p> <p>●上記質問に「はい」とお答えの場合、市販薬やサプリメントは、約何日間ののんでいましたか？</p> <p>だいたい ____ 日間 のんだ。</p> <p>設問4. 今日からさかのぼって1週間、あるいは1ヶ月間で「のまなかった」日がある、とお答えされた方にお伺いします。</p> <p>『お薬』をのまないことが多いのは、朝食・昼食・夕食、どの食事の前後が多いですか？ （該当するものすべてにチェックしてください）</p> <p>☐ 朝食 ☐ 昼食 ☐ 夕食</p> <p>設問5. 服薬補助のシステムに関してお伺いします。</p> <p>服薬補助のシステムを利用していますか？ （あてはまるものに1つチェックしてください） 例：プラウニング、携帯アプリなど</p> <p>☐ 知らない ☐ 知っているけど使っていない ☐ すでに使っている</p>																																		
ページ (1/4)	▼2枚目もアンケートがございます ページ (2/4)																																		
<p>服用されている糖尿病治療薬についてのアンケート(3/4) No.002</p> <p>III. 【薬に対する知識・意識】</p> <p>設問6. 『お薬』や治療に対するあなたの考えを教えてください。</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td>① (これまで) 薬を飲み忘れたことがある。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ</td> </tr> <tr> <td>② 薬を飲むことに関して無頓着[※]である。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ</td> </tr> <tr> <td>③ 調子がよいと薬を飲むのをやめる。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ</td> </tr> <tr> <td>④ 体調が悪くなると薬をやめる。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ</td> </tr> <tr> <td>⑤ 薬を携帯し忘れたために、薬を飲み忘れたことがある。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない</td> </tr> <tr> <td>⑥ 望ましい、負担の少ない服薬回数はいくつですか？</td> <td>☐ 週1回 ☐ 1日1回 ☐ 1日2回</td> </tr> <tr> <td>⑦ 『お薬』をのまないで病気がひどくなる。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない</td> </tr> <tr> <td>⑧ 長期間薬をのむことについて不安に思う。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない</td> </tr> <tr> <td>⑨ できれば薬は飲みたくない。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない</td> </tr> <tr> <td>⑩ 『お薬』の値段は高いと感じる。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない</td> </tr> <tr> <td>⑪ 時間がなくて通院・調剤受け取りに行けず、『お薬』をのまなかったことがある。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない</td> </tr> <tr> <td>⑫ 病気がよくなっていると感じる。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない</td> </tr> <tr> <td>⑬ どの薬も病気の改善に役に立つと思う。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない</td> </tr> <tr> <td>⑭ 病気や『お薬』についてわからない点は質問したり調べたりする。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない</td> </tr> <tr> <td>⑮ 医師や看護師、薬剤師、療養士は治療ゴールに向かって共に歩んでくれる。</td> <td>☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない</td> </tr> <tr> <td>⑯ 一週間のうち、朝食・昼食・夕食を食べないことがある。 （食べない食事にチェック）</td> <td>☐ 朝食 ☐ 昼食 ☐ 夕食</td> </tr> <tr> <td>⑰ 糖尿病治療のために、気を付けていることはありますか？ （あてはまるものすべてにチェック）</td> <td>☐ 食事 ☐ 運動 ☐ その他</td> </tr> </table> <p>※無頓着＝物事を気にかけないこと。平気なこと。（広辞苑 第六版）</p>	① (これまで) 薬を飲み忘れたことがある。	☐ はい ☐ いいえ	② 薬を飲むことに関して無頓着 [※] である。	☐ はい ☐ いいえ	③ 調子がよいと薬を飲むのをやめる。	☐ はい ☐ いいえ	④ 体調が悪くなると薬をやめる。	☐ はい ☐ いいえ	⑤ 薬を携帯し忘れたために、薬を飲み忘れたことがある。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない	⑥ 望ましい、負担の少ない服薬回数はいくつですか？	☐ 週1回 ☐ 1日1回 ☐ 1日2回	⑦ 『お薬』をのまないで病気がひどくなる。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない	⑧ 長期間薬をのむことについて不安に思う。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない	⑨ できれば薬は飲みたくない。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない	⑩ 『お薬』の値段は高いと感じる。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない	⑪ 時間がなくて通院・調剤受け取りに行けず、『お薬』をのまなかったことがある。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない	⑫ 病気がよくなっていると感じる。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない	⑬ どの薬も病気の改善に役に立つと思う。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない	⑭ 病気や『お薬』についてわからない点は質問したり調べたりする。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない	⑮ 医師や看護師、薬剤師、療養士は治療ゴールに向かって共に歩んでくれる。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない	⑯ 一週間のうち、朝食・昼食・夕食を食べないことがある。 （食べない食事にチェック）	☐ 朝食 ☐ 昼食 ☐ 夕食	⑰ 糖尿病治療のために、気を付けていることはありますか？ （あてはまるものすべてにチェック）	☐ 食事 ☐ 運動 ☐ その他	<p>服用されている糖尿病治療薬についてのアンケート(4/4) No.002</p> <p>IV. 【糖尿病前その他の疾患の状況】</p> <p>設問7. 2型糖尿病と診断されてから、どのくらい経ちますか？</p> <p>____年 ____月 ____日</p> <p>V. 【その他】</p> <p>設問8. 差しつかえなければ、教えてください。</p> <p>年齢： ____ 才</p> <p>性別： ☐ 男性 ☐ 女性</p> <p>職業： ☐ フルタイム ☐ パートタイム ☐ 病気離職中 ☐ 主婦・主夫 ☐ 無職 ☐ 退職 ☐ 回答したくない ☐ その他 _____</p> <p>最終学歴： ☐ 中学 ☐ 高校（あるいは同等） ☐ 専門学校 ☐ 大学 ☐ 大学院 ☐ 回答したくない ☐ その他 _____</p> <p>同居者の有無： ☐ いる ☐ いない</p> <p>記入漏れがないかご確認頂き、専用の封筒に入れて店頭の薬剤師さんへお渡しください。</p> <p>●情報の取扱いについて</p> <p>1. 情報の収集について 本アンケート用紙に記載いただいた情報「本アンケート結果」は、封緘された状態で薬局からJMIRIに提供されます。この調査に協力することにご同意いただいた場合、薬局は、あなたの服薬情報（現在服薬中のお薬の種類や他のお薬の投薬に関する情報を含みます）をJMIRIに提供します。</p> <p>2. 情報の利用・提供について 本アンケート結果及び服薬情報は、JMIRIが統計解析を行ったうえで、研究結果として調査依頼元に提供されます。この研究結果は調査依頼元によって調査目的の範囲内で利用され、外部に公表されることがありますが、診断、治療又はそれに準ずる医療行為を目的としたものではありません。利用または公表される研究結果には、あなたが特定される情報は含まれません。なお、同意を撤回された場合、あなたから収集した本アンケート用紙を破棄するとともに、同意を撤回された時点でこの調査が完了していないときは、あなたの情報をこの調査の基礎データから除外します。</p> <p>3. 副作用情報について 本アンケート用紙に調査依頼元の医薬品等の副作用等と疑われる情報が含まれていた場合、法令に基づいて調査依頼元は行政当局への報告を行います。このため、JMIRIは当該情報を調査依頼元に提供します。追加情報が必要な場合、当該副作用等の詳細（イニシャル及び生年月日を含む）をお尋ねするために、薬局からあなたに問い合わせをする場合があります。</p> <p>4. あなたの情報は、上記で説明した場合を除いては、この調査に参加することで薬局から調査依頼元、JMIRI又はその他第三者に提供されることはありません。</p> <p>何か不明な点がございましたら、以下の「相談窓口」までご連絡ください。</p> <p><相談窓口> 株式会社 医療情報総合研究所 お客様相談窓口 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町三丁目25番地 住友神保町ビル6階 受付時間：月曜～金曜 午前10時～午後5時 / 電話：03-3239-6840（代表） / E-mail：cs@jmiri.jp</p>
① (これまで) 薬を飲み忘れたことがある。	☐ はい ☐ いいえ																																		
② 薬を飲むことに関して無頓着 [※] である。	☐ はい ☐ いいえ																																		
③ 調子がよいと薬を飲むのをやめる。	☐ はい ☐ いいえ																																		
④ 体調が悪くなると薬をやめる。	☐ はい ☐ いいえ																																		
⑤ 薬を携帯し忘れたために、薬を飲み忘れたことがある。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない																																		
⑥ 望ましい、負担の少ない服薬回数はいくつですか？	☐ 週1回 ☐ 1日1回 ☐ 1日2回																																		
⑦ 『お薬』をのまないで病気がひどくなる。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない																																		
⑧ 長期間薬をのむことについて不安に思う。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない																																		
⑨ できれば薬は飲みたくない。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない																																		
⑩ 『お薬』の値段は高いと感じる。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない																																		
⑪ 時間がなくて通院・調剤受け取りに行けず、『お薬』をのまなかったことがある。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない																																		
⑫ 病気がよくなっていると感じる。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない																																		
⑬ どの薬も病気の改善に役に立つと思う。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない																																		
⑭ 病気や『お薬』についてわからない点は質問したり調べたりする。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない																																		
⑮ 医師や看護師、薬剤師、療養士は治療ゴールに向かって共に歩んでくれる。	☐ はい ☐ いいえ ☐ どちらともいえない																																		
⑯ 一週間のうち、朝食・昼食・夕食を食べないことがある。 （食べない食事にチェック）	☐ 朝食 ☐ 昼食 ☐ 夕食																																		
⑰ 糖尿病治療のために、気を付けていることはありますか？ （あてはまるものすべてにチェック）	☐ 食事 ☐ 運動 ☐ その他																																		
▼3枚目もアンケートがございます ページ (3/4)	●ご協力頂きありがとうございました ページ (4/4)																																		

Fig. 1. Questionnaire Sheet

リケーションなどの服薬支援プログラムの利用)とした。

服薬アドヒアランスの評価には proportion of days completely covered (PDCC: 過去7日間又は30日間で、処方薬を指示通りに1錠の飲み忘れもなく飲めた日数の割合)を用い、さらに服薬行動の指標として Morisky Medication Adherence Scale-4 (MMAS-4)¹³⁾を用いた。過去7日間及び30日間の服薬アドヒアランス評価では、飲み残しがあった日数からPDCCを算出し、PDCCが80%以上を「アドヒアランス良好」、80%未満を「アドヒアランス不良」とした。さらに、アドヒアランスが良好であった患者の割合(以下、アドヒアランス良好率)を患者全体又は治療レジメン群〔DPP-4阻害薬(QD)、DPP-4阻害薬(BID)、BG薬(BID)〕毎に算出した。MMAS-4による服薬行動の評価では、アンケート用紙の設問6(Fig. 1)に記載された4つの質問(「薬を飲み忘れたことがある」、「薬をのむことに関して無頓着である」、「調子がよいと薬をのむのをやめる」、「体調が悪くなると薬をやめる」)に対する回答に基づき、「いいえ」を0点、「はい」を1点として合計スコア(0-4: 低値ほどアドヒアランス良好)を算出した。

アドヒアランス良好又は不良に関連する因子は、患者全体又は治療レジメン群毎に解析した。解析対象因子として、患者関連因子及び薬剤関連因子を設定した。患者関連因子は、年齢、性別、罹病期間、職業、最終学歴、同居人の有無、食事・運動療法への取り組み、その他療法の併用、病識・薬識(薬をのまないと病気がひどくなると考える、病気がよくなっていると感じる、薬は病気の改善に役に立つと考える)、服薬へのモチベーション要因(薬の携帯忘れによるのみ忘れ、長期使用に対する不安、薬ののみたくなさ)、医療関係者の支援(治療ゴールに向かって共に歩んでくれていると感じる)とした。薬剤関連因子は、薬剤クラス、DPP-4阻害薬又はBG薬の処方期間、経済的負担(薬の値段が高いと感じる)、時間的制約(時間がなくて病院や薬局に行けず薬をのまなかったことはある)、薬識(病気や薬について自主的に質問したり調べたりする)、食事習慣(1週間で3食のうち食べないタイミング)、希望する服薬頻度、MMAS-4、対象薬服薬期間中の市販薬やサプリメントの利用有無と頻度、ブ

ラウンバッグ・携帯アプリケーションなどの服薬支援プログラムの利用とした。

5. 統計解析 過去7日間及び30日間のアドヒアランス良好率を治療レジメン群間で比較するため、多変量ロジスティック回帰分析を行い、各群のアドヒアランス良好率を推定し、群間の差をオッズ比、95%信頼区間、及び p 値を用いて評価した。MMAS-4スコアの群間比較では、MMAS-4スコアを連続量として多変量線形回帰分析を実施し、各群の平均スコアを推定し、回帰係数、標準誤差、及び p 値を算出した。過去7日間及び30日間のアドヒアランス良好に関連する因子は多変量ロジスティック回帰分析により探索し、オッズ比、95%信頼区間、及び p 値を用いて評価した。MMAS-4スコア低値に関連する因子は多変量線形回帰分析により探索し、回帰係数、標準誤差、及び p 値を用いて評価した。多変量ロジスティック回帰分析によるサブグループ解析を行い、各サブグループにおける過去7日間のアドヒアランス良好率を治療レジメン群間で比較した。多変量解析では、治療レジメンを説明変数として常にモデルに加え、各変数の効果の p 値が最大のものから順次除いていく変数減少法を採用した。欠測値には多重補完法を用いた。統計学的有意水準はいずれの場合も両側5%とし、治療レジメン間の群間比較では、多重性の調整は実施しなかった。

結 果

1. 症例構成 本調査の症例構成をFig. 2に示す。薬剤師によるスクリーニングの結果、組み入れ基準を満たした調査参加者候補1149例のうち、1019例にアンケートが配布され、1016例から回答を得た。このうち、飲み残し日数未記載の32例及び20歳未満の1例を除く983例を解析対象とした。

なお、調査実施薬局の総数は502店舗であり、病院を主な処方元とする薬局が52%、診療所を主な処方元とする薬局が48%であった。立地については、門前薬局[1つの医療機関からの処方箋の集中率が高い(8割超)保険薬局]が84%を占めた。所在地については、関東が50%、近畿が17%、その他の地域はそれぞれ2-8%であった。

2. 患者背景 患者背景をTable 1に示す。解析対象患者983例のうち、DPP-4阻害薬(QD)

Fig. 2. Patient Disposition

〔以下，DPP-4（QD）〕を服用中の患者は725例，DPP-4阻害薬（BID）〔以下，DPP-4（BID）〕は124例，BG薬（BID）〔以下，BG（BID）〕は134例であった。

患者全体の平均年齢は 60.8 ± 13.0 歳（平均 $\pm$ 標準偏差，以下同）で，20歳以上65歳未満の非高齢者が57.3%，65歳以上の高齢者が40.2%を占めた。男性は59.4%，女性は38.6%であった。罹病期間の平均は 4.9 ± 4.5 年で，1年以上が83.4%を占めた。調査対象薬の服薬期間の平均は 27.8 ± 24.3 ヵ月で，6ヵ月以上が78.9%を占めた。就労者は44.2%を占め，その大半がフルタイム就労者であった。最終学歴については，大学が44.0%で最も多く，ついで高校が31.8%であった。同居者の有無では，同居者ありが79.1%を占めた。

これらの患者属性について治療レジメン群間で大きく異なる点は認められなかった。ただし，DPP-4（BID）では，平均年齢がやや低く（ 57.0 ± 11.9 歳），20歳以上65歳未満の非高齢者がやや多く，70.2%を占めた。さらに，同治療レジメン群では罹病期間

の平均が 3.9 ± 3.4 年と全体より約1年短く，服薬期間の平均は 21.5 ± 29.4 ヵ月と全体より約6ヵ月短かった。また，就労者の割合は55.6%と全体と比較してやや高い傾向が認められた。

3. 過去7日間の服薬頻度別のアドヒアランス

過去7日間のアドヒアランスを評価するため，PDCCに基づくアドヒアランス良好率を算出し，治療レジメン群間で比較した（Table 2）。過去7日間のアドヒアランス良好率は，DPP-4（QD）で96.3%，DPP-4（BID）で96.0%，BG（BID）で94.8%とすべての治療レジメン群で高く，群間で有意差は認められなかった。

次に，多変量ロジスティック回帰分析により過去7日間のアドヒアランス良好と関連する因子を検討したところ，「罹病期間が1年以上」，「『お薬』をのまない」と病気がひどくなる，と考える」，「薬を携帯し忘れたために，薬をのみ忘れたことがない」，「長期間薬をのむことについて不安に思う」及び「不安があるか，どちらともいえない」，「時間がなくて通院・調剤を受け取りに行けず，『お薬』をのまな

Table 1. Patient Characteristics

		Total <i>N</i> = 983	DPP-4 (QD) <i>N</i> = 725	DPP-4 (BID) <i>N</i> = 124	BG (BID) <i>N</i> = 134
Age (yr), Mean $\pm$ S.D.		60.8 $\pm$ 13.0	61.0 $\pm$ 13.0	57.0 $\pm$ 11.9	63.1 $\pm$ 13.0
Category, <i>n</i> (%)	20 yr $\leq$, < 65 yr	563 (57.3)	406 (56.0)	87 (70.2)	70 (52.2)
	65 yr $\leq$	395 (40.2)	298 (41.1)	34 (27.4)	63 (47.0)
	Unknown	25 (2.5)	21 (2.9)	3 (2.4)	1 (0.7)
Sex, <i>n</i> (%)	Male	584 (59.4)	432 (59.6)	79 (63.7)	73 (54.5)
	Female	379 (38.6)	277 (38.2)	42 (33.9)	60 (44.8)
	Unknown	20 (2.0)	16 (2.2)	3 (2.4)	1 (0.7)
Duration of disease (yr), Mean $\pm$ S.D.		4.9 $\pm$ 4.5	4.9 $\pm$ 4.6	3.9 $\pm$ 3.4	5.9 $\pm$ 4.6
Category, <i>n</i> (%)	< 1 yr	67 (6.8)	42 (5.8)	12 (9.7)	13 (9.7)
	1 yr $\leq$	820 (83.4)	607 (83.7)	100 (80.6)	113 (84.3)
	Unknown	96 (9.8)	76 (10.5)	12 (9.7)	8 (6.0)
Prescribed duration (mo), Mean $\pm$ S.D.		27.8 $\pm$ 24.3	28.3 $\pm$ 23.0	21.5 $\pm$ 29.4	30.7 $\pm$ 25.0
Category, <i>n</i> (%)	< 6 mo	60 (6.1)	41 (5.7)	7 (5.6)	12 (9.0)
	6 mo $\leq$	776 (78.9)	562 (77.5)	104 (83.9)	110 (82.1)
	Unknown	147 (15.0)	122 (16.8)	13 (10.5)	12 (9.0)
Occupation, <i>n</i> (%)	Employed	434 (44.2)	313 (43.2)	69 (55.6)	52 (38.8)
	Full-time	343 (34.9)	246 (33.9)	51 (41.1)	46 (34.3)
	Part-time	91 (9.3)	67 (9.2)	18 (14.5)	6 (4.5)
	Long-term sick leave	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	Homemaker	229 (23.3)	175 (24.1)	20 (16.1)	34 (25.4)
	Unemployed	186 (18.9)	144 (19.9)	14 (11.3)	28 (20.9)
	Retired	49 (5.0)	32 (4.4)	6 (4.8)	11 (8.2)
	Prefer not to answer	2 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Others	38 (3.9)	28 (3.9)	7 (5.6)	3 (2.2)
	Unknown	44 (4.5)	31 (4.3)	7 (5.6)	6 (4.5)
Education, <i>n</i> (%)	Middle school	63 (6.4)	45 (6.2)	10 (8.1)	8 (6.0)
	High school	313 (31.8)	222 (30.6)	39 (31.5)	52 (38.8)
	Technical school	70 (7.1)	54 (7.4)	10 (8.1)	6 (4.5)
	College	433 (44.0)	322 (44.4)	56 (45.2)	55 (41.0)
	Graduate school	54 (5.5)	41 (5.7)	5 (4.0)	8 (6.0)
	Prefer not to answer	12 (1.2)	10 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.5)
	Others	4 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
	Unknown	34 (3.5)	28 (3.9)	3 (2.4)	3 (2.2)
Housemate, <i>n</i> (%)	No	159 (16.2)	115 (15.9)	25 (20.2)	19 (14.2)
	Yes	778 (79.1)	571 (78.8)	94 (75.8)	113 (84.3)
	Unknown	46 (4.7)	39 (5.4)	5 (4.0)	2 (1.5)

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, BG: biguanide, QD: once daily, BID: twice daily, yr: year, mo: month.

かったことがない」, 及び「MMAS-4 スコアがより低い」で正の関連が認められた (Table 2).

さらに, それぞれの解析対象因子についてサブグループ解析を実施したところ, 20 歳以上 65 歳未満の非高齢者では DPP-4 (QD) に比べて BG (BID) でアドヒアランス良好率が有意に低く, DPP-4 (BID) でも低い傾向がみられた ($p = 0.063$) (Table 3). また, 経済的負担を感じないサブグループ

では, DPP-4 (QD) に比べて BG (BID) でアドヒアランス良好率が有意に低かった.

4. 過去 30 日間の服薬頻度別のアドヒアランス

過去 7 日間のアドヒアランス良好率と同様に, 過去 30 日間のアドヒアランス良好率は 97.9% であり, すべての治療レジメン群で高く [DPP-4 (QD) (97.9%), DPP-4 (BID) (99.2%), BG (BID) (96.3%)], 群間で差は認められなかった. また推定アド

Table 2. Factors Related to Good Adherence in the Past 7 Days

Item	Category	N	Good ADH n (%)	Estimated Good ADH (%)	Multivariable logistic regression analysis	
					Odds ratio (95%CI)	p-value
Total		983	944 (96.0)		—	
Regimen	DPP-4 (QD)	725	698 (96.3)	99.95	—	
	DPP-4 (BID)	124	119 (96.0)	99.94	0.78 (0.25–2.42)	p = 0.673
	BG (BID)	134	127 (94.8)	99.94	0.80 (0.29–2.24)	p = 0.672
Duration of disease	< 1 yr	67	60 (89.6)	99.87	—	—
	1 yr ≤	820	795 (97.0)	99.97	5.12 (1.85–14.16)	p = 0.002
Diet and exercise therapy	No	70	68 (97.1)	99.97	—	—
	Diet only	274	262 (95.6)	99.96	0.69 (0.12–3.98)	p = 0.682
	Exercise only	86	77 (89.5)	99.81	0.16 (0.02–1.03)	p = 0.054
	Both	553	537 (97.1)	99.96	0.74 (0.14–4.06)	p = 0.729
Disease and drug literacy “Symptoms get worse if drug is not taken”	No	318	297 (93.4)	99.88	—	—
	Yes	96	93 (96.9)	99.98	5.35 (1.17–24.58)	p = 0.031
	Neutral ^a	559	544 (97.3)	99.93	1.76 (0.74–4.15)	p = 0.198
Motivation toward medication “Missed doses due to not car- rying drugs”	No	653	642 (98.3)	99.98	—	—
	Yes	260	237 (91.2)	99.92	0.29 (0.12–0.71)	p = 0.007
	Neutral ^a	60	57 (95.0)	99.90	0.22 (0.03–1.48)	p = 0.116
Motivation toward medication “Anxiety toward long-term use”	No	398	373 (93.7)	99.85	—	—
	Yes	277	267 (96.4)	99.94	2.61 (1.03–6.58)	p = 0.042
	Neutral ^a	303	299 (98.7)	99.98	6.77 (1.82–25.22)	p = 0.004
Time constraint “Missed doses due to a lack of time to refill”	No	731	703 (96.2)	96.90	—	—
	Yes	73	62 (84.9)	91.89	0.36 (0.14–0.93)	p = 0.035
	Neutral ^a	167	167 (100.0)	100.00	N/A	N/A
MMAS-4 score (continuous value)		970	931 (96.0)	—	0.49 (0.32–0.75)	p < 0.001
Adherence program “Do you know any adherence program available?”	No	173	168 (97.1)	99.94	—	—
	Yes, but not using	609	576 (94.6)	99.86	0.44 (0.15–1.32)	p = 0.144
	Already using	186	185 (99.5)	99.98	2.79 (0.30–26.24)	p = 0.370

^a Neither agree nor disagree. ADH: adherence, CI: confidence interval, yr: year, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, BG: biguanide, QD: once daily, BID: twice daily, MMAS-4: Morisky medication adherence scale-4. Use of the © MMAS is protected by US and International copyright laws. Permission for use is required. A license agreement is available from: MMAS Research LLC 14725 NE 20th St. Bellevue WA 98007. Trubow1@gmail.com or dmorisky@gmail.com.

ヒアランス良好率も3群すべてにおいて高値であった [DPP-4 (QD) (99.79%), DPP-4 (BID) (99.90%), BG (BID) (99.79%)] (Table 4).

次に、多変量ロジスティック回帰分析により過去30日間のアドヒアランス良好と関連する因子を検討したところ、「その他療法への取り組みがある」、「食事を2食抜かない」、「薬を携帯し忘れたために、薬をのみ忘れたことがない」、「時間的制約がない」で正の関連が認められた (Table 4).

良好な服薬行動の1つの指標とされる「MMAS-4スコアがより低い」は関連する因子として検出されなかった。また、関連因子のサブグループ解析では、いずれの因子においても有意差は認められな

かった。

5. MMAS-4による服薬行動評価 服薬行動の指標であるMMAS-4スコアを多変量線形回帰分析により治療レジメン群間で比較したところ、平均スコアはDPP-4 (QD) で 1.0 ± 0.93 , DPP-4 (BID) で 0.8 ± 0.92 , BG (BID) で 1.0 ± 1.01 といずれの治療レジメン群においても低値で、群間で有意差は認められなかった (Table 5).

多変量線形回帰分析によりMMAS-4スコア低値 (すなわち、アドヒアランス良好) と関連する因子を探索したところ、「年齢が45歳以上65歳未満」 (「年齢が65歳以上は低値の傾向 [$p = 0.054$])、 「最終学歴が高くない」、「食事を1食あるいは2食

Table 3. Subgroup Analysis of Adherence Rate in the Past 7 Days

Subgroup	Regimen	N	Good ADH n (%)	Estimated Good ADH (%)	Multivariable logistic regression analysis	
					Odds ratio (95% CI)	p-value
Age						
20 yr ≤ , < 65 yr	DPP-4 (QD)	406	397 (97.8)	99.96	—	—
	DPP-4 (BID)	87	82 (94.3)	99.86	0.27 (0.07–1.07)	p = 0.063
	BG (BID)	70	63 (90.0)	99.82	0.21 (0.06–0.79)	p = 0.021
65 yr ≤	DPP-4 (QD)	298	283 (95.0)	100.00	—	—
	DPP-4 (BID)	34	34 (100.0)	100.00	N/A	N/A
	BG (BID)	63	63 (100.0)	100.00	N/A	N/A
Disease and drug literacy “Do you feel that your condition is getting better?”						
No	DPP-4 (QD)	105	101 (96.2)	100.00	—	—
	DPP-4 (BID)	26	25 (96.2)	100.00	0.11 (0.00–9.00)	p = 0.323
	BG (BID)	17	16 (94.1)	100.00	0.10 (0.00–12.79)	p = 0.351
Yes	DPP-4 (QD)	263	256 (97.3)	100.00	—	—
	DPP-4 (BID)	46	43 (93.5)	100.00	0.08 (0.01–0.84)	p = 0.035
	BG (BID)	46	43 (93.5)	100.00	0.52 (0.06–4.68)	p = 0.557
Neutral ^a	DPP-4 (QD)	354	338 (95.5)	99.86	—	—
	DPP-4 (BID)	52	51 (98.1)	99.96	3.59 (0.41–31.34)	p = 0.248
	BG (BID)	71	68 (95.8)	99.91	1.51 (0.37–6.16)	p = 0.568
Economic burden on co-pay						
No	DPP-4 (QD)	116	113 (97.4)	100.00	—	—
	DPP-4 (BID)	29	26 (89.7)	100.00	0.02 (0.00–4.05)	p = 0.145
	BG (BID)	30	24 (80.0)	100.00	0.03 (0.00–0.93)	p = 0.045
Yes	DPP-4 (QD)	462	445 (96.3)	99.93	—	—
	DPP-4 (BID)	67	65 (97.0)	99.95	1.42 (0.25–8.03)	p = 0.690
	BG (BID)	67	66 (98.5)	99.97	2.37 (0.27–20.57)	p = 0.432
Neutral ^a	DPP-4 (QD)	137	131 (95.6)	100.00	—	—
	DPP-4 (BID)	28	28 (100.0)	100.00	N/A	N/A
	BG (BID)	37	37 (100.0)	100.00	N/A	N/A

^a Neither agree nor disagree. ADH: adherence, CI: confidence interval, yr: year, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, BG: biguanide, QD: once daily, BID: twice daily.

抜かない」,「病気がよくなっていると感じる“どちらでもない”」,「薬の携帯忘れによるのみ忘れをしない」,「長期間薬をのむことについて不安に思わない」,「できれば薬はのみたくない“どちらでもない”」,「医師や看護師,薬剤師,療養士は治療ゴールに向かって共に歩んでくれる“どちらでもない”」,「時間的制約がない」,「OTCの服薬日数割合(過去7日間)が高い」,「OTCの服薬日数割合(過去30日間)が低い」,「服薬補助のシステムを利用されていますか? “知らない”」が検出された (Table 5).

6. 希望する服薬頻度 経口糖尿病薬の希望す

る服薬頻度を治療レジメン群毎に調査したところ, DPP-4 (QD) を服用中の患者の約 6 割は 1 日 1 回 (QD) を希望し, 3 割が 1 週間 1 回 (QW) を希望した. 一方, 1 日 2 回 (BID) を服用中の患者は, 約 4 割が 1 日 1 回 (QD) を, 残り約 4 割が 1 週間 1 回 (QW) を希望し, 1 日 2 回 (BID) を希望する患者は 2 割未満であったことから, BID で服用中の患者では, 服薬頻度について現状と患者の希望が乖離していることが示された (Table 6).

考 察

本研究では, 日本人 2 型糖尿病患者における経口

Table 4. Factors Related to Good Adherence in the Past 30 Days

Item	Category	N	Good ADH n (%)	Estimated Good ADH (%)	Multivariable logistic regression analysis	
					Odds ratio (95%CI)	p-value
Total		982	961 (97.9)		—	
Regimen	DPP-4 (QD)	725	710 (97.9)	99.79	—	
	DPP-4 (BID)	123	122 (99.2)	99.90	2.13 (0.22–20.68)	p = 0.514
	BG (BID)	134	129 (96.3)	99.79	0.97 (0.25–3.72)	p = 0.965
Diet and exercise therapy	No	70	69 (98.6)	99.82	—	—
	Diet only	273	263 (96.3)	99.80	0.89 (0.09–8.44)	p = 0.922
	Exercise only	86	81 (94.2)	99.56	0.40 (0.03–4.55)	p = 0.458
	Both	553	548 (99.1)	99.95	3.76 (0.34–41.26)	p = 0.278
Other therapies	No	523	506 (96.8)	99.49	—	—
	Yes	459	455 (99.1)	99.95	10.01 (1.20–83.54)	p = 0.033
Diet habit (skip meals)	No	532	524 (98.5)	98.56	—	—
	1 meal	336	327 (97.3)	98.57	1.01 (0.30–3.37)	p = 0.989
	2 meals	105	101 (96.2)	79.88	0.06 (0.00–0.69)	p = 0.025
	3 meals	9	9 (100.0)	100.00	N/A	N/A
Motivation toward medication “Missed doses due to not carrying drugs”	No	653	651 (99.7)	99.96	—	—
	Yes	260	243 (93.5)	99.44	0.07 (0.01–0.34)	p = 0.001
	Neutral ^a	59	58 (98.3)	99.79	0.17 (0.01–2.28)	p = 0.182
Time constraint “Missed doses due to a lack of time to refill”	No	730	721 (98.8)	99.94	—	—
	Yes	73	65 (89.0)	99.57	0.14 (0.04–0.49)	p = 0.002
	Neutral ^a	167	164 (98.2)	99.83	0.35 (0.05–2.22)	p = 0.259

^a Neither agree nor disagree. ADH: adherence, CI: confidence interval, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, BG: biguanide, QD: once daily, BID: twice daily.

糖尿病薬の服薬行動を服薬頻度別のアドヒアランスから明らかにするため、DPP-4 [(QD) 又は (BID)] 又は BG (BID) を単剤服用中の患者を対象にアンケート調査を実施した。患者属性について治療レジメン群間で大きく異なる点は認められなかったが、DPP-4 (BID) では 20 歳以上 65 歳未満の非高齢者が比較的多く、その影響からか罹病期間が短く、就労者の割合がやや高い傾向がみられた。

服薬アドヒアランスの評価に用いられる指標の 1 つである proportion of days covered (PDC: 対象薬の処方日数を調査対象期間の日数で除した割合) を用いて日本の 2 型糖尿病患者の服薬アドヒアランスを調査した先行研究では、DPP-4 阻害薬の単剤療法を受けている患者の 67.2%, 2 剤併用療法を受けている患者の 74.6% でアドヒアランス良好 (1 年間における PDC が 80% 以上) が示された。¹⁴⁾ しかし、PDC による解析では、調剤されたが服用されなかった錠剤の有無や飲み忘れを検出することができないため、服薬アドヒアランスを過大評価してい

る可能性がある。そこで本研究では、患者の自己報告に基づき、飲み忘れを 1 回もしなかった日数の割合 (PDCC) を用いて服薬頻度別のアドヒアランスを評価した。その結果、過去 7 日間のアドヒアランス良好率は治療レジメンにかかわらず 90% を超えることが示された。2 型糖尿病を始めとする慢性疾患では、経口薬の服薬回数が増えるほど服薬アドヒアランスが低下する傾向が指摘されている。^{15–17)} このことから、対象薬を BID で服用中の患者では QD の患者に比べて服薬アドヒアランスが低くなることが予想されたが、治療レジメン群間で過去 7 日間のアドヒアランス良好率に差は認められなかった。このように服薬頻度に関係なく一様に高い服薬アドヒアランスが認められた背景としては、日本人特有の勤勉な気質が反映された可能性に加えて、報告バイアス (アドヒアランスの過大評価) や思い出しバイアス (飲み忘れ日数の過小評価) が混入した可能性は否定できない。また、そもそも服薬意識の高い患者に対して BID の治療レジメンが適用され

Table 5. Factors Related to Low MMAS-4 Scores

Item	Category	n	MMAS-4 Mean $\pm$ S.D.	Multivariable linear regression analysis		
				MMAS-4 LS mean	Regression coefficient, S.E.	p-value
Total		970	1.0 $\pm$ 0.94			
Regimen	DPP-4 (QD)	715	1.0 $\pm$ 0.93	0.99		
	DPP-4 (BID)	121	0.8 $\pm$ 0.92	0.93	− 0.04, 0.08	p = 0.657
	BG (BID)	134	1.0 $\pm$ 1.01	1.04	0.05, 0.08	p = 0.504
Age	20 yr $\leq$, < 45 yr	95	1.3 $\pm$ 0.94	1.13		
	45 yr $\leq$, < 65 yr	463	1.0 $\pm$ 0.96	0.93	− 0.19, 0.09	p = 0.046
	65 yr $\leq$	390	0.8 $\pm$ 0.91	0.91	− 0.20, 0.10	p = 0.054
Duration of disease	< 1 (yr)	66	0.7 $\pm$ 0.85	0.89		
	1 (yr) $\leq$	813	1.0 $\pm$ 0.96	1.09	0.19, 0.10	p = 0.062
Education	Middle school	61	0.5 $\pm$ 0.67	0.75		
	High school	309	0.9 $\pm$ 0.91	0.98	0.23, 0.12	p = 0.046
	Technical school	69	1.0 $\pm$ 0.86	0.98	0.23, 0.15	p = 0.111
	College	430	1.0 $\pm$ 0.97	1.08	0.31, 0.11	p = 0.006
	Graduate school	53	1.3 $\pm$ 1.04	1.22	0.47, 0.16	p = 0.003
	Prefer not to answer	12	0.7 $\pm$ 1.15	1.03	0.30, 0.27	p = 0.262
	Others	4	0.8 $\pm$ 0.50	0.88	0.25, 0.42	p = 0.555
Diet and exercise therapy	No	67	1.0 $\pm$ 0.90	1.12		
	Diet only	271	1.0 $\pm$ 0.96	1.02	− 0.09, 0.11	p = 0.409
	Exercise only	85	0.9 $\pm$ 0.88	0.90	− 0.21, 0.14	p = 0.128
	Both	547	0.9 $\pm$ 0.95	0.92	− 0.20, 0.11	p = 0.071
Diet habit (skip meals)	No	527	0.7 $\pm$ 0.85	0.74		
	1 meal	330	1.1 $\pm$ 0.92	0.98	0.24, 0.06	p < 0.001
	2 meals	104	1.7 $\pm$ 1.01	1.49	0.72, 0.09	p < 0.001
	3 meals	9	0.9 $\pm$ 0.60	0.75	− 0.02, 0.28	p = 0.939
Disease and drug literacy “Do you feel that your condition is getting better?”	No	147	0.8 $\pm$ 0.90	0.91		
	Yes	352	0.8 $\pm$ 0.86	0.93	− 0.00, 0.08	p = 0.976
	Neutral ^a	470	1.1 $\pm$ 0.98	1.13	0.20, 0.08	p = 0.015
Motivation toward medication “Missed doses due to not carrying drugs”	No	648	0.8 $\pm$ 0.93	0.84		
	Yes	258	1.4 $\pm$ 0.83	1.39	0.55, 0.06	p < 0.001
	Neutral ^a	56	0.7 $\pm$ 0.76	0.74	− 0.10, 0.12	p = 0.406
Motivation toward medication “Anxiety toward long-term use”	No	394	0.8 $\pm$ 0.87	0.90		
	Yes	275	1.1 $\pm$ 0.98	1.11	0.18, 0.07	p = 0.009
	Neutral ^a	298	1.0 $\pm$ 0.98	0.95	0.02, 0.07	p = 0.764
Motivation toward medication “Do not want to take drugs”	No	178	0.8 $\pm$ 0.86	1.05		
	Yes	670	1.1 $\pm$ 0.96	1.12	0.06, 0.08	p = 0.395
	Neutral ^a	118	0.6 $\pm$ 0.85	0.79	− 0.24, 0.10	p = 0.023
Support from medical staffs	No	69	0.7 $\pm$ 0.85	0.86		
	Yes	664	0.9 $\pm$ 0.93	1.00	0.13, 0.11	p = 0.225
	Neutral ^a	229	1.2 $\pm$ 0.97	1.11	0.24, 0.12	p = 0.042
Time constraint “Missed doses due to a lack of time to refill”	No	722	0.9 $\pm$ 0.92	0.88		
	Yes	73	1.4 $\pm$ 0.97	1.16	0.28, 0.10	p = 0.007
	Neutral ^a	165	1.1 $\pm$ 0.96	0.93	0.03, 0.08	p = 0.681
Proportion of days with OTC use (the past 7 days, continuous value)		946	1.0 $\pm$ 0.95	—	− 0.01, 0.00	p = 0.012
Proportion of days with OTC use (the past 30 days, continuous value)		938	1.0 $\pm$ 0.94	—	0.01, 0.00	p = 0.017
Adherence program “Do you know any adherence programs available?”	No	171	0.9 $\pm$ 0.98	0.91		
	Yes, but not using	599	0.9 $\pm$ 0.88	0.91	0.01, 0.08	p = 0.883
	Already using	185	1.2 $\pm$ 1.07	1.15	0.22, 0.09	p = 0.012

^a Neither agree nor disagree. MMAS-4: Morisky medication adherence scale-4, LS: Least Squares, yr: year, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, BG: biguanide, QD: once daily, BID: twice daily.

Table 6. Preference on Dosing Frequency

		<i>n</i> (%)			
		Total <i>n</i> = 983	DPP-4 (QD) <i>n</i> = 725	DPP-4 (BID) <i>n</i> = 124	BG (BID) <i>n</i> = 134
Preferred frequency	QW	325 (33.1)	218 (30.1)	56 (45.2)	51 (38.1)
	QD	557 (56.7)	446 (61.5)	45 (36.3)	66 (49.3)
	BID	60 (6.1)	26 (3.6)	20 (16.1)	14 (10.4)
	Unknown	41 (4.2)	35 (4.8)	3 (2.4)	3 (2.2)

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, BG: biguanide, QW: once weekly, QD: once daily, BID: twice daily.

ていたという選択バイアスも考えられる。しかしながら、多変量ロジスティック回帰分析により、服薬行動の指標として広く使用されている MMAS-4 との関連が検出されたことから、少なくとも過去 7 日間の PDCC に基づくアドヒアランス評価方法の妥当性は示唆された。同様に、過去 30 日間のアドヒアランス良好率もすべての治療レジメン群で高く、群間で有意差は認められなかった。ただし、本試験の服薬アドヒアランス評価では、PDCC が 80% 以上を「アドヒアランス良好」、80% 未満を「アドヒアランス不良」として算出したため、過去 7 日間の服薬アドヒアランスの算出の際、0-1 日の飲み忘れ日数が許容されるのに対し、過去 30 日間の場合は 0-6 日の飲み忘れ日数が許容されることになる。このような手法を用いていることから、過去 30 日では精度に影響を受け易いとも考えられる。また、過去 30 日間ではアドヒアランス良好に関連する因子として MMAS-4 が検出されなかったこと、並びに上記のバイアスの影響も予想されることから、30 日間という比較的長い観察期間は、患者の記憶に基づいた自己報告による服薬アドヒアランスの評価には適当ではなかった可能性がある。

本研究では、MMAS-4 に基づく服薬行動の評価も実施した。MMAS-4 の平均スコアはいずれの治療レジメン群においても低値 (≤ 1.0) であり、PDCC に基づく評価と同様に、服薬頻度に関係なく高い服薬アドヒアランスが示された。また今回得られた MMAS-4 スコアは、MMAS-4 を用いて 2 型糖尿病患者の服薬アドヒアランスを評価した先行研究での値と類似しており、評価は妥当に行われたものと考察される。¹⁸⁾

2 型糖尿病患者の服薬アドヒアランスに関連する因子として、年齢や罹病期間、病識・薬識、心理的

要因など、いくつかの要因が示唆されている。¹⁷⁾ そこで、PDCC に基づく過去 7 日間のアドヒアランス良好に関連する因子を探索したところ、「薬をのまない」と病気がひどくなると考える、「薬の携帯忘れによるのみ忘れをしない」、「時間的制約がない」などが検出され、また、過去 30 日間のアドヒアランス良好に関連する因子についても同様に「薬の携帯忘れによるのみ忘れをしない」、「時間的制約がない」などが検出されたことから、服薬に対する意識が高い患者や薬を受け取りに行くための時間的余裕がある患者では良好なアドヒアランスが得られ易い傾向がみられた。また、「罹病期間が 1 年以上」が検出された背景としては、罹病期間が長くなるほど服薬が習慣化され易いことなどが推察される。一方、MMAS-4 スコア低値、すなわちアドヒアランス良好に関連する因子を同様に検討したところ、「薬の携帯忘れによるのみ忘れをしない」、「時間的制約がない」など過去 7 日間及び過去 30 日間のアドヒアランス良好に関連する因子と同様の因子が検出されると同時に、「食事を抜かない」といった生活習慣に関連する因子も検出された。このことは、逆に不規則な食事習慣や服薬に対する意識の低さ、忙しいライフスタイルがアドヒアランス不良につながることを示唆するものと考えられる。また、「服薬補助のシステムを利用されていますか? “知らない”」がアドヒアランス良好と関連を示しており、服薬補助システムに頼らなくとも自律的に服薬が管理できている可能性も示唆された。

過去に米国で実施された研究によると、45 歳未満の比較的若年者では経口糖尿病薬の服薬アドヒアランスが低いことが確認されている。¹⁹⁾ 本研究では、アドヒアランス良好又は不良に関する因子として年齢は検出されなかったが、サブグループ解析の

結果、20歳以上65歳未満の患者のDPP-4 (BID) 及びBG (BID) ではDPP-4 (QD) に比べてアドヒアランス良好率が低下、若しくは低下する傾向にあることが示された。このことから、65歳未満の非高齢者では、服薬頻度が重要なアドヒアランス関連因子になり得ることが示唆された。このことから、若年者に対してはより手厚い服薬指導を行うことや、BIDの薬剤を服薬している患者に対し希望に合わせる形でQD若しくはQWの薬剤への変更を提案することも長期的な服薬管理の観点からアドヒアランスの更なる向上に有効である可能性があり、今後検証の余地があると考ええる。

経口糖尿病薬の希望する服薬頻度は、全体ではQDが56.7%で主要な部分を占めており、QW (33.1%) よりも高かった。この結果については、DPP-4 (QD) を服用中の患者はQDを希望する割合が61.5%と高かったこと、他の治療レジメンに比べDPP-4 (QD) の症例数が多く、分布に偏りがあった (5:1:1) ことに起因したと考える。一方、DPP-4 (BID) 及びBG (BID) では、BIDを希望する患者は1-2割弱に留まっているのに対し、QW及びQDを希望する患者はそれぞれ約4割であり、服用回数が最多であるBIDを好まない傾向が示された。先行する患者選好度調査では、約3割の患者がQWを好むとされており、本試験の結果と一致している。²⁰⁾ 特に、BIDで服用中の患者では、希望通りの服薬頻度で治療を受けていないことが明らかになった。ただし、本研究は経口糖尿病薬を単剤で使用中の患者を対象にしており、併用経口糖尿病薬のある患者では異なった結果になる可能性も考えられる。

本研究では調査対象をDPP-4 (QD)、DPP-4 (BID)、又はBG (BID) を単剤服用中の患者に限定しており、さらに都市・地方での地域差までは調整できていない (本試験の対象患者の組入が困難であったことから、県レベルでの均一性が保てなかった) ことから、今回の結果をそのまま日本の糖尿病患者集団全体へ一般化するのには難しいと考えられる。また、自発的に薬局を訪れ、調査に参加することに同意する患者を対象にしていることから、参加者の選択バイアスが存在する可能性も否定できない。前述の通り、本研究は患者の自己報告に基づいた調査であり、報告バイアスや思い出しバイアスの

存在も考慮する必要がある。さらに、臨床検査値の収集は行っていないため、2型糖尿病の病態を反映する検査値やアドヒアランスに影響を及ぼす可能性のある臨床上の変数を調整できない。以上から、結果の解釈には一定の限界があると考えられる。

結 論

DPP-4 阻害薬又はBGを単剤服用中の2型糖尿病患者では、服薬頻度にかかわらず高い服薬アドヒアランスが示された。過去7日間のアドヒアランス良好に関連する因子としては、「罹病期間が1年以上」、「薬をのまないと病気がひどくなると考える」、「薬の携帯忘れによるのみ忘れをしない」、「時間的制約がない」などが検出され、罹病期間、病識・薬識、服薬に対するモチベーション、ライフスタイルなどが服薬アドヒアランスに影響を及ぼすことが示唆された。多変量線形回帰分析で年齢は関連因子として選択されなかったものの事後に実施したサブグループ解析の結果、65歳未満の非高齢糖尿病患者では、DPP-4 (QD) と比較して、BG (BID) でアドヒアランス良好率が有意に低く、DPP-4 (BID) でも低い傾向が認められた。また背景因子の集計により、希望する服薬頻度ではQW又はQDを選択した患者が8割以上を占め、特にBIDレジメンの患者では服用中のレジメンとの乖離が認められた。本研究には一定の限界があるものの、大規模な薬局調査により日本人2型糖尿病患者の服薬行動の一端が明らかになった。

謝辞 MSD株式会社との契約の下、本研究の薬局でのアンケート調査を実施して頂いた株式会社医療情報総合研究所 (JMIRI) の林 裕之氏、来栖隆雄氏、小林史記氏、JMIRIとの契約で本試験の統計解析を実施頂いた株式会社アスクレップの篠原正彦氏、碓井英司氏、及び本論文の作成を手伝って頂いた株式会社サン・フレアの馬郡慎平氏に心より感謝いたします。

利益相反 本試験はMSD株式会社により資金提供された。MSD株式会社は試験デザイン、データ解析、結果の解釈、論文執筆、及び公表論文の投稿を決定した。林 あい (研究実施時: MSD株式会社の社員、現在: AstraZeneca 株式会社の社

員). 久保武一, 奥山ことば, 鵜田 滋 (MSD 株式会社の社員). 亀井美和子 (MSD 株式会社から講演料・原稿料・その他の報酬の供与).

REFERENCES

- 1) The Japanese Diabetes Society, “The Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016,” Nankodo, Co. Ltd., Tokyo, 2016.
- 2) International Diabetes Federation, “IDF Diabetes Atlas,” 8th ed., International Diabetes Federation, Brussels, 2017: <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>, cited 8 May, 2018.
- 3) Kitamura M., *JIBI INKOKA TEMBO*, **55**, 469–472 (2012).
- 4) Akiyama S., Kayama S., Okabe Y., Watanabe F., Kamei M., Kasahara M., Shinohara K., *Jpn. J. Pharm. Diabetes*, **3**, 180–185 (2014).
- 5) Rozenfeld Y., Hunt J. S., Plauschinat C., Wong K. S., *Am. J. Manag. Care*, **14**, 71–75 (2008).
- 6) Farmer A. J., Rodgers L. R., Lonergan M., Shields B., Weedon M. N., Donnelly L., Holman R. R., Pearson E. R., Hattersley A. T., *Diabetes Care*, **39**, 258–263 (2016).
- 7) Pladevall M., Williams L. K., Potts L. A., Divine G., Xi H., Lafata J. E., *Diabetes Care*, **27**, 2800–2805 (2004).
- 8) Ho P. M., Rumsfeld J. S., Masoudi F. A., McClure D. L., Plomondon M. E., Steiner J. F., Magid D. J., *Arch. Intern. Med.*, **166**, 1836–1841 (2006).
- 9) Cramer J. A., Benedict Á., Muszbek N., Keskinaslan A., Khan Z. M., *Int. J. Clin. Pract.*, **62**, 76–87 (2008).
- 10) Hori T., *J. New Rem. & Clin.*, **59**, 254–259 (2010).
- 11) Paes A. H. P., Bakker A., Soe-Agnie C. J., *Diabetes Care*, **20**, 1512–1517 (1997).
- 12) Curkendall S. M., Thomas N, Bell K. F., Juneau P. L., Weiss A. J., *Curr. Med. Res. Opin.*, **29**, 1275–1286 (2013).
- 13) Morisky D. E., DiMatteo M. R., *J. Clin. Epidemiol.*, **64**, 262–263 (2011).
- 14) Kurtyka K., Nishikino R., Ito C., Brodovicz K., Chen Y., Tunceli K., *J. Diabetes Investig.*, **7**, 737–743 (2016).
- 15) Coleman C. I., Limone B., Sobieraj D. M., Lee S., Roberts M. S., Kaur R., Alam T., *J. Manag. Care Pharm.*, **18**, 527–539 (2012).
- 16) Srivastava K., Arora A., Kataria A., Cappelleri J. C., Sadosky A., Peterson A. M., *Patient Prefer. Adherence*, **7**, 419–434 (2013).
- 17) García-Pérez L. E., Alvarez M., Dilla T., Gil-Guillén V., Orozco-Beltrán D., *Diabetes Ther.*, **4**, 175–194 (2013).
- 18) Krapek K., King K., Warren S. S., George K. G., Caputo D. A., Mihelich K., Holst E. M., Nichol M. B., Shi S. G., Livengood K. B., Walden S., Lubowski T. J., *Ann. Pharmacother.*, **38**, 1357–1362 (2004).
- 19) Tunceli K., Zhao C., Davies M. J., Brodovicz K. G., Alexander C. M., Iglay K., Radican L., *Patient Prefer. Adherence*, **9**, 191–197 (2015).
- 20) Sen R., Shields A. L., Atsuda K., *J. Health Econ. Outcomes Res.*, **4**, 55–66 (2016).