

## 血液透析患者に潜在するポリファーマシーの背景

### Background of Latent Polypharmacy among Hemodialysis Patients

令和2年度入学 永野 浩之 (Nagano, Hiroyuki)

血液透析は腎代替療法の一つである。人口100万人あたりの透析患者数（有病率）は年々増加し、2018年のUnited State Renal Data Systemによると、日本の透析患者の有病率は台湾に次いで世界で2番目に高い。近年、日本では高齢化が大きな社会問題であり、透析患者数は今後も増え続けると懸念されている。

血液透析患者はポリファーマシーに陥りやすいとされる。実臨床における血液透析患者は複雑な患者像を有し、多くの患者がポリファーマシーに至るが、その病態や使用薬剤などの患者像は不明であった。薬剤師が血液透析患者のポリファーマシーに適切に介入するには、その背景となる患者像の把握が有用である。そこで、本研究は血液透析患者のポリファーマシーに潜在する患者背景および関連する薬剤の特徴を明らかにすることを目的とし、血液透析患者を対象として、1. 潜在クラス分析（LCA）を用いた患者像の分類、2. ポリファーマシーにおける使用薬剤の解剖学的治療化学分類（Anatomical Therapeutic Chemical Classification: ATC 分類）の関連について調査を行った。

2018年10月時点での埼玉医科大学病院における外来血液透析患者を対象として、電子カルテを用い、患者背景、血液検査、透析効率や栄養効果

に関する項目、また使用薬剤の情報を収集した。一般にリファーマシーは5~6剤以上の処方と定義されることが多いが、血液透析患者では多剤使用に至る患者が多いことを考慮し、今回は6剤/日以上および中央値以上（9剤以上/日以上）を定義として用いた。患者背景を表1に示す。対象患者は98名、年齢（中央値）は65歳以上であった。また性別は女性が少なく、41.8%の患者が他科診療科を受診していた。併存疾患は糖尿病が最も多く45名で、次いで心血管疾患が36名であった。血液検査値に関しては管理目標範囲の逸脱が血清リン値で20名、ヘモグロビン濃度で30名、血清フェリチン値で64名、intact-PTHで24名、β2-ミクログロブリン（M）で21名確認され

【表1】 患者背景

患者数		98
薬剤数 (/日)	[median (IQR)]	[9 (5.8-11.0)]
≧6剤/日	[n.(%)]	[74 (75.5)]
≧9剤/日 (中央値)	[n.(%)]	[52 (53.1)]
性別 (女性)	[n.(%)]	[32 (32.7)]
年齢 (歳)	[median (IQR)]	[65 (56.8-73.0)]
≧65	[n.(%)]	[52 (53.1)]
透析歴 (月)	[median (IQR)]	[42 (21.8-113.5)]
≧42	[n.(%)]	[49 (50.0)]
ワライ-HDF	[n.(%)]	[46 (46.9)]
他科診療科受診	[n.(%)]	[41 (41.8)]
【併存疾患】		
糖尿病	[n.(%)]	[45 (45.9)]
心血管疾患	[n.(%)]	[36 (36.7)]
脳血管疾患	[n.(%)]	[15 (15.3)]
末梢動脈疾患	[n.(%)]	[11 (11.2)]
肝疾患	[n.(%)]	[14 (14.3)]
【原疾患】		
糖尿病性腎症	[n.(%)]	[34 (34.7)]
腎硬化症	[n.(%)]	[26 (26.5)]
慢性糸球体腎炎	[n.(%)]	[17 (17.3)]
多発性嚢胞腎	[n.(%)]	[9 (9.2)]
不明	[n.(%)]	[6 (6.1)]
その他	[n.(%)]	[10 (10.2)]
【血液検査値】		
血清アルブミン値 (g/dL)	[median (IQR)]	[3.5 (3.2-3.7)]
<3.5g/dL	[n.(%)]	[50 (51.0)]
血清補正カルシウム値 (mg/dL)	[median (IQR)]	[9 (8.7-9.4)]
<8.4, >10.4mg/dL	[n.(%)]	[15 (15.3)]
血清リン値 (mg/dL)	[median (IQR)]	[5.1 (4.5-5.8)]
<3.5, >6.0mg/dL	[n.(%)]	[20 (20.4)]
intact PTH値 (pg/mL)	[median (IQR)]	[153.4 (102.2-212.6)]
<60, >240pg/mL	[n.(%)]	[24 (24.5)]
β2-M値 (mg/L) (n=96)	[median (IQR)]	[24.1 (20.0-29.0)]
≧30mg/L	[n.(%)]	[21 (21.9)]
ヘモグロビン濃度 (g/dL) (n=97)	[median (IQR)]	[11.3 (10.8-11.9)]
<10, >12 g/dL	[n.(%)]	[30 (30.9)]
<10 g/dL	[n.(%)]	[11 (11.3)]
>12 g/dL	[n.(%)]	[19 (19.6)]
血清フェリチン値 (ng/mL) (n=96)	[median (IQR)]	[87.0 (53.3-150.5)]
<100, >250 ng/mL	[n.(%)]	[64 (66.7)]
<100 ng/mL	[n.(%)]	[54 (56.3)]
>250 ng/mL	[n.(%)]	[10 (10.4)]
【透析効率と栄養効果】		
kt/V (n=97)	[median (IQR)]	[1.52 (1.3-1.7)]
<1.4	[n.(%)]	[34 (35.1)]
nPCR (g/kg/day) (n=97)	[median (IQR)]	[0.82 (0.7-0.9)]
<0.9g/kg/day	[n.(%)]	[67 (69.1)]
GNRI (n=93)	[median (IQR)]	[92.33 (88.1-98.0)]
<91.2	[n.(%)]	[38 (40.9)]
CTR (%) (n=96)	[median (IQR)]	[47 (44.3-52.0)]
≧50%	[n.(%)]	[35 (36.5)]
Dry weight (kg)	[median (IQR)]	[59.1 (49.5-70.0)]
≧59.1kg	[n.(%)]	[48 (50.0)]

た。また透析効率と栄養効果については、標準化蛋白異化率（normalized protein catabolism rate: nPCR）で67名が管理目標不達成であった。

## 1. LCA を用いた患者像の分類

LCA は、潜在的なサブグループ（クラス）が存在し互いに相関するカテゴリデータに影響していると仮定して求めた潜在クラスモデルを用い、あるクラスに属した時の項目反応の条件付き確率を推定し、構造を分析する手法である。今回、処方薬や原疾患などのデータを 2 値データとしてカテゴリ化し、患者に対して特異的な特徴を有し、ポリファーマシーの割合が高い患者クラスを抽出するために LCA を実行してポリファーマシーと患者像の傾向を調査した。結果として 3 つのクラス（C1-3）に分類された（表 2）。図中の値は基準を満たした頻度を示し、低い値は紫色、高い値は黄色で示した。

【表2】 潜在クラス分析（LCA）

クラス (C)	C1	C2	C3	クラス (C)	C1	C2	C3
全体	36.7	31.0	32.3	【併存疾患】			
【基礎情報】				糖尿病	99.5	11.7	14.7
薬剤数 ≥6剤/日	93.3	91.4	36.5	心血管疾患	44.0	40.9	28.7
薬剤数 ≥9剤/日	68.5	80.9	4.2	脳血管疾患	9.8	29.8	11.2
性別 (女性)	40.7	33.6	21.7	末梢動脈疾患	19.1	15.2	0.6
年齢 (歳) ≥65	50.0	73.3	39.8	肝疾患	9.8	15.3	21.7
透析歴(月) ≥42	43.9	77.2	28.9	【原疾患】			
他科診療科受診 (yes)	80.9	22.8	7.5	糖尿病性腎症	90.2	0.6	0.6
オンライン-HDF (yes)	50.0	51.7	50.1	腎硬化症	12.9	29.9	39.3
【血液検査値】				慢性腎炎	0.6	40.6	18.4
血清アルブミン値 <3.5 g/dL	62.3	44.0	29.4	多発性嚢胞腎	0.5	15.2	18.2
血清補正カルシウム値 <8.4 mg/dL	19.1	8.3	7.2	不明	0.5	11.7	7.5
血清補正カルシウム値 >10.4 mg/dL	0.5	15.2	0.6	その他	9.7	4.4	18.3
血清リン値 <3.5 mg/dL	3.6	0.6	4.1	【ATC分類 第1レベル】			
血清リン値 >6.0 mg/dL	6.7	18.9	28.8	A	99.5	95.8	71.1
intact PTH値 <60 pg/mL	6.7	22.5	4.1	B	47.0	59.1	7.6
intact PTH値 >240 pg/mL	9.8	26.1	7.7	C	87.1	87.7	61.2
β2-M 値 ≥30 mg/L	15.9	30.1	14.5	H	28.5	58.8	22.0
ヘモグロビン濃度 <10 g/dL	16.0	15.2	4.1	J	3.5	8.0	0.6
ヘモグロビン濃度 >12 g/dL	19.1	22.5	21.8	L	0.5	7.9	0.6
血清フェリチン値 <100 ng/mL	47.0	66.3	60.7	M	37.7	43.9	64.7
血清フェリチン値 >250 ng/mL	9.7	15.3	4.1	N	47.0	62.6	0.6
【栄養 / 透析効率】				R	31.4	12.0	3.7
kt/V <1.4	34.4	22.8	46.4	V	80.9	88.0	92.8
nPCR <0.9 g/kg/day	90.2	70.3	49.8				
GNRI <91.2	34.5	62.8	25.3				
CTR ≥50%	31.4	48.3	28.8				
Dry Weight ≥59.1kg	65.5	30.0	60.5				

クラス 1 (C1) の特徴は、ほとんどが 6 剤以上のポリファーマシーであり、中央値 (9 剤) 以上も相当数存在した。C1 の病態の特徴は糖尿病併存であり、原疾患として糖尿病性腎症が大半を占める。また C1 で特徴的に使用の多い薬剤は ATC 分類上で A (消化管・代謝系)、B (血液・造血器系)、C (循環器系)、N (神経系) であった。

クラス 2 (C2) の特徴は、6 剤以上および中央値 (9 剤) 以上のポリファ

ーマシーであった。C2の病態の特徴は、非糖尿病患者が大多数を占め、高齢であり血管疾患を合併するとともに Dry Weight や Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) は低い傾向であった。主な原疾患は慢性腎炎、腎硬化症であった。また C2 で特徴的に使用の多い薬剤は ATC 分類上で A (消化管と代謝作用)、C (循環器系)、H (全身ホルモン製剤) であった。

クラス 3 (C3) では、6 種類以上の薬剤使用は少なく、9 種類以上の使用をほぼ認めなかった。C3 の病態の特徴は、非糖尿病であり、他のクラスより原疾患の多くが腎硬化症であった。また C3 で特徴的に使用の多い薬剤は ATC 分類上で M (筋骨格系) であり、使用の少ない薬剤は、B (血液・造血器管) と N (神経系) であった。C3 の患者はほとんど全員が 65 歳未満で、他の診療科を受診している頻度は低かった。

LCA の実施により、ポリファーマシーを有する患者像に関して新たな特徴が明らかになった。特に糖尿病を原疾患とする患者は、非糖尿病患者に比べポリファーマシーがかなり多い傾向にあることや、非糖尿病患者では、高齢者で栄養状態の悪い、いわゆるフレイルの状態である患者が 9 種類以上の薬剤を使用している可能性が高いことも示された。このような患者とポリファーマシーの関連は、糖尿病患者のポリファーマシーとは異なるポリファーマシーの性質を示していた。LCA は患者像、病態やそれに伴う使用薬剤のパターンを把握する有効な方法であり、薬剤師が個別介入を通じて減薬や効率的な処方を考える上で参考になると期待される。

## 2. ポリファーマシー (9 剤 (中央値) 以上/日) に対する ATC 分類の関連 ～単変量および多変量解析の評価～

ATC 分類とは薬の消費量に関する国際的な統計を取るために考案された医薬品の分類法であり、薬効、作用部位・器官および化学的特徴によって 5 段階レベルで分類される。この ATC 分類第 1 レベル (解剖学的部位に基

づくメイングループ) に対するポリファーマシー (9 剤以上/日) の患者数の割合について二変量解析を行い、その関係を検討した (表 3)。この結果

からも A (消化管

と代謝作用)、B

(血液と造血器

官)、C (循環器

系)、N (神経

系) の薬剤の使用

頻度が有意に高か

った。また、この

解析で統計学的に

有意であった分類については、ATC 第 2 レベル分類 (治療法サブグルー

プ) を用いて解析を行い、その統計学的な強弱を評価するために、ステッ

プライズ法を用いた多変量ロジスティック回帰分析を行った (表 4)。その

結果、A02 (胃酸関

連疾患用薬)、A07

(止瀉薬、腸内抗

炎症薬・抗感染

薬)、B01 (抗血栓

薬)、N05 (精神抑

制薬) の薬剤が選択された。これら薬剤の使用は、統計学的に独立して有

意にポリファーマシーに関連しており、単剤での使用・併用での使用に関

わらずポリファーマシーと関連することが示唆される。すなわち、消化性

潰瘍の際には抗血栓薬は使用しにくいものの、一方で抗血栓薬使用に伴う

消化性潰瘍予防目的の胃酸関連疾患用薬の併用があるなど、結果的に相加

【表3】ポリファーマシー(9剤以上)に対するATC分類 第1レベル 使用患者の割合と比較

ATC分類 第1レベル		<9	≧9	割合(%)	P 値
A 消化管と代謝作用	(-)	10	0	0.0	0.0003
	(+)	36	52	59.1	
B 血液と造血器官	(-)	38	25	39.7	0.0006
	(+)	8	27	77.1	
C 循環器系	(-)	15	4	21.1	0.0022
	(+)	31	48	60.8	
H 全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く	(-)	35	30	46.2	0.0859
	(+)	11	22	66.7	
J 全身用抗感染薬	(-)	46	48	51.1	0.1201
	(+)	0	4	100.0	
L 抗悪性腫瘍薬と免疫調整薬	(-)	46	50	52.1	0.4967
	(+)	0	2	100.0	
M 筋骨格系	(-)	25	27	51.9	0.8416
	(+)	21	25	54.3	
N 神経系	(-)	40	20	33.3	<.0001
	(+)	6	32	84.2	
R 呼吸器系	(-)	42	39	48.1	0.0591
	(+)	4	13	76.5	
V その他	(-)	7	5	41.7	0.5395
	(+)	39	47	54.7	

【表4】ポリファーマシー (9 剤 (中央値) 以上/日) に対するATC 分類 第2レベルとの関連性 ~ステップワイズ法を用いたロジスティック回帰分析~

ATC分類 第2レベル	調整オッズ比	95% 信頼区間	
		下限	上限
A02 (胃酸関連疾患用薬)	11.2	3.1	40.6
A07 (止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬)	4.9	1.1	22.3
B01 (抗血栓薬)	6.8	1.8	25.4
N05 (精神抑制薬)	10.5	2.3	47.9

的な多剤投与となっている可能性がある。今回、外来血液透析患者のポリファーマシー（9剤以上/日）について、使用が多い薬剤のATC分類を新たに見出した。また糖尿病患者はポリファーマシーが多いにもかかわらず、糖尿病治療薬は変数としては採用されず、透析患者では糖尿病治療薬の制限が影響していることが示唆された。このように、原疾患の直接的な治療薬でなくても、酸関連疾患、下痢、腸管感染、不安、不眠など様々な症状に対する処方により、間接的に使用薬剤数が増加し、ポリファーマシーに陥る可能性があることも意識する必要があると示唆された。

## 総括

外来血液透析患者は多くの薬剤が使用され、特に糖尿病患者と非糖尿病の高齢者を中心とした栄養状態が不良なフレイルの患者がポリファーマシーに陥っていることが明らかとなった。

また薬剤自体が原疾患の直接的な治療薬でない場合であっても、併存する症状によって間接的に薬剤の使用数が増加する可能性があることが初めて認識された。薬剤師による個別介入を通じて減薬や効率的な処方を考える上で、相互作用による悪影響や漫然投与回避するための対象を明らかとする端緒となり、そのような院内活動や研究に活用することが期待される。

## 《 参考文献 》

- 1) Nagano H., Tomori K., Koiwa M., Kobayashi S., Takahashi M., Makabe H., Okada H., Kushiya A., Pharmacy., 11., e43 (2023).