

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07238

研究課題名(和文)高齢者における糖尿病治療薬配合剤の服薬アドヒアランスへの影響とその効果

研究課題名(英文)The efficacy and impact of antidiabetic fixed-dose combination on medication adherence in the elderly

研究代表者

今任 拓也 (Imatoh, Takuya)

福岡大学・薬学部・講師

研究者番号：20368989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：2015年4月から2020年3月までの医科・調剤・DPCレセプトを用い、福岡県下の75歳以上の後期高齢者を対象に最も処方数が多かったエクメットが処方されていた者とその単剤(メトホルミンおよびビルダグリブチン)が併用処方されていた者の服薬アドヒアランス、予後さらに予後に係る医療費について比較検討を行った。

服薬遵守は配合剤群の方が有意に良好であった。予後では、配合剤群では統計学的有意差は認められなかったものの、虚血性心疾患による入院は少なくなっていた。一方、重症低血糖はわずかに多くなっていた。さらに、医療費については虚血性心疾患に係る医療費は有意に少なくなっていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病患者では、自覚症状が乏しいにも関わらず長期にわたる内服治療を継続する必要があり、服薬遵守をいかに維持するかが重要であると考えられ、本研究結果から服薬遵守の観点において、糖尿病治療薬配合剤の使用は有用である可能性が示唆された。また、予後への大きな影響は認められなかったものの、糖尿病治療薬配合剤を処方されていた者の虚血性心疾患に係る医療費が少なかったことから、医療経済学的にも配合剤の使用は大きな影響がある可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We conducted retrospective claims database analysis to determine the impact of antidiabetic fixed combination on medication adherence, macrovascular disease prognosis and the medical expenditure in the late-stage elderly (aged over 75) using health insurance claims from April 2015 to March 30, 2020.

As a result, compared with concomitant medication group, the medication adherence was significantly better in the fixed combination group. Although there were not statistical significance, in the fixed combination group, the hazard ratio of hospitalization for ischemic heart disease was lower, and the hazard ratio of severe hypoglycemia was slightly higher. In addition, average of total cost in the treatment of ischemic heart disease in the fixed combination group was significantly lower than those in concomitant medication group.

研究分野：疫学

キーワード：薬剤疫学 高齢者糖尿病 服薬アドヒアランス

1. 研究開始当初の背景

国民健康・栄養調査によると、糖尿病が強く疑われる人は、1997年には、690万人だったのに対し、2016年にはおよそ1000万人と年々増加しており、その中でも特に70歳以上の割合が最も高くなっている。また、2019年の同調査においてもこれまでと同様の結果が報告されている。高齢者糖尿病における不十分な血糖コントロールは、糖尿病性合併症のリスクを高める一方で、厳格な血糖コントロールは低血糖のリスクを高める。そのため、低血糖を来さずに適切に血糖を管理することが重要である。一方、高齢者は複数の疾患に罹患していることが多く、近年では服用薬剤数の増加（ポリファーマシー）も重要な公衆衛生的課題となっている。

配合剤は作用機序の異なる複数の成分を治療上基準となる一定量で1つの製剤に組み合わせた薬剤である。その利点として、処方薬数の減少による服薬アドヒアランスの向上および心理的負担の軽減から、糖尿病治療では、良好な血糖コントロールが可能となり、糖尿病性合併症の減少も期待される。また、薬価はそれぞれの薬剤単独よりも低く設定されており、医療費の増加抑制にもつながると考えられ、特に多剤併用している高齢者では配合剤の有用性は大きいと考える。一方で、欠点として、配合剤は患者個人の症状に則した微妙な用量調節ができないこと、糖尿病治療薬のdipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) 阻害薬とSodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬の配合剤では、国内臨床試験において、頻尿、血中ケトン体増加をはじめとする副作用が対象者の15.7%で認められ、メトホルミンを含む配合剤では、腎機能を評価する必要があるなど、特に高齢者では、その有効性と安全性の観点からその有用性を総合的に評価する必要があると考えられるが、我が国における知見は乏しく、積極的使用に応えられる状況にないと考ええる。

2. 研究の目的

本研究は、後期高齢者の医療費支払明細書（レセプト）データおよび生化学検査値を含む医療情報データベースなどのリアルワールドデータベースを用いて、糖尿病治療薬の配合剤が服薬アドヒアランス、さらに大血管障害（虚血性心疾患、脳卒中）および重症低血糖の発生に与える影響を明らかにし、単剤併用群および配合剤処方群の大血管障害および低血糖に係る医療費を比較することで、高齢者糖尿病における配合剤の有用性を総合的に評価することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) データソース

福岡県下の後期高齢者の医科・調剤・診断群分類別包括評価（DPC）レセプトデータを用いた。調査期間は、2015年4月1日から2020年3月31日までとした。対象者は、糖尿病治療薬を服用している後期高齢者のうち、糖尿病治療薬の中でもっとも処方数の多かったメトホルミン、ビルダグリプチンおよびその配合剤であるエクメットを処方されている者を対象とした（表1）。メトホルミンおよびビルダグリプチンをそれぞれ単剤として併用処方されている者を単剤併用群、エクメットが処方されている者を配合剤群とした。配合剤と単剤併用の両方が処方されていた者は最初に処方された薬剤群に分類した。ただし、エクメット、メトホルミンおよびビルダグリプチンの3剤が同日に処方されていた4名は除外した。起点日は、エクメットもしくはメトホルミン、ビルダグリプチンの処方が開始された日とした。

表1 調査期間内の糖尿病治療薬別の処方者数

糖尿病治療薬 <配合剤>	処方者数	糖尿病治療薬 <単剤>	処方者数
エクメット	17,012	シタグリプチン	91,118
イニシンク	5,504	メトホルミン	65,562
グルベス	5,133	グリメピリド	53,048
カナリア	3,789	リナグリプチン	39,684
スージャヌ	3,172	ボグリボース	28,480
トラディアンス	2,858	テネリグリプチン	27,052
リオベル	2,040	ビルダグリプチン	25,153
メトアナ	792	アログリプチン	13,939
メタクト	412	ピオグリタゾン	12,796
ソニアス	113	ミチグリニド	10,059
		エンパグリフロジン	8,082
		イブラグリフロジン	5,427
		アナグリプチン	4,210
		カナグリフロジン	4,156

(2) 服薬アドヒアランスの算出

単剤併用群および配合剤群の起点日から 180 日間の服薬アドヒアランスを比較した。服薬アドヒアランスの指標には、Proportion of Days Covered (PDC)を用いた。また、PDC<0.8 を服薬アドヒアランス不良とした。

(3) 大血管障害および重症低血糖への影響

研究デザインは図 1 に示した。アウトカムは、重症低血糖 (50%または 70%ブドウ糖注射剤およびグルカゴン注射剤の処方かつ低血糖 (ICD-10 コード: E162, E161, E160, E140, E110, E100 または E15]の主病名の付与)、虚血性心疾患 (ICD10 コード: I21, I22, I24, I20, I25) および脳卒中 (ICD10 コード: I60, I61, I62, I63) による入院とした。また、最初に処方された対象薬剤の最終終了日を追跡終了日とし、打ち切り日は、処方終了日、イベント (重症低血糖、虚血性心疾患および脳卒中での入院) の発生とした。アウトカムは、初発のみを対象とした。

大血管障害および重症低血糖への影響は、コックス比例ハザードモデルを用い、ハザード比を算出した。ベースライン期間を起点日前 1 年間とし、交絡因子は、起点日時点の年齢 (連続変数)、性別 (男性および女性)、ベースライン期間の糖尿病治療薬および併存疾患の有無とした。虚血性心疾患および脳卒中での入院については、ベースライン期間に既往がある者は除外した。また、エクメットには、メトホルミンの用量の異なる 2 種類の薬剤が市販されているため、配合剤群の初回処方薬がエクメット LD (メトホルミン 250mg)、エクメット HD (メトホルミン 500mg) に分けた解析も実施した。

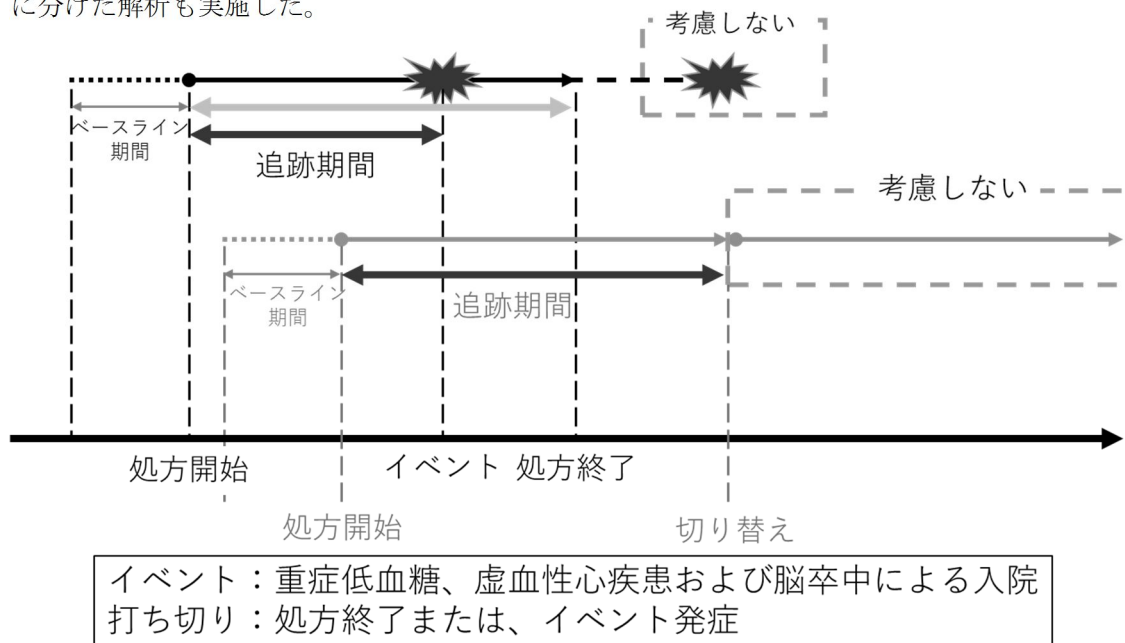


図 1 研究デザイン

(4) 医療費の算出

虚血性心疾患および脳卒中が主病名および最資源病名となるレセプトを抽出し、それぞれの起点日から 180 日間のレセプトの合計点数を集計し、医療費を算出した。

統計解析には、R for Windows ver.4.20 を用いた。

4. 研究成果

起点日時点で 75 歳以上の後期高齢者のうち、配合剤群は 14,401 名、その単剤であるメトホルミンおよびビルダグリブチンが同日に処方されていた単剤併用群は 5,672 名であった。まず、配合剤群と単剤併用群の基本属性について比較した (表 2)。単剤併用群と比べて、配合剤群では、起点日前の糖尿病治療薬が処方されている者の割合が低くなっていた。一方、それ以外の基本属性については大きな違いは認められなかった。次に、配合剤群とその単剤併用群の処方開始から 180 日間の服薬アドヒアランスを比較した (表 3)。配合剤群の PDC の平均値は、単剤併用群に比べて、有意に高くなっていた (0.83 vs. 0.73, $p<0.001$)。また、服薬アドヒアランス不良者 (PDC<0.8) の割合は、配合剤群で 25.9%に対し、単剤併用群は、39.5%と有意に高くなっていた ($p<0.001$)。

次に、配合剤による大血管障害への影響について検討した (表 4)。単剤併用群の虚血性心疾患および脳卒中による入院の罹患率は、それぞれ、19.59 および 9.49 であった。一方、配合剤群は 12.44、6.83 であった。虚血性心疾患による入院におけるハザード比は、単剤併用群に比べて、配合剤群では、交絡因子で補正すると 0.82 と低くなっていたが、計学的有意差は認められなかった。また、脳卒中による入院では、0.93 とほとんど影響は認められなかった。重症低血

糖では、補正ハザード比は 1.35 と高くなっていましたが、こちらも統計学的有意差は認められなかった。さらにデータは示していないが、エクメットをエクメット LD およびエクメット HD に分け、サブ解析を行った。その結果、虚血性心疾患による入院では、単剤併用群に比べて、エクメット LD は、24%有意な減少が認められた(HR:0.76 95%CI [0.58-0.99])。また、脳卒中による入院では、エクメット LD 群において、14%の罹患率の低下が認められたものの、統計学的有意差は認められなかった(HR:0.86 95%CI [0.60-1.25])。一方、重症低血糖については、メトホルミンの用量が多いエクメット HD 群のハザード比は、単剤併用群に比べて、およそ 1.6 倍高かった。しかしながら、統計学的有意差は認められなかった(HR:1.57 95%CI [0.62-4.00])。

最後に我々は、対象とした大血管障害が主病名および最資源病名となるレセプトを抽出し、起日点日から 180 日間の医療費を比較した(表 5)。配合剤群の虚血性心疾患に係る医療費の平均値は、326,226.9 円、脳卒中に係る医療費は、527,972.6 円だったのに対し、単剤併用群では、それぞれ 446,680.5 円および 638,789.6 円であり、配合剤群の方が医療費は低くなっていた。

表 2. 対象者の基本属性

基本属性	配合剤群	単剤併用群
人数	14,401	5,672
年齢、平均値(標準偏差)	79.6 (4.37)	80.0 (4.52)
性別 男性、人数 (%)	7,158 (49.70)	2,822 (49.75)
女性、人数 (%)	7,244 (50.30)	2,850 (50.25)
起点日以前の糖尿病治療薬あり、人数 (%)	6,360 (44.2)	3,616 (63.8)

表 3. 服薬アドヒアランスの比較

	配合剤群		単剤併用群		p 値
PDC、平均 (標準偏差)	0.83	(0.24)	0.73	(0.31)	p<0.001
服薬アドヒアランス不良 (PDC<0.8) 人数 (%)	3737	(25.9)	2242	(39.5)	p<0.001

表 4. 大血管障害 (虚血性心疾患および脳卒中) および重症低血糖発症におけるハザード比の比較

アウトカム	グループ	人数	追跡期間 (人年)	罹患率 (×1000 人年)	補正ハザード比	95%信頼区間
虚血性心疾患入院	単剤併用群	117	5972.27	19.59	1.00	(reference)
	配合剤群	199	15997.42	12.44	0.82	(0.65-1.03)
脳卒中入院	単剤併用群	58	6111.96	9.49	1.00	(reference)
	配合剤群	111	16253.38	6.83	0.93	(0.67-1.28)
重症低血糖	単剤併用群	8	6234.38	1.28	1.00	(reference)
	配合剤群	21	16465.79	1.28	1.35	(0.65-3.07)

表 5. 大血管障害に係る医療費の比較

	配合剤群	単剤併用群	p 値
虚血性心疾患医療費 (円)、平均値 (標準偏差)	326,226.9 (658,004.6)	446,680.5 (831,010.3)	p<0.001
中央値	119,495	139,950	
最小値-最大値	740-6,613,656	2,500-7,044,996	

脳卒中医療費（円）、 平均値（標準偏差）	527,972.6 (1,362,545)	638,789.6 (1,504,145)	p=0.169
中央値	63,115	95,800	
最小値-最大値	1150-8,493,275	730-8,601,672	

（考察）

本研究は、福岡県下の後期高齢者広域連合の75歳以上の被保険者の2015年4月から2020年3月までの医科・調剤・DPCレセプトを用い、糖尿病治療薬配合剤のうち、最も処方数が多かったエクメットが処方されていた者とその単剤（メトホルミンおよびビルダグリプチン）が併用処方されていた者を対象に、糖尿病治療薬配合剤の服薬アドヒアランス、予後および予後に係る医療費について検討を行った。まず、服薬アドヒアランスは、配合剤群の方が有意に良好であった。一方、大血管障害（虚血性心疾患および脳卒中）による入院と重症低血糖の発症への影響については、虚血性心疾患による入院は、配合剤群で低い傾向にあったが、脳卒中による入院では、ほとんど影響は認められなかった。また、重症低血糖は、配合剤群でわずかながら高くなっていった。しかしながら、全てにおいて、統計学的有意差は認められなかった。さらに我々は、配合剤群をエクメットHD群とエクメットLD群に分けたサブ解析を実施した。その結果、エクメットLD群の虚血性心疾患による入院の罹患率は、有意に24%低下していた。また、脳卒中による入院では、統計学的有意差は認められなかったが、同様の傾向が認められた。一方、重症低血糖のハザード比は、エクメットHD群で1.5倍程度高くなっていった。虚血性心疾患および脳卒中による入院において、メトホルミンの用量の少ないエクメットLD群で、リスクが低くなった理由の一つとして、エクメットLD群の患者は、比較的病状が安定している者が多かった可能性が考えられる。また、重症低血糖については、ビルダグリプチンは低血糖を起こしにくいことが報告されており、低血糖の発症はメトホルミンの用量に依存していることが考えられ、メトホルミンの用量の多いエクメットHD群で高い傾向が認められたのではないかと推測される。さらに予後に係る医療費を比較したところ、配合剤群では、虚血性心疾患に係る医療費は有意に少なく、配合剤の使用は医療経済的に影響がある可能性が示唆された。

しかしながら、考えられるいくつかの限界が存在する。1つ目は、治療方法および患者の症状は、時間とともに変化するため、治療経過まで詳細に捉えられていないことが考えられる。これらを明らかにするには、当初予定していたヘモグロビンA1cなどの生化学検査値を用いた継続的な詳細な調査が必要であると考えられる。2つ目は、我々は、後期高齢者広域連合の被保険者のみを対象としたため、対象者のそれ以前の情報が得られていない。3つ目として、エクメットには、メトホルミンの配合量が異なるエクメットHDとエクメットLDの2種類があり、サブ解析を実施したが、単剤併用群については、処方期間中に投与量が変更になる可能性などが考えられ、詳細に配合剤群と処方量をマッチさせた解析が実施できていない。また、虚血性心疾患による入院およびそれに係る医療費が配合剤群で少なかったことは、エクメットは、原則として、既にビルダグリプチン50mg1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg1日2回を併用し、状態が安定している場合に使用を検討することとされており、配合剤群の者は、比較的症状が安定している人が多かったのかもしれない。これについては、配合剤と単剤併用を切り替えた者のみを対象として、切り替え前後で比較することが必要である。

本研究では、予後には大きな影響は認められなかったが、服薬アドヒアランスの指標として用いたPDCを比較すると、配合剤群の方が有意に服薬アドヒアランスは高いことが示唆された。英国における経口血糖降下薬を1~3剤服用している2型糖尿病患者33,849名を対象とした調査では、1年間の観察期間中に服薬遵守が不良な群ではHbA1cの改善が-0.49~0.69%であったのに対し、服薬遵守が良好な群では-0.90~1.14%であり、服薬遵守が良いほど血糖管理が良好であると報告している（Gordon et al. BMJ Open Diabetes Res Care.2018）。2型糖尿病患者では、自覚症状が乏しいにも関わらず、長期にわたる内服治療を継続する必要があるため、服薬遵守をいかに維持するかが重要であると考えられ、本研究結果からも服薬遵守の観点において、糖尿病治療薬配合剤の使用は有用であると考えられる。また、本研究では、配合剤群では、重症低血糖の罹患率が高い傾向が認められた。特にメトホルミンが高用量のエクメットHDでは、1.5倍高くなっていった。高齢糖尿病患者において、入院を必要とするような重症低血糖の頻度が高いほど、認知症発症のリスクが高くなる可能性が報告されている（Whitmer RA et al. JAMA. 2009）。よって、高齢者において、低血糖を発症させないことは健康寿命の延伸においても極めて重要であると考えられる。配合剤を処方する際には、低血糖の発症に注意する必要があるかもしれない。しかしながら、上記限界点を含め、本研究結果から糖尿病治療薬配合剤の有用性を明らかにしたとは言い難い。そのため、今後、追跡期間および対象者数を追加し、継続的な生化学的検査値などが利用可能なデータベースを用いたさらなる調査を実施し、我が国におけるさらなるエビデンスの構築が必要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	馬場園 明 (Babazono Akira) (90228685)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	中島 直樹 (Nakashima Naoki) (60325529)	九州大学・大学病院・教授 (17102)	
研究分担者	西 巧 (Nishi Takumi) (20760739)	福岡県保健環境研究所・その他部局等・主任技師 (87107)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関