

表 題 生活習慣病に対して内服加療中の患者の中で、治療目的の原疾患やその使用薬への認識が欠如している患者の特徴の検討

論文の区分 博士課程

著 者 名 今井 健二郎

担当指導教員氏名 原 一雄 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科  
地域医療学系  
総合医学  
内科系総合医学

2019年1月10日申請の学位論文

# 目次

	頁
I. はじめに	3
1. 背景	
2. 目的	
II. 研究の方法・結果	
1. 検討① 「米国成人の生活習慣病内服加療中患者における、投薬治療対象の原疾患または使用薬についての認識の欠如に関する研究」	6
1-1. 脂質異常症とスタチン使用者における検討	6
1-2. その他の疾患における検討	35
2. 検討② 「日本の成人スタチン使用者における、自身の高コレステロール血症または使用薬についての認識の欠如に関する研究」	41
III. 考察	47
1. 研究の主な解釈	

2. 検討①の結果についての考察

3. 検討②の結果についての考察

IV. 結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 58

V. 引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 59

# I. はじめに

## 1. 背景

心血管疾患は、年間死亡数が世界中で 1,700 万人（2008 年）から 2,500 万人（2030 年）に増加すると予測<sup>1</sup>されており、継続的な取り組みが求められている疾患である。心血管疾患の予防には、脂質異常症、高血圧、糖尿病などのリスク因子のコントロールが重要であり、これらの治療には、食事療法や運動療法、禁煙などの生活習慣の改善を行うことが前提であるが、その上で必要な患者には薬物療法が有効である<sup>2,3</sup>。

例えば脂質異常症の治療においては、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）には低密度リポタンパク質（low-density lipoprotein: LDL）コレステロール値の降下効果<sup>4,5</sup>があり、冠動脈疾患や脳卒中などによる死亡を減少させることが多くの研究で実証<sup>6-9</sup>されており、スタチンは他の脂質異常症治療薬より効果的<sup>10</sup>である。そのため、日本と米国<sup>2,11</sup>においては脂質異常症の第一選択薬としてスタチンが推奨されている。従来、脂質異常症の治療は、リスクの程度に応じて脂質管理の目標値を設定する Treat to Target アプローチで治療を行っていたが、米国においては、動脈硬化性心血管疾患（Atherosclerotic Cardiovascular Disease: ASCVD）リスクの高い患者に対して、一旦スタチンを飲み始めると LDL

コレステロール値を測定しなくてよいため（あるいは高コレステロール血症であることやスタチンを使用していることを忘れてもよいため）飲み続けるよう指導する、かなり思い切った Fire and Forget（もともとは軍事用語で、ミサイル自体が標的を自動追尾するため、ミサイルを一旦発射すれば、その後に照準を調整する必要がないことを指している）アプローチ<sup>12</sup>が提唱されている。このアプローチに対し、スイスの研究では、脂質異常症リスクがあると自己認識した人々の方が一般の人々より食事摂取が健康的であったことが報告されており<sup>13</sup>、自身の生活習慣関連疾患リスクを認識させることは、治療戦略の重要な側面であると考えられる。このような状況において、実際の臨床現場では、内服治療を受けているにも関わらず自身の目的疾患や服用している薬の種類を認識していない患者が一定数存在しているが、こうした認識の欠如した患者の詳細を明確に示した報告は存在せず、認識が欠如していることが健康に悪影響を与えるか否かは不明である。

## 2. 目的

本研究では、米国国民健康・栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES）のデータを詳細に解析し、その上で、国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科の外来患者データと比較することで、

これらの患者の実態と、日本と米国との比較およびその特徴について調査した。

まず、検討①として、NHANES データを用いて、米国のスタチン使用者における、自身の治療目的である高コレステロール血症またはスタチン使用についての認識の状況を検討した。その結果が、スタチン使用者のみの特徴であるかを検討するため、経口血糖降下薬使用患者、降圧薬使用患者においても同様の調査を行った。次に検討②として、国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌科の外来通院者を対象として調査を行い、検討①の米国における結果と比較した。

## II. 研究の方法・結果

### 1. 検討①

「米国成人の生活習慣病内服加療中患者における、投薬治療対象の原疾患または使用薬についての認識の欠如に関する研究」

#### 1-1. 脂質異常症とスタチン使用者における検討

##### 【方法】

##### 対象者

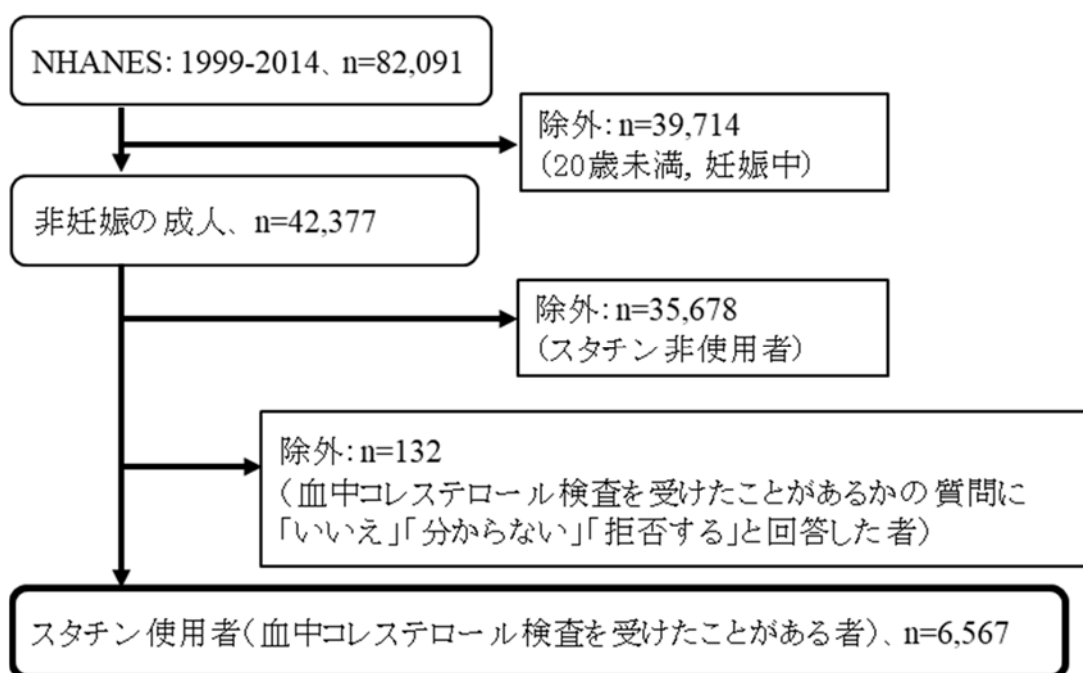
1999～2014年のNHANESデータを使用して、反復横断研究を実施した<sup>14</sup>。NHANESは米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）の機関である米国国立健康統計センター（National Center for Health Statistics : NCHS）において実施されている調査であり、患者全員から書面によるインフォームドコンセントを取得し、CDCのNCHS研究倫理審査委員会からNHANESプロトコルに対する承認を得ている<sup>15</sup>。この調査では、施設に入所していない米国市民を代表する標本が得られる層化多段確率抽出法が使用された。データ収集は回答者の自宅または移動検査センター（Mobile Examination Center : MEC、検診車のようなもの）で実施され、質問に対する回答は面接者が

コンピュータを用いて構造化された質問を順次行う方式 (Computer-Assisted Personal Interviewing : CAPI) で収集された。

1999～2014年のNHANESに参加した成人の重み付けしていない回答率は、自宅では72.5%、MECでは68.9%であった<sup>16</sup>。本検討には、20歳以上の成人データのみを含め、スタチンは妊娠中禁忌であるため妊娠女性は本検討の分析から除外し (n=39,714)、非スタチン使用者も除外した (n=35,678)。本検討は、高コレステロール血症の認識状況の調査であるため、そもそも血中コレステロール検査を受けたことがあるかという質問に「いいえ」「分からない」と回答した者については高コレステロール血症を認識できない状況であると判断される。また、「拒否する」と回答した者は、実際にコレステロール高値であるか不明である。この両者について、その後の回答は性質が異なると考え本検討からは除外した (n=132)。その結果、本検討におけるスタチン使用者の最終対象者数は6,567例となった (Figure 1-1)。



Figure 1-1. 本検討の対象者（スタチン使用者）のフローチャート



## スタチン使用

NHANES において、自宅での面接では、面接者が調査参加者に、前の月に処方薬を服用したか質問した<sup>17</sup>。回答が「はい」の場合は、参加者に薬剤容器をすべて面接者に提示するよう指示した。面接者が薬剤名と処方薬データベース (Lexicon Plus) との自動マッチングを実施し、処方薬の把握を行った。容器を所持していない場合は、口頭で薬剤名を回答させた。対象期間内(1999～2014年)で NHANES 回答者に処方されたスタチン成分は 8 種類であることが特定された

(ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン)。これらのスタチンを使用している者を本検討対象とした。

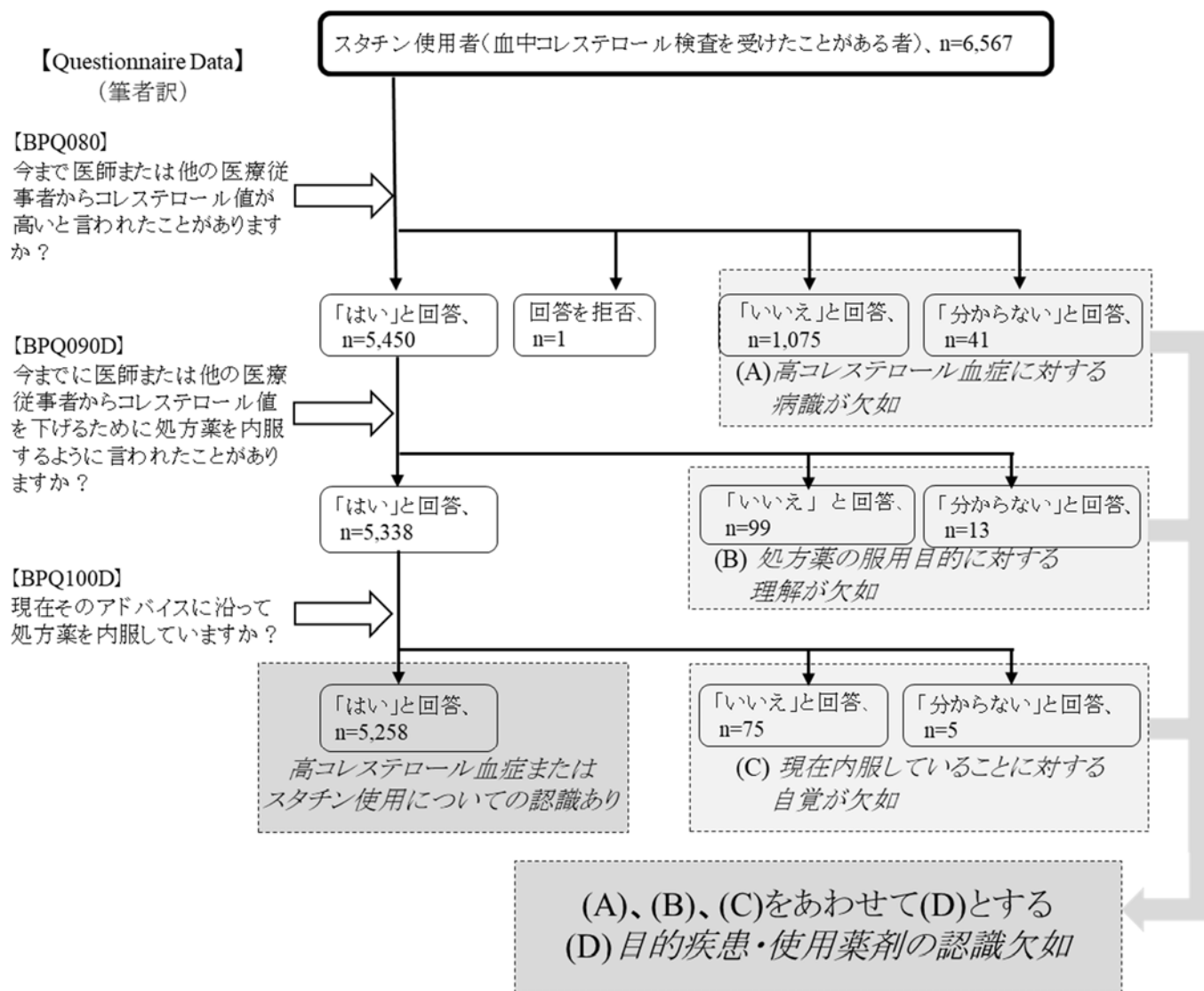
### 患者自身の高コレステロール血症またはスタチン使用における目的疾患・使用薬剤の認識欠如

高コレステロール血症またはスタチン使用についての認識についての分類のフローを Figure 1-2 に示す。NHANES では、面接者から参加者に、過去に医師または他の医療従事者に血中コレステロール値が高いと言われたことがあるか質問した。「はい」と回答した者には、医師または他の医療従事者にコレステロール値を下げるために処方薬を服用するよう指示されたか質問した。再度「はい」と回答した者には、この助言に従って処方薬を服用しているか質問した<sup>18</sup>。過去に医師または他の医療従事者に血中コレステロール値が高いと言われたことがあるかという質問に対し「いいえ」または「分からない」と回答している場合 (n=1, 116)、スタチン使用者は自身の高コレステロール血症に対する病識が欠如している (A) と判断した。医師または他の医療従事者がコレステロール値を下げるために処方薬を服用するよう指示したかという質問に「いいえ」または

「分からない」と回答しているスタチン使用者 (n=112) は、処方薬の服用目的に対する理解が欠如している (B) と判断した。高コレステロール血症について注意を受けたが、それに対して処方薬を服用しているかという質問に「いいえ」または「分からない」と回答しているスタチン使用者 (n=80) は、現在内服していることに対する自覚が欠如している (C) と判断した。

高コレステロール血症またはスタチン使用における目的疾患・使用薬剤の認識欠如 (D) は、(A) スタチン使用者は自身の高コレステロール血症に対する病識が欠如している、または (B) 処方薬の服用目的に対する理解が欠如している、または (C) 現在内服していることに対する自覚が欠如している、のいずれかについて欠如している者と定義した (n=1,308)。

Figure 1-2. 本検討対象者への質問と回答の分類フローチャート



## 変量

年齢、性別、人種、民族、学歴、総コレステロール値、LDL コレステロール値、Body Mass Index (BMI)、1 世帯当たりの人数、経済状態、健康保険、定期的に

処方を受ける医療機関、処方薬数、カロリー摂取量、脂肪摂取量、喫煙状態、高血圧・糖尿病・冠動脈疾患・脳卒中の診断の変数に基づいてデータを抽出した。

年齢については対象者を 20～40 歳、41～60 歳、61～75 歳、および 75 歳超の 4 つの年齢群にカテゴリー分類した。人種と民族は、非ヒスパニック系白人、非ヒスパニック系黒人、メキシコ系アメリカ人、その他（他のヒスパニック系および多民族系を含む）に分類した。学歴は、高等教育機関進学者、高校卒業または高校程度修了認定証取得者、および高校卒業未満にカテゴリー分類した。早朝絶食状態でのトリグリセリド値が $\leq 400\text{mg/dL}$ であった参加者の LDL コレステロール値の計算には、Friedewald 式<sup>19</sup>（総コレステロール値－HDL コレステロール値－トリグリセリド値/5）を使用した。1 世帯当たりの人数を 1 人、2 人、3 人以上の 3 群にカテゴリー分類した。経済状態は世帯収入と貧困ラインの比（収入-貧困比 [IPR]）で決定し、4 以上、2～4 未満、1～2 未満、および 1 未満の 4 カテゴリーに分割した。ヘルスケアを定期的に受ける場所は、クリニックまたはヘルスセンター、医院または保健維持組織、他の場所（病院救急救命室を含む）、および「なし」に分類した。処方薬数を 1 剤、2～4 剤、および 5 剤以上の 3 群にカテゴリー分類した。カロリーと脂肪の摂取量は、訓練を受けた面接者が、面接前日 24 時間の食事確認面接で完全な食事データを取得して確認したデータを使用した。糖尿病と高血圧、脳卒中は、これらの疾患の過去の診断に関する自己報

告情報に基づいて決定した。冠動脈疾患は、心筋梗塞または狭心症の過去の診断に関する自己報告情報に基づいて決定した。

## 統計解析

本検討における全ての統計解析で、複雑な調査デザインに対応できる Stata (バージョン 15.1、Stata Corp 社) を使用した。変数に基づき、解析ごとに適正な重み付けを使用した。これらの重みは、バイアスのない全米における推定値を推定するために、選定および非回答の不均等な確率を調整するためのものである。トレンド分析を実施するために、8 サイクルの NHANES データ (1999~2000 年から 2013~2014 年まで) を結合した。スタチン使用者の特性についての記述的統計を各重みカテゴリーと調査サイクルで別個に計算した。

主要評価項目変数を使用して、目的疾患・使用薬剤の認識欠如患者の比率および特性を推定した。連続変数には t 検定、カテゴリー変数には  $\chi^2$  検定を実施して、認識が欠如したスタチン使用者と一連のことを認識しているスタチン使用者を比較した。その後、多変量ロジスティック回帰分析を実施して、認識の欠如と関連する様々な危険因子のオッズ比を推定した。年齢、性別、人種および民族、学歴、1 世帯当たりの人数、経済状態、処方薬数、高血圧・糖尿病・冠動脈疾患・

脳卒中の診断を変数として含めた。本検討の解析における有意水準は全て 0.05 に設定した。

## 【結果】

1999～2014 年の NHANES 研究対象集団における本検討対象のスタチン使用者の割合は、10 年間の観察中に 7.4%から 19.3%へと 2 倍以上となった（全年度の平均は 13.8%）（Table 1）。スタチン使用者のうち 17%は、自身の目的疾患・使用薬剤の認識が欠如していた。スタチン使用者の比率とは対照的に、1999～2014 年における認識が欠如した対象者の割合には年次増加が認められなかった。

Table 1. 1999～2014年の調査対象者の特徴

	1999-2000	2001-2002	2003-2004	2005-2006	2007-2008	2009-2010	2011-2012	2013-2014	合計
非重み付け サンプル数 (例)	367	529	646	696	1072	1,141	993	1123	6,567
非妊娠成人中のスタチン 使用者の重み付け割合 (%)	7.4	9.1	11.0	13.3	15.2	16.3	17.0	19.3	13.8
年齢, 歳 (%)									
20-40	1.3	4.9	3.3	3.9	4.1	4.0	2.9	3.7	3.6
41-60	44.2	42.5	40.4	35.5	35.4	38.3	39.4	35.0	38.0
61-75	44.0	35.7	40.2	40.3	40.2	39.5	40.1	42.6	40.4



>75	10.5	16.9	16.2	20.3	20.2	18.2	17.6	18.8	18.0
男性 (%)	51.9	54.9	52.5	51.2	51.8	54.7	49.2	52.6	52.2
人種／民族 (%)									
非ヒスパニック系白人	83.9	86.3	83.5	80.4	80.4	78.1	75.3	77.8	79.7
非ヒスパニック系黒人	4.8	5.9	7.3	9.6	8.5	9.2	10.6	10.0	8.8
メキシコ系アメリカ人	2.0	2.1	3.0	2.7	3.9	4.9	3.0	4.0	3.4
その他	9.3	5.7	6.1	7.2	7.2	7.8	11.1	8.2	8.0
学歴 (%)									
高等教育機関	42.0	53.3	45.4	50.5	49.5	55.4	58.4	62.0	53.8
高校卒業または高校程度 修了認定証取得	31.5	27.2	33.6	30.9	29.8	24.0	22.1	22.0	26.6

<高校卒業	26.5	19.5	21.0	18.6	20.7	20.6	19.5	16.0	19.6
-------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

---

1世帯当たりの人数

(%)

1	17.3	18.9	21.5	22.0	16.8	18.8	17.0	18.5	18.7
2	55.1	49.0	51.6	49.6	52.7	49.7	48.3	50.1	50.4
≥3	27.6	32.1	26.9	28.4	30.5	31.5	34.7	31.4	30.9

---

経済状態 (%)

収入-貧困比： ≥4	34.0	48.8	36.2	37.0	40.2	42.4	42.1	38.7	40.1
収入-貧困比： 2-<4	37.4	24.1	33.2	34.0	28.8	30.5	26.3	29.8	30.0
収入-貧困比： 1-<2	18.9	20.2	22.4	22.0	21.9	18.5	17.8	20.3	20.2
収入-貧困比： <1	9.7	6.9	8.2	7.0	9.1	8.6	13.8	11.2	9.7

---

健康保険あり (%)	97.7	98.0	95.1	95.8	95.0	93.9	95.4	96.5	95.7
------------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

---

定期的に処方を受ける医

療機関の種類 (%)

クリニックまたはヘル  
スセンター

13.8	20.6	13.5	15.3	13.5	17.7	17.9	9.5	14.9
------	------	------	------	------	------	------	-----	------

医院または保健維持組  
織

79.7	75.9	79.8	79.6	82.6	78.7	77.2	87.0	80.7
------	------	------	------	------	------	------	------	------

その他

4.8	3.1	4.5	4.2	1.9	2.2	3.3	1.7	2.9
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

なし

1.7	0.4	2.1	0.9	2.0	1.3	1.6	1.8	1.5
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

---

処方薬数 (%)

1	7.2	8.5	7.3	6.6	7.0	7.0	8.0	5.9	7.1
---	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

2-4	50.3	43.2	41.2	45.2	42.4	46.1	42.2	41.6	43.5
≥5	42.5	48.2	51.5	48.2	50.6	46.9	49.8	52.5	49.4
<hr/>									
BMI, 平均値 (標準偏差)	29.2(4.6)	29.5(5.3)	29.7(5.3)	30.5(5.4)	30.4(6.3)	30.6(6.1)	29.9(5.5)	30.6(5.8)	30.2(5.7)
(kg/m <sup>2</sup> )									
<hr/>									
総コレステロール, 平均	201.8	196.1	191.1	183.2	177.1	178.0	180.6	174.4	182.4
値 (標準偏差)	(32.4)	(36.1)	(38.1)	(35.5)	(36.7)	(34.2)	(33.2)	(33.4)	(35.7)
(mg/dL)									
<hr/>									
LDL コレステロール, 平	119.4	113.1	100.2	96.8	95.8	98.8	100.7	95.1	100.1
均値 (標準偏差)	(31.0)	(26.4)	(26.8)	(29.4)	(30.0)	(27.4)	(27.6)	(24.7)	(28.3)
(mg/dL)									
<hr/>									

カロリー摂取量, 平均値	1830.6	1890.2	1959.2	1953.5	1900.0	2019.4	1930.6	1954.5	1940.2
(標準偏差) (kcal/d)	(620.5)	(748.9)	(774.7)	(679.5)	(809.0)	(841.7)	(657.8)	(738.9)	(744.1)

---

脂質摂取量, 平均値 (標準偏差) (g/d)	66.9(29.4)	70.8(34.0)	75.9(38.4)	76.9(32.8)	75.5(41.6)	78.1(42.5)	73.7(34.3)	79.5(39.7)	75.6(37.7)
-------------------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

---

高コレステロール血症ま

たはスタチン使用におけ

る目的疾患・使用薬剤の

認識欠如 (%)

	11.9	17.6	13.9	17.4	20.7	18.1	15.2	17.4	17.0
--	------	------	------	------	------	------	------	------	------

高コレステロール血症

に対する病識が欠如

	9.1	14.1	10.7	15.0	18.0	16.5	13.2	14.7	14.5
--	-----	------	------	------	------	------	------	------	------

処方薬の服用目的に対する理解が欠如	1.7	1.6	1.3	1.9	1.6	0.9	1.2	1.4	1.4
現在内服していることに対する自覚が欠如	1.1	1.9	1.9	0.5	1.1	0.7	0.8	1.3	1.1
高血圧症の既往 (%)	59.8	58.0	67.5	63.7	63.2	66.8	66.0	68.1	65.0
糖尿病の既往 (%)	21.3	23.6	27.6	29.2	29.5	29.4	30.8	32.8	29.1
冠動脈疾患の既往 (%)	31.5	32.8	26.8	26.2	22.2	20.2	21.8	21.8	24.1
脳卒中の既往 (%)	9.4	6.8	8.5	8.5	8.5	7.5	8.0	8.7	8.2
喫煙歴 (%)									
なし	41.2	42.2	42.9	42.0	47.3	49.4	47.1	49.0	46.1
禁煙	42.9	42.6	41.6	42.6	39.7	38.1	36.6	36.3	39.2

喫煙中

15.9

15.2

15.5

15.4

13.0

12.6

16.3

14.8

14.7

---

Table 2 に、目的疾患・使用薬剤に対する認識のあるスタチン使用者と認識が欠如したスタチン使用者、両群の特性を示す。認識欠如群は、高齢者と糖尿病・冠動脈疾患・脳卒中診断者の割合が高かった。また総コレステロール値、LDL コレステロール値、およびカロリー摂取量が有意に低かった。両群の民族、学歴、多剤服用に有意差が認められた。しかし、1 回答世帯当たりの人数、健康保険の有無、受診医療機関の種類、経済状態、脂肪摂取、喫煙状態に有意差は認められなかった。また、加入している保険の種類（メディケア、メディケイド等）によっても有意差は認められなかった。



Table 2. 高コレステロール血症またはスタチン使用における目的疾患・使用薬剤に対する認識群と認識欠如群の特徴

	①目的疾患・使用薬剤の 認識あり	②目的疾患・使用薬剤の 認識欠如	<i>P</i> Value	②／①+ ②
非重み付けサンプル数 (例)	5,258	1,308		-
スタチン使用者中の重み付け 割合 (%)	83.0	17.0		-
年齢, 歳 (%)				
20-40	3.9	2.0		9.2
41-60	40.1	27.8	<0.001	12.4
61-75	39.9	43.1		18.1
>75	16.1	27.2		25.6
男性 (%)	50.7	59.5		<0.001
人種／民族 (%)				

非ヒスパニック系白人	80.4	76.2		16.2
非ヒスパニック系黒人	8.6	10.1	<0.001	19.5
メキシコ系アメリカ人	3.5	3.4		16.5
その他	7.6	10.3		21.9
<hr/>				
学歴 (%)				
高等教育機関	54.5	50.3		14.8
高校卒業または高校程度修了認定証取得	26.7	25.8	<0.01	15.4
<高校卒業	18.7	23.9		18.8
<hr/>				
1世帯当たりの人数 (%)				
1	18.7	18.9		17.2
2	50.3	51.2	0.79	17.2
≥3	31.1	30.0		16.4

経済状態 (%)				
収入-貧困比： ≥4	40.8	37.1		15.6
収入-貧困比： 2-<4	30.1	29.5		16.6
収入-貧困比： 1-<2	19.7	22.6	0.14	18.9
収入-貧困比： <1	9.5	10.7		18.6
健康保険あり (%)	95.7	95.8	0.9	17.0
定期的に処方を受ける医療機関の種類 (%)				
クリニックまたはヘルスセンター	15.1	13.9		15.9
医院または保健維持組織	80.6	80.8	0.17	17.0
その他	2.7	4.1		23.7
なし	1.6	1.2		13.1

処方薬数 (%)				
1	7.6	4.4		10.5
2-4	44.2	40.2	<0.001	15.7
≥5	48.2	55.4		19.0
BMI, 平均値 (標準偏差)				
(kg/m <sup>2</sup> )	30.2(5.5)	30.1(6.4)	0.57	-
総コレステロール, 平均値 (標準偏差) (mg/dL)	185.2(34.8)	168.4(37.4)	<0.001	-
LDL コレステロール, 平均値 (標準偏差) (mg/dL)	102.3(27.6)	88.8(29.3)	<0.001	-
カロリー摂取量, 平均値 (標準偏差) (kcal/d)	1953.0(728.9)	1876.8(815.16)	0.049	-

脂質摂取量, 平均値 (標準偏差) (g/d)	76.2 (36.5)	72.9 (43.5)	0.12	-
高血圧症の既往 (%)	65.7	61.7	0.07	16.0
糖尿病の既往 (%)	27.2	38.5	<0.001	22.4
冠動脈疾患の既往 (%)	22.2	33.3	<0.001	23.4
脳卒中の既往 (%)	7.37	12.5	<0.001	25.7
喫煙歴 (%)				
なし	46.2	45.4		16.7
禁煙	39.1	40.1	0.86	17.4
喫煙中	14.7	14.5		16.8

Table 3 に、各変数の高コレステロール血症またはスタチン薬剤における目的疾患・使用薬剤の認識の欠如についての多変量ロジスティック回帰分析の結果を示す。20～40 歳群と 75 歳超群（オッズ比 [OR] 3.82、95%信頼区間 [CI] : 2.10～6.96）、女性と男性（[OR] 1.43、95%CI : 1.16～1.75）、非ヒスパニック系白人と非ヒスパニック系黒人（[OR] 1.31、95%CI : 1.08～1.58）で高い OR が認められた。単剤服用群に対する 2～4 剤服用群の OR は 1.74（95%CI : 1.08～2.83）、5 剤以上服用群の OR は 1.78（95%CI : 1.06～3.02）であった。未診断症例に対する糖尿病既往群の OR は 1.58（95%CI : 1.29～1.92）、冠動脈疾患既往群の OR は 1.45（95%CI : 1.11～1.88）、脳卒中既往群の OR は 1.39（95%CI : 1.06～1.83）、高血圧既往群の OR は 0.64（95%CI : 0.51～0.81）であった。また、スタチン使用者群の 51.7%は、過去に糖尿病、冠動脈疾患または脳卒中のいずれも診断されたことがなく、そのうち 14.4%は 76 歳以上であった。認識が欠如し、糖尿病、冠動脈疾患または脳卒中と診断されたことがないにもかかわらず一次予防目的としてスタチンを服用していた者は 35.2%で、このうち 24.7%が 75 歳超であった。

Table 3. 高コレステロール血症またはスタチン使用における目的疾患・使用薬剤の認識欠如のオッズ比

結果変数：目的疾患・使用薬剤の認識欠如

独立変数：	OR	(95% CI)	<i>P</i> value
年齢，歳			
20-40	1	(ref)	
41-60	1.55	(0.85-2.81)	0.15
61-75	2.47	(1.32-4.61)	0.005
>75	3.82	(2.10-6.96)	<0.001
男性 (vs 女性)			
	1.43	(1.16-1.75)	0.001
人種／民族			
非ヒスパニック系白人	1	(ref)	
非ヒスパニック系黒人	1.31	(1.08-1.58)	0.006
メキシコ系アメリカ人	0.96	(0.72-1.27)	0.76
その他	1.51	(1.17-1.95)	0.002
学歴			
高等教育機関	1	(ref)	
高校卒業または高校程度修了認定証取得	1.21	(0.81-1.34)	0.86
<高校卒業	1.14	(0.86-1.42)	0.27
1世帯当たりの人数			
1	1	(ref)	
2	1.06	(0.86-1.31)	0.58

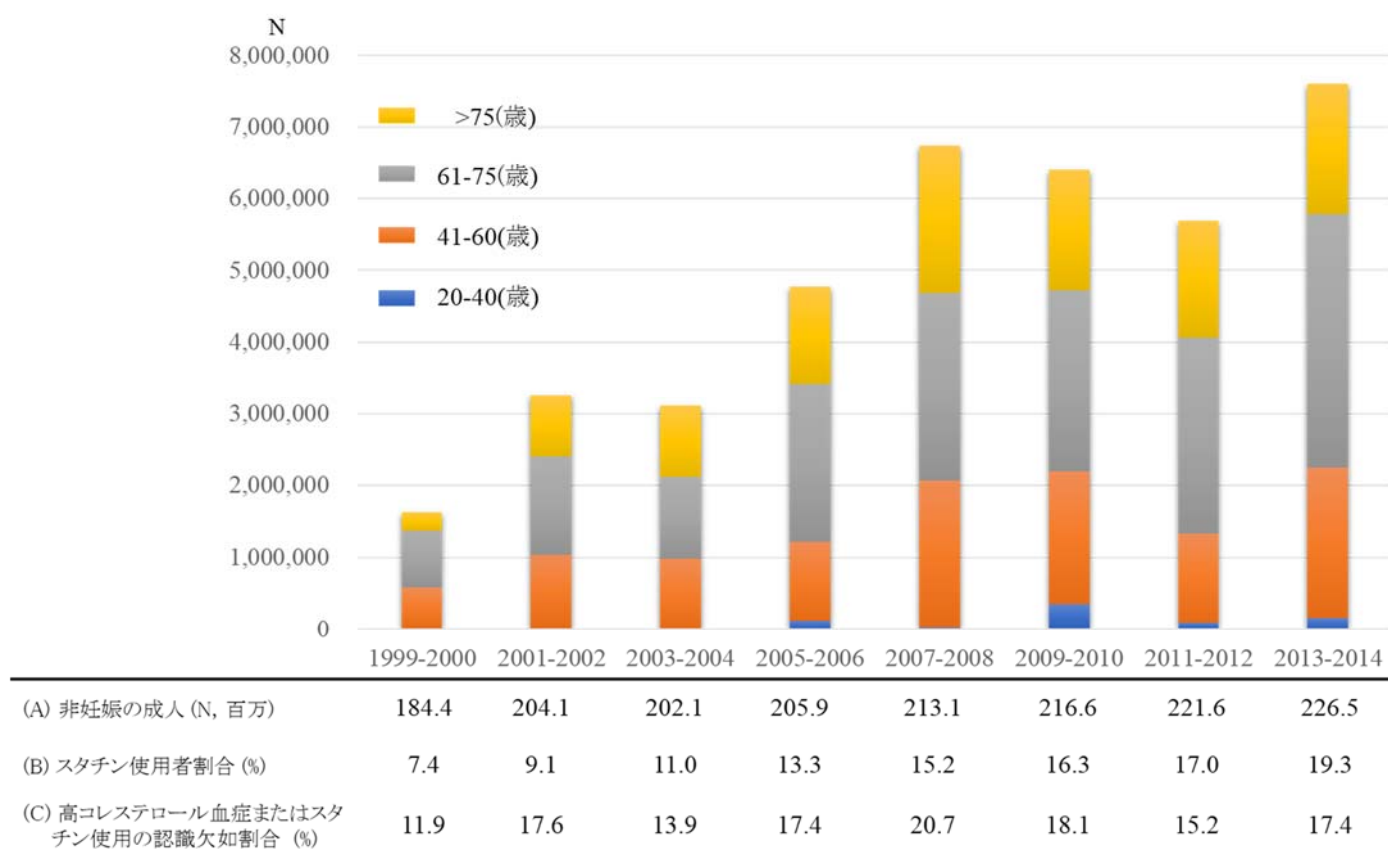
≥3	1.18	(0.93-1.49)	0.17
<hr/>			
経済状態			
収入-貧困比： ≥4	1	(ref)	
収入-貧困比： 2-<4	0.9	(0.71-1.14)	0.36
収入-貧困比： 1-<2	0.94	(0.73-1.21)	0.63
収入-貧困比： <1	1.01	(0.72-1.41)	0.97
<hr/>			
処方薬数			
1	1	(ref)	
2-4	1.74	(1.08-2.83)	0.03
≥5	1.78	(1.06-3.02)	0.03
<hr/>			
高血圧症の既往 (vs 未診断)	0.64	(0.51-0.81)	<0.001
<hr/>			
糖尿病の既往 (vs 未診断)	1.58	(1.29-1.92)	<0.001
<hr/>			
冠動脈疾患の既往 (vs 未診断)	1.45	(1.11-1.88)	0.006
<hr/>			
脳卒中の既往 (vs 未診断)	1.39	(1.06-1.83)	0.02
<hr/>			

2013～2014年におけるスタチン使用者の推定患者数は、43,788,795例であった。そのうち高コレステロール血症またはスタチン薬剤における目的疾患・使用薬剤の認識が欠如していた対象者の推定患者数は、1999～2014年の研究期間中



に増加する傾向が認められ、2013～2014年には7,603,005例と推定された (Figure 2-1)。さらに、このうち2,859,374例は糖尿病、冠動脈疾患または脳卒中と診断されたことがなく、601,112例は75歳超であると推定された (Figure 2-2)。

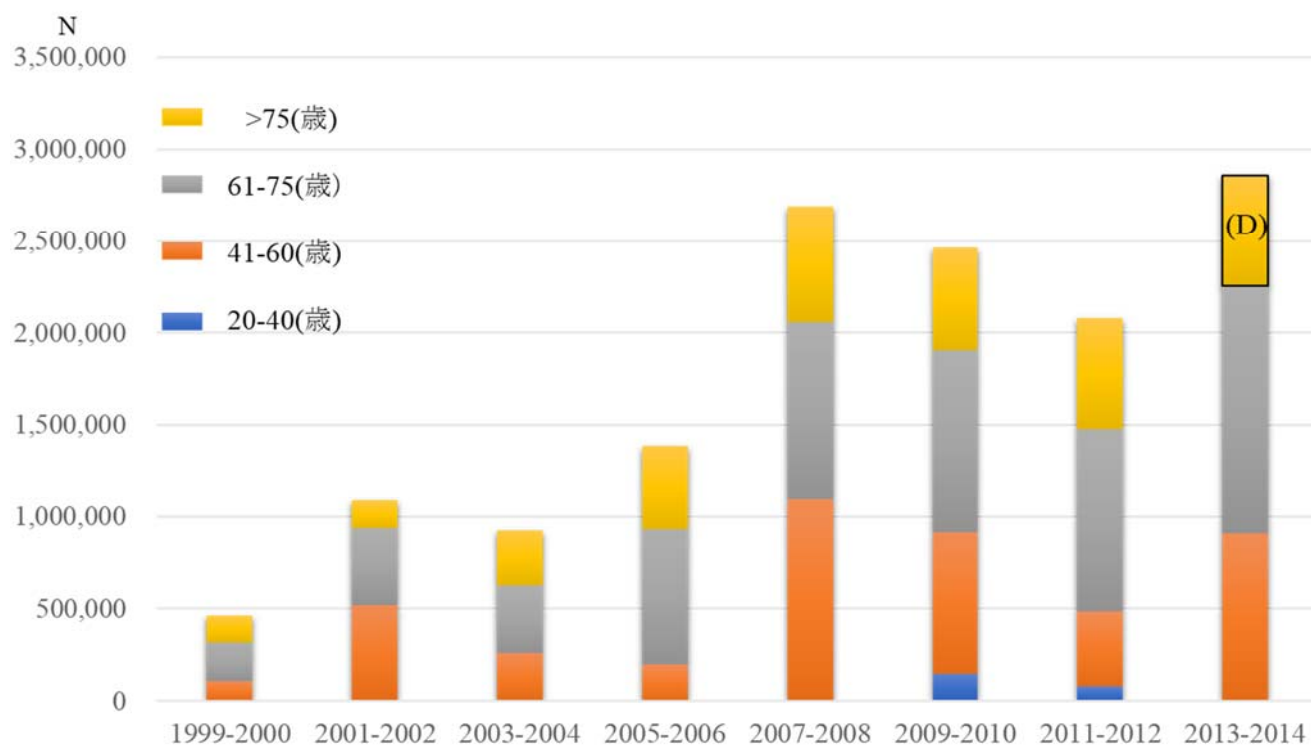
Figure 2-1. スタチン使用者における目的疾患・使用薬剤の認識欠如している例数の推移



注：高コレステロール血症またはスタチン使用における目的疾患・使用薬剤の認識が欠如している例数は、(A) 非妊娠の成人の例数に、(B) スタチン使用者の割合、

(C) 高コレステロール血症またはスタチン使用を認識欠如している割合を掛け合わせた数。

Figure 2-2. スタチン使用者における目的疾患・使用薬剤の認識欠如している例数の推移 (ASCVD への一次予防目的患者における推移)



注：(D)は75歳超のスタチン使用者のうち、糖尿病・冠動脈疾患・脳卒中の既往がなく、高コレステロール血症またはスタチン使用における目的疾患・使用薬剤の認識が欠如している例数。

## 1-2. その他の疾患における検討

### 【方法】

#### 対象者

検討①の 1-1 と同様に、NHANES データを用いて、降圧薬使用者と経口血糖降下薬使用者についての解析を行った。降圧薬使用者の最終対象者は、1999～2014 年において 10,468 例となった。2005 年以降に NHANES データベースに前糖尿病の定義項目が増えたため、2005 年以降はこのデータを使用することとし、経口血糖降下薬使用者の最終対象者は 2005～2014 年において 2,221 例となった。

#### 降圧薬使用

検討①の 1-1 と同様に、面接者によって調査参加者の処方薬が把握された。研究対象期間内で NHANES 回答者に処方された降圧薬のうち、ACE 阻害薬、ARB、カルシウム拮抗薬、サイアザイド利尿薬を本検討に含めた。ループ利尿薬や $\beta$ 遮断薬等の薬剤については、治療の主目的疾患が高血圧症ではない可能性があるため、本検討の降圧薬の定義からは除外した。

## 患者自身の高血圧症または降圧薬使用における目的疾患・使用薬剤の認識欠如

NHANES では、面接者から参加者に、過去に医師または他の医療従事者に血圧が高いと言われたことがあるか質問した<sup>20</sup>。「はい」と回答した者には、医師または他の医療従事者に血圧を下げるために処方薬を服用するよう指示されたか質問した。再度「はい」と回答した者には、この助言に従って処方薬を服用しているか質問した<sup>11</sup>。過去に医師または他の医療従事者に血圧値が高いと言われたことがあるかという質問に対し「いいえ」または「分からない」と回答している場合、降圧薬使用者は自身の高血圧症に対する病識が欠如していると判断した。医師または他の医療従事者が血圧を下げるために処方薬を服用するよう指示したかという質問に「いいえ」または「分からない」と回答しているスタチン使用者は、処方薬の服用目的に対する理解が欠如していると判断した。高血圧症について注意を受けたが、それに対して処方薬を服用しているかという質問に「いいえ」または「分からない」と回答している降圧薬使用者は、現在内服していることに対する自覚が欠如していると判断した。高血圧症または降圧薬使用における目的疾患・使用薬剤の認識欠如は、自身の高血圧症への病識欠如、処方薬の服用目的の理解欠如、現在内服していることへの自覚欠如、のいずれかについて欠如している者と定義した。

## 経口血糖降下薬使用

検討①の 1-1 と同様に、面接者によって調査参加者の処方薬が把握された。研究対象期間内で NHANES 回答者に処方された経口血糖降下薬のうち、スルホニル尿素薬、ビグアナイド薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、メグリチニド薬、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬を含め、インスリンは除外した。

## 患者自身の糖尿病または経口血糖降下薬使用における目的疾患・使用薬剤の認識欠如

NHANES では、面接者から参加者に、医師から糖尿病であるか言われたことがあるか質問した<sup>21</sup>。「はい」と回答した者には、現在経口血糖降下薬を服用しているかを質問した。医師から糖尿病であるか言われたことがあるかの質問に対して「いいえ」または「分からない」と回答している経口血糖降下薬使用患者は、自身の糖尿病に対する病識が欠如している判断した。現在経口血糖降下薬を服用しているかの質問に対して「いいえ」または「分からない」と回答している経口血糖降下薬使用患者は、現在内服していることに対する自覚が欠如していると判断した。

NHANES は 2005 年から前糖尿病の項目が追加され<sup>21</sup>、米国においては前糖尿病に対してビッグアナイド薬が保険適応となっている背景がある。そのため、過去に医師または他の医療従事者から前糖尿病と言われたことがあるかの質問に「はい」と回答した経口血糖降下薬使用患者のうち、現在経口血糖降下薬を服用しているかの質問に対して「いいえ」または「分からない」と回答している者は、現在内服していることに対する自覚が欠如していると判断した。また、前糖尿病だと言われたことがあると回答した経口血糖降下薬使用患者のうちで、現在経口血糖降下薬を服用しているかの質問に対して「はい」と回答した者の中で、ビッグアナイド薬以外を使用している患者については前糖尿病ではなく糖尿病であると考えられるため、自分自身の糖尿病に対する病識が欠如していると判断した。

## 統計解析

検討①の 1-1 と同様の解析を行った。

## 【結果】

1999～2014 年の NHANES 研究対象集団における本検討の降圧薬使用者の割合は、19.8%であり、そのうち 12.4%は、自身の高血圧症または降圧薬使用におけ

る目的疾患・使用薬剤の認識が欠如していた。認識欠如群は男性、非ヒスパニック系白人、糖尿病・冠動脈疾患の既往者、脂質異常症・脳卒中の未診断者、定期的に処方を受ける医療機関がクリニックもしくはヘルスセンターである患者の割合が高かった。BMI、収縮期血圧 (133.3 vs. 127.3 mmHg ;  $P<0.001$ )、総コレステロール値、LDL コレステロール値は有意に低かった。一方でHbA1c 値は認識欠如群の方が有意に高かった。各変数の高血圧症または降圧薬についての認識の欠如についての多変量ロジスティック回帰分析の結果は、女性と男性で OR が 1.77 (95%CI : 1.36~2.3)、非ヒスパニック系白人と非ヒスパニック系黒人で OR が 0.67 (95%CI : 0.51~0.9) であった。また、未診断症例に対する、糖尿病既往群の OR は 1.55 (95%CI : 1.18~2.08)、冠動脈疾患既往群の OR は 1.41 (95%CI : 1.1~1.81)、脳卒中既往群の OR は 0.65 (95%CI : 0.46~0.92)、脂質異常症診断群の OR は 0.37 (95%CI : 0.28~0.48) であった。

2005~2014 年の NHANES 研究対象集団における本検討の経口血糖降下薬使用者の割合は、5.7%であり、そのうち 11.3%は、自身の糖尿病または経口血糖降下薬使用における目的疾患・使用薬剤の認識が欠如していた。認識欠如群は、男性とメキシコ系アメリカ人の割合が高く、HbA1c 値 (7.1 vs. 6.4%;  $P<0.001$ ) が有意に低かった。一方で、LDL コレステロール値は有意に高く、BMI、総コレステロール値、収縮期血圧、冠動脈疾患・脳卒中・高血圧・脂質異常症の既往では

有意差は見られなかった。各変数の糖尿病または経口血糖降下薬についての認識の欠如についての単変量ロジスティック回帰分析の結果では、女性と男性（[OR] 1.76、95%CI : 1.1~2.8）、非ヒスパニック系白人とメキシコ系アメリカ人（[OR] 2.31、95%CI : 1.19~4.49）で高いORが認められた。



## 2. 検討②

「日本の成人スタチン使用者における、自身の高コレステロール血症または使用薬についての認識の欠如に関する研究」

### 【方法】

#### 対象者

対象は、2018年9～10月に国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科に外来通院中で、スタチン内服加療中の日本人糖尿病患者とした。面接者により薬剤や疾患に対する実態調査のアンケートを行った。アンケートは当院糖尿病内分泌代謝科の診療科外来窓口で受付をした患者に、紙に印刷したアンケート用紙を渡し、面接者の目の前で回答を記載させ、回答結果を回収した。

#### スタチン使用

検討対象期間内でアンケート回答者に処方されたスタチン成分は7種類であることが特定された（ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン）。この7

種類のスタチン成分（合剤を含む）について、電子カルテ上で当院にて処方している患者をスタチン使用者と定義した。

### 患者自身の高コレステロール血症またはスタチン使用における目的疾患・使用薬剤の認識欠如

アンケートにて、過去に医師に血中コレステロール値が高いと言われたことがあるかを質問した。「はい」と回答した者には、現在コレステロール値を下げる薬を飲んでいるか質問した。医師に血中コレステロール値が高いと言われたことがあるかという質問に対し「いいえ」または「分からない」と回答した場合、スタチン使用者は自身の高コレステロール血症に対して病識が欠如していると判断した。現在コレステロール値を下げる薬を服用しているかという質問に「いいえ」「分からない」と回答したスタチン使用者は、現在内服していることに対する自覚が欠如していると判断した。高コレステロール血症またはスタチン使用における目的疾患・使用薬剤の認識欠如は、自身の高コレステロール血症に対する病識が欠如している、または現在内服していることに対する自覚が欠如している、のいずれかについて欠如している者と定義した。

## 統計解析

アンケートの回答者の医療情報を電子カルテ上で照合し、検査データ（総コレステロール値、LDL コレステロール値、トリグリセリド値）や使用薬剤情報と併せて解析を行った。使用薬剤が多いと考えている症例については、“とても思う・やや思う”と回答した群と、“どちらでもない”“あまり思わない”“全く思わない”と回答した群の2群にカテゴリー分類した。内服忘れがある症例については、“よく忘れる”“たまに忘れる”と回答した群と、“どちらでもない”“あまり忘れない”“全く忘れない”と回答した群の2群にカテゴリー分類した。残薬がある症例については、“1か月分以上”“2週間～1か月”と回答した群と、“1週間～2週間分”“1週間分以下”と回答した群の2群にカテゴリー分類した。自身の高コレステロール血症とスタチン使用における目的疾患・使用薬剤の認識を欠如している群を認識欠如群とし、t検定や $\chi^2$ 検定を用いてその実態と特徴について評価した。

## 【結果】

112例にアンケートを行い、106例より回答（回収率94.6%）を得て、解析に使用する検査値等がすべて揃っている103例を解析対象とした。自分自身の高

コレステロール血症やスタチン使用を認識していない患者は34例であった。

認識群の特徴としては、平均年齢68.3 (±10.6) 歳、男性49.3%、平均BMI

24.6 (±4.4) kg/m<sup>2</sup>であり、平均LDLコレステロール値94.5 (±22.2) mg

/dL、平均総コレステロール値180.0 (±25.7) mg/dLであった。認識欠如群の

特徴としては、平均年齢69.8 (±10.2) 歳、男性70.6%、平均BMI 24.6

(±3.3) kg/m<sup>2</sup>であり、平均LDLコレステロール値78.3 (±25.3) mg/dL、平

均総コレステロール値163.4 (±40.7) mg/dLであった。(Table 4)

Table 4. 高コレステロール血症とスタチン内服における目的疾患・使用薬剤  
に対する認識群と認識欠如群の特徴

	目的疾患・使用薬剤	目的疾患・使用薬剤	<i>P</i> value
	の認識あり (n=69)	の認識なし (n=34)	
年齢, 平均値±標準偏差 (歳)	68.3±10.6	69.8±10.2	0.75
女性 (例)	35 (50.7%)	10 (29.4%)	0.04
BMI, 平均値±標準偏差 (kg/m <sup>2</sup> )	24.6±4.4	24.6±3.3	0.49
総コレステロール, 平均値±標準 偏差 (mg/dL)	180.0±25.7	163.4±40.7	<0.01

LDL コレステロール, 平均値±標準偏差 (mg/dL)	94.5±22.2	78.3±25.3	<0.001
トリグリセリド, 平均値±標準偏差 (mg/dL)	147.9±90.9	152.3±114.0	0.58
使用薬剤数, 平均値±標準偏差	7.7±4.6	8.6±3.7	0.83
使用薬剤が多いと考えている (例)	37 (53.6%)	20 (58.8%)	0.62
内服忘れあり (例)	18 (26.1%)	13 (38%)	0.2
残薬あり (例)	7 (10.3%)	9 (26.5%)	0.03
糖尿病の既往 (例)	57 (82.6%)	33 (97.1%)	0.04
高血圧の既往 (例)	44 (63.8%)	23 (67.7%)	0.7
冠動脈疾患の既往 (例)	11 (15.9%)	7 (20.6%)	0.56
脳卒中の既往 (例)	3 (4.35%)	4 (11.7%)	0.16

認識群に比べて、認識欠如群では男性、残薬がある症例が統計学的有意に多かったが ( $p < 0.05$ )、LDL コレステロール値と総コレステロール値は統計学的有意に低値であった ( $p < 0.05$ )。また、既に糖尿病の診断を受けている患者の方が有意に認識欠如しやすいという結果であった ( $p < 0.05$ )。一方で、BMI、

使用している薬剤数、冠動脈疾患や脳卒中の診断歴、内服薬の飲み忘れにおいては2群間で明らかな違いは認めなかった。年齢については2群間で違いは見られなかったが、認識欠如群において後期高齢者（75歳以上）の患者が32%存在していた。

単変量ロジスティック回帰分析の結果では、女性に対する男性のORは2.5（95%CI：1.03～5.9；p=0.04）、残薬がない症例に対する残薬がある症例のORは3.14（95%CI：1.05～9.35；p=0.04）、未診断症例に対する糖尿病既往群のORは6.95（95%CI：0.86～55.7；p=0.07）であった。

### Ⅲ. 考察

#### 1. 主な研究の解釈

本研究では、生活習慣病患者が内服薬を処方されながらも自身の目的疾患または処方薬について認識が欠如している実態を調査した。本研究により、スタチン使用者において、米国では6人に1人、日本の国立国際医療研究センター病院では3人に1人で、自身の高コレステロール血症またはスタチン使用における目的疾患・使用薬剤の認識が欠如していることが示された。また米国の解析では、降圧薬使用者、経口血糖降下薬使用者においても、認識が欠如している患者が10人に1人以上は存在しており、生活習慣病患者において一定の割合で認識が欠如していることが示唆された。

検討①②をあわせ、スタチン使用患者、経口血糖降下薬使用者、降圧薬使用者の、全ての認識欠如群に共通する特徴は男性であること、治療の主な指標となっている数値（LDL コレステロール値、収縮期血圧、HbA1c 値）が良好であることが挙げられた。このことから、治療の主な指標が良好であることが、認識の欠如に影響している可能性も示唆された。この要因として処方医が、スタチン使用について十分な説明をしていない可能性も考えられる。

米国のスタチン使用者と降圧薬使用者における認識欠如群の特徴は、男性、黒

人、糖尿病・冠動脈疾患の既往、低 LDL コレステロール値、低総コレステロール値、低収縮期血圧値であり、多くの点で共通していた。一方で米国の経口血糖降下薬使用者においては、男性であることは共通しているものの、冠動脈疾患や脳卒中の診断状況、高 LDL コレステロール値が挙げられており、総コレステロール値や収縮期血圧には違いが認められなかった。生活習慣病薬使用者という枠組みにおいては、スタチン使用者・降圧薬使用者の特徴の傾向は似通っている一方で、経口血糖降下薬使用者では特徴が異なっていた。また、スタチン使用者・降圧薬使用者のうち糖尿病既往者は、冠動脈疾患・脳卒中既往者の解析結果と似通った結果を示していた。糖尿病は冠動脈疾患や脳卒中と同じように、脂質異常症や高血圧よりも生活習慣病として重症度が高い疾患に位置している可能性が考えられた。

日米のスタチン使用者を比較すると、男性、糖尿病の既往、低 LDL コレステロール値、低総コレステロール値が共通しており、一定の類似性を示していることが考えられた。

また、生活習慣病薬を使用しているにも関わらず目的疾患・使用薬剤の認識が欠如している患者には、高齢者が多く存在していることも検討①②で共通していた。そのような患者に対して、内服治療が必要かどうか判断するためには、薬剤の効果、副作用、医療経済、および倫理問題についても考慮し、医療従事者と



患者で意思決定過程を共有する必要があるだろう。将来、ガイドラインを改訂する際は、治療の目的疾患に対する認識を優先すべきか、もしくは目的疾患への認識に依らない形での薬剤提供方法を優先すべきかの議論が必要である。

スタチン内服を幅広く進めることによる冠動脈疾患の減少を目的として、イギリスにおいては2004年からシンバスタチンが一般薬医薬品として処方箋の必要がなく薬局で購入できるようになっている。一方でアメリカにおいては、自分の脂質レベルを知らずに使用してしまうこと、有害事象があること、禁忌の人が使用してしまうこと等の理由により、アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration）によってスタチンを一般薬医薬品とはしない方針<sup>22</sup>となっている。その後のアメリカの研究<sup>23</sup>において、スタチンを一般医薬品にすることは冠動脈疾患や脳卒中のイベントを減らし、費用対効果が高いという試算が出ているが、有害事象の観点から、適切なラベル表示や消費者教育が必要だと結論づけている。日本においてスタチン内服が必要な患者への使用を更に進める際にも、適応患者を見極める方策をたてることが重要である。特に高齢者における使用は医療者と患者の密なコミュニケーションが必要であり、医療機関による処方が望ましいと考える。ただし日本においては定期的な健康診査が制度として確立しており、併存疾患がなく高コレステロール血症のみ健診で指摘されているような成人については、血液検査結果（自身の高コレステロール血症について

認識しているということ)をもって薬剤師と相談することを条件に要指導医薬品として限定して取り扱うことを考慮しても良い可能性はあるだろう。

## 2. 検討①の結果についての考察

本検討では、米国における、患者がスタチンを処方されながらも自身の高コレステロール血症またはスタチン使用における目的疾患・使用薬剤の認識が欠如している実態を調査した。認識の欠如と、高齢、男性、非ヒスパニック系黒人種／民族、低総コレステロール値、低 LDL コレステロール値、低カロリー摂取量、幅広い処方薬の服用、高い糖尿病・冠動脈疾患または脳卒中診断頻度の間には、正の相関が認められた。

本検討により、米国では、約 760 万人、または検討対象期間の調査参加者の 6 人に 1 人で、上記の認識が欠如していることが示唆された。過去 10 年間で認識が欠如している人の比率に有意な変化は見られなかったが、スタチン使用者数の増加に伴い認識欠如総数が増加した。2013 年以降、高コレステロール血症治療の米国ガイドラインにおいて、いわゆる Fire and Forget アプローチが追加されたことから、1999～2014 年に実施された NHANES の調査期間中にこれらの疾患について「忘れた」人々の数を考慮することは注目に値する。患者による自身の目的疾患・使用薬剤の認識の欠如に焦点を当てた研究が他になかったため、

NHANES と先行研究における処方されたスタチン治療に対する患者の遵守性を比較した。

脂質異常症管理ガイドラインでは<sup>24</sup>、高齢と複雑な多剤療法がスタチン服用非遵守性の予測因子として記述されており、本検討でも同様の所見が認められた。高齢による認知能力の低下と多剤管理の複雑さを考慮すると、基礎疾患について認識しない状態であっても、患者が内服を継続することは妥当であろうとも考えられる。

スタチン服用非遵守性予測因子についての系統的レビューとメタ分析から<sup>25</sup>、高血圧、心血管疾患または糖尿病と診断された患者の方が、遵守性が高いことが示唆された。一方、本検討では、冠動脈疾患、脳卒中または糖尿病と診断された患者の方が、自身の高コレステロール血症またはスタチン使用についての認識が欠如している割合が高いことが明らかとなった。これらの患者には、ガイドラインでスタチンが強く推奨されている<sup>2</sup>。Fire and Forget アプローチ<sup>12</sup>の結果、少なくとも一部の患者が、薬剤の種類または服用目的を認識することなくスタチン使用を継続すると考えられる。また、医療側からの要因として処方医が、スタチン使用について十分な説明をしていない可能性も考えられる。

本検討の重要な部分は、スタチン投与を前提条件としている点である。スタチン服用に対する遵守性の改善は、欠かせない部分であることに疑いはない。しか

し、75 歳超の人々において、糖尿病を伴わない ASCVD 一次予防に対するスタチンの有効性を支持する根拠は限られている<sup>26-28</sup>。スタチン服用に対する遵守性の低下と高 LDL コレステロール値との間に関連性があることが明らかとなっているが<sup>28-30</sup>、本検討では、自身の高コレステロール血症またはスタチン使用に対する認識が欠如した人々の LDL コレステロール値は有意に低かった。また BMI や脂肪摂取量には差が認められず、認識が欠如した人のカロリー摂取量は有意に低かったため、認識が欠如することが生活習慣に明らかな悪影響があるとは言えないであろう。ここにおいても、脂質異常症の管理が有効であったことで処方医が、スタチン使用について十分な説明をしていない可能性は考えられる。また、高齢患者においてはスタチン関連副作用のリスクが懸念される。薬剤中止の主な理由は筋肉痛であり、高齢者では、一般に使用される多数の薬剤との相互作用がこれらのリスクを増加させる可能性がある<sup>31</sup>。75~94 歳の成人における一次予防目的のスタチンの作用を調査した研究では、この集団におけるスタチンの費用対効果が、非スタチン療法より高いことが示唆されたが、感度分析によって治療関連の機能的限界または軽度認知障害などの副作用リスクが 10~30%増加することが示された。これは、ASCVD リスクを低下させる利益を相殺するものである<sup>32</sup>。本研究により、米国では、75 歳以上の約 60 万人が、自身の高コレステロール血症または具体的な処方薬について認識することなく、糖尿病を伴わ

い ASCVD の一次予防目的にスタチンを処方されていると推定されており、このような高齢者へのスタチン使用には注意が必要である。

服用遵守低下の原因は多因子であり、保健医療システムと治療チーム側の要因、社会経済的要因、健康関連の要因、治療関連の要因、患者関連の要因の5つが主な原因として挙げられており<sup>33</sup>、服用遵守対策として医療者と患者の密なコミュニケーション<sup>33,34</sup>や、患者側からの積極的な医療への参加が望まれている。本研究の解析においても、健康保険の有無や種類、同居人の存在、経済状況などの因子を検討しているが、特に差は見られなかった。自身の疾患や内服状況について認識が欠如している状態では、患者側からの積極的な医療への参加は難しく、医療者と患者のコミュニケーションをより密接にする必要がある。

補足の解析として、降圧薬使用者と経口血糖降下薬使用者について同様の解析を行った結果においても、認識が欠如している患者が10%程度存在していた。降圧薬使用者と経口血糖降下薬使用者の結果においても、男性で認識が欠如しやすい傾向が見られた。特に、スタチン使用者と同様に、それぞれの薬物の主となる指標（降圧薬使用者においては収縮期血圧、経口血糖降下薬使用者においてはHbA1c値）については、認識欠如群の方が有意に低値であることが共通していた。ただし、スタチン使用者の場合とは異なり、降圧薬使用者においてはHbA1c値が有意に高く、経口血糖降下薬使用者においてはLDLコレステロール値が有

意に高かったため、生活習慣にも注意を払う必要があるだろう。

本検討には複数の限界がある。NHANES の研究対象集団による薬剤使用は、訓練を受けた面接者が在宅面接中に薬剤容器をチェックして検証した。本検討では患者による薬剤の認識の欠如を調査しており、一部の患者が薬剤を面接者に見せ忘れた可能性がある。ただし、薬剤容器は処方に基づいて確認したため、容器が示す薬剤以外の未申告の薬剤の存在や、そもそも服用されていなかった可能性がある。また、反復横断研究デザインによる観察研究のため、縦断データで潜在的に達成可能な因果関係の評価は不可能であった。しかし、臨床設定の時代背景および環境が変わる中で、さまざまな繋がりを集団レベルで評価することにより、有意義で興味深い所見が見つかる可能性がある。本検討では生活習慣として運動状況の評価できていない。NHANES においては 2005-2006 年、2007-2008 年を境に運動状況の評価方法が一新されており、一貫とした評価が困難であった。認識欠如群の方が食事状況は良好であったことが示されており、生活習慣全般が良好な者が認識を欠如しやすいかを評価するためにも、今後運動状況も含めた解析が求められる。その他、経口血糖降下薬使用者は、そもそもの例数が少ないことに加えて、2005 年からのデータを使用したことによって、スタチン使用者や降圧薬使用者に比べて例数が少なくなった。そのため同様の解析を行うには例数が少なかった可能性がある。対象期間を更に広げること、または同じ観点

で異なるデータベースでの解析を行うことが必要である。

### 3. 検討②の結果についての考察

本検討では、日本の基幹病院における、患者がスタチンを処方されながらも自身の高コレステロール血症またはスタチン使用における目的疾患・使用薬剤の認識が欠如している実態を調査した。アンケート回収率は90%を超えており、非常に高い回収率であった。

調査期間中に調査した参加者の3人に1人で、上記の認識が欠如していることが示唆され、米国よりも多い結果となった。

認識の欠如と、男性、低総コレステロール値、低LDLコレステロール値、糖尿病の既往の間には、正の相関が認められた。特に男性、低総コレステロール値、低LDLコレステロール値については、米国での検討と同様の結果を示しており、日米で共通してみられる特徴であった。米国における研究の考察と同様、一定の患者が、薬剤の種類または服用目的を認識することなくスタチン使用を継続しており、また、担当医はスタチン使用について十分な説明をしていない可能性が考えられる。

その一方で、検討①とは異なり、年齢や使用薬剤、冠動脈疾患・脳卒中の既往で有意差は見られなかった。この要因は、日本の解析においては対象の平均年齢

が約 70 歳と高齢者が多く、冠動脈疾患・脳卒中の既往者の例数が少なかったことが考えられる。

内服アドヒアランスを確認する質問項目において、残薬がある症例において有意差が見られた。検討①にはない質問項目であり、アドヒアランス不良者と認識欠如群には関連がある可能性が示唆された。内服忘れの質問項目では有意差は出なかったが、アンケートが主観的な回答方法を求めている形式であり、同じく本人による回答ではあるが、残薬の方が錠数であるという観点から若干客観的であったという可能性も考えられた。

本検討には複数の限界がある。本検討を行った施設は東京都に位置する、我が国の国立高度専門医療研究センターである国立国際医療研究センター病院の専門外来であり、生活習慣病患者に対してより専門的で集約的な医療が行われている病院における結果であるため、日本全体を代表しているわけではない。日本の専門医療機関よりも米国全体の方が、認識状況が良好であったということより、米国（家庭医等）の方が処方薬の目的疾患・使用目的について説明する時間を割いている可能性も考えられるため、日本においても限られた医療資源の中で改善を目指すためには、医師以外の職種等を活用して処方薬についての説明を行うような体制が必要になるだろうと考えられる。今後日本国内で対象医療機関や地域を広げる検討が必要である。



また対象総数が少なかったため、冠動脈疾患や脳卒中の既往などの解析を十分に行うことができなかった。ただし、現時点では日本において同様の観点での研究は存在していないため、今後より例数を増やした検討が必要である。

## IV. 結論

検討①と②からなる本研究により、日本と米国はともに、生活習慣病薬使用者において、自身の目的疾患とその処方薬について、一定の割合で認識が欠如している患者が存在していることが示唆された。そして、その認識が欠如している患者の特徴として、男性であること、目的とする目的疾患の管理が良好であることが共通しているという関連性がみとめられた。生活習慣病薬使用者における目的疾患の認識が欠如する群の特徴において、スタチン使用者と降圧薬使用者には共通点が多いが、経口血糖降下薬使用者とは性質が異なることが示唆された。日本も米国も高齢者（75歳以上）が多く存在しており、そのような患者に内服治療が必要かどうか判断するためには、薬剤の効果、副作用、医療経済、および倫理問題についても考慮し、医療従事者と患者でより密なコミュニケーションを通じて意思決定過程を共有する必要があるだろう。将来、ガイドラインを改訂する際は、治療の目的疾患に対する認識を優先すべきか、もしくは目的疾患への認識に依らない形での薬剤提供方法を優先すべきかの議論が必要である。

## V. 引用文献

1. World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. *Geneva: World Health Organization*. 2013.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*.:Cir00000000000000625. 2018
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*.:61(12):2461-2498. 2018
4. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*.:385(9976):1397-1405. 2015
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 63(25 Pt B):2889-2934. 2014;
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*.:335(14):1001-1009. 1996
7. Gazi IF, Mikhailidis DP. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN): response to Knopp. *Diabetes Care*.:29(11):2561; author reply 2561-2562. 2006
8. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease

- management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol*;*44*(9):1772-1779. 2004
9. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*;*287*(24):3215-3222. 2002
  10. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*;*106*(25):3143-3421. 2002
  11. 日本動脈硬化学会（編）．動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版．日本動脈硬化学会．2017.
  12. Shepherd J. Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs. *Lancet*;*359*(9325):2271-2273. 2002
  13. Marques-Vidal P, Vollenweider P, Grange M, Guessous I, Waeber G. Patients with dyslipidemia on a self-reported diet have a healthier dietary intake than the general population. The CoLaus study. *Clinical nutrition ESPEN*;*11*:e33-e39. 2016
  14. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. Published 2018. Updated June 18, 2018. Accessed December 25,.; <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>.2018
  15. Centers for Disease Control and Prevention. NCHS Research Ethics Review Board (ERB) Approval. Accessed December 25, 2018.
  16. Centers for Disease Control and Prevention. NHANES Response Rates and Population Totals. Accessed December 25, 2018.
  17. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. 2013-2014 1988-2014 Data Documentations: Prescription Medications - Drug Information (RXQ\_DRUG\_H) Accessed December 25, 2018.
  18. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. 2013-2014 Data Documentation, Codebook, and Frequencies: Blood Pressure & Cholesterol (BPQ\_H) Accessed December 25, 2018.

19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*.;18(6):499-502. 1972
20. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. 2013-2014 Data Documentation, Codebook, and Frequencies: Blood Pressure & Cholesterol (BPQ\_H) Accessed December 25, 2018.
21. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. 2013-2014 Data Documentation, Codebook, and Frequencies: Diabetes (DIQ\_H) Accessed December 25, 2018.
22. Dyer O. FDA rejects sale of over the counter statins. *BMJ*.;330(7484):164. 2005
23. Stomberg C, Albaugh M, Shiffman S, Sood N. A cost-effectiveness analysis of over-the-counter statins. *Am J Manag Care*.;22(5):e294-303. 2016
24. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*.;37(39):2999-3058. 2016
25. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*.;44(9):1410-1421. 2010
26. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018.
27. Ramos R, Comas-Cufi M, Marti-Lluch R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ*.;362:k3359. 2018
28. Chi MD, Vansomphone SS, Liu IL, et al. Adherence to statins and LDL-cholesterol goal attainment. *Am J Manag Care*.;20(4):e105-112. 2014
29. Vodonos A, Ostapenko I, Toledano R, et al. Statin adherence and LDL cholesterol levels. Should we assess adherence prior to statin upgrade? *Eur J Intern Med*.;26(4):268-272. 2015

30. Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*.;28(3):595-599. 2005
31. Ito MK, Maki KC, Brinton EA, Cohen JD, Jacobson TA. Muscle symptoms in statin users, associations with cytochrome P450, and membrane transporter inhibitor use: a subanalysis of the USAGE study. *J Clin Lipidol*.;8(1):69-76. 2014
32. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med*.;162(8):533-541. 2015
33. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapy: Evidence for Action. 2003.
34. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics*.;22 Suppl 3:13-23. 2004