

# 透析患者の隠れた問題

—polypharmacy と服薬 adherence—

古久保 拓

白鷺病院薬剤科

key words : ポリファーマシー, アドヒアランス, 不適切な投薬

## 要 旨

ポリファーマシーの概念は、不必要な投薬や問題のある投薬がなされていないかを定期的に評価し修正する行動を促し、薬物治療の質向上のために存在していると考えられる。また、服薬アドヒアランスという言葉自体が患者に責任転嫁する意味を含まないよう、医療者は患者や治療の理解に努め、服薬が押し売りにならないサポートを継続すべきである。これらに関する問題を解決するキーワードとして「旗」と「哲学」を提案する。

## はじめに

今回、透析患者の薬物治療を考える上で、薬の多さ（ポリファーマシー）やその服用行動（アドヒアランス）について考える機会をいただいた。ただし、薬が多いことは問題だとか、処方数を減らせとか、アドヒアランス不良の患者が多いとか、服薬支援に力を注ぐべきなど、一般的な主張を繰り返しても現在の問題を改善することは難しいと考えた。このため、ポリファーマシーの概念が求めているものは何なのかを理解し、透析患者においてどのような場面でそれが問題なのかを考え、服薬アドヒアランスについて語るには、医療者はどのような哲学を有しておくことが大切なのかを探ることにした。この機会により、自らの日常のプラクティスを見直すきっかけになったことに感謝し、隠れた問題という2つのテーマについてその輪郭を描き

たいと思う。

## 1 透析患者とポリファーマシー

### 1-1 ポリファーマシーの意味の理解

ポリファーマシーの概念の背景には、薬剤数の増加による様々な悪影響（薬物有害事象の増加、薬物相互作用の可能性増大、服用間違いの増加、服薬アドヒアランス低下、医療コスト増大など）の存在がある。具体的には5~6種類以上でこれらの問題との関連が認められることが知られている<sup>1,2)</sup>。ただ、われわれに求められる行動とは、「必要以上の投薬」や「問題のある投薬」が行われていないか評価し、それを是正することであり、同時に必要な投薬を行うことでもある（表1）。現時点で問題を発生させている投薬だけでなく、将来的に不適切となる可能性が高い「潜在的に不適切な投薬：potentially inappropriate medications; PIMs」についても目を配る必要があり、PIMsの概念は透析患者においても当てはまることも報告<sup>3)</sup>されて

表1 薬物治療に関する定期的チェック項目

現在の薬物治療が
1. 本当に適切か？
2. 合理的か？
3. 有効性はあるか？
4. 安全性は問題ないか？
5. 利便性に問題はないか？（服用できているか）
6. 服薬指導は十分に行われているか？
7. 計画的か？（治療のゴール設定）

文献4を参考に著者作成

いる。つまり医療者にとってポリファーマシーとは、薬物治療における将来的な悪影響を含めた多職種による定期的チェックを求める概念と理解することができる<sup>4)</sup>。

1-2 透析患者とポリファーマシー

透析患者に限定したポリファーマシーの定義は現在のところ存在していない。ただし、透析患者は合併症が多く、近年の高齢化も加わって、治療薬の増加や多様化が存在していると推測される<sup>5)</sup>。実際に日本の調査報告<sup>6)</sup>では、6種類以上を服用している患者が7割以上で、錠剤数として平均16錠/日（リン吸着薬が平均7錠/日で最多）であったことから、透析患者においては一般的なポリファーマシーの定義に該当する例は多いと思われる。しかし、どの程度の薬剤の種類や錠剤の数が透析患者にとって不適切で、具体的にどのような問題が生じるのかについての解析は不十分である。さらには必要な治療が抜けていることも問題であり、現在の治療全体を俯瞰して最適な薬物治療に向けたベクトルを持つことが求められている。

一方で、透析患者は腎不全という臓器障害を有しており、腎排泄性の薬剤を適切に減量する必要がある。薬剤の適切な用量設定は、副作用の回避および副作用症状に対する追加投薬（処方カスケード）防止のため

に重要であり、これはすぐにでも取り組める課題である。日本腎臓病薬物療法学会<sup>7,8)</sup>では、「腎機能低下時に最も注意が必要な薬剤投与量一覧」を公開しており、透析患者における薬物適正使用の参考として活用していただきたい。

1-3 リン吸着薬が多いことは問題なのか？

リン吸着薬の錠剤の数は透析患者の処方薬の中で最も多く<sup>6,7)</sup>、数が多ければ服薬遵守率が低下し、服用しないと血清リン値がコントロール不良となる確率が有意に高まる<sup>7,8)</sup>。単純に錠剤数が多いことが問題であり、それを少なくするためにリン吸着能が高い製剤が好まれる傾向にあることも理解できる。一方で、現在の透析療法的能力では物理的に高リン血症は生じる。このためリン吸着薬は腎代替療法のひとつと考えることもでき、透析患者にとって「不必要」どころか「必須」なのである。よって、錠剤の数が多いことを第一の問題とせず、栄養不良を回避した食事摂取を行い、十分な透析量を確保し、薬剤の特性を理解して目標リン濃度の上限を目指して薬剤を使用するのが一般的な考えである<sup>9)</sup>。そして、薬剤数を必要最小限にすることと定期的な評価を前提に、ポリファーマシーの「錠剤の数」の概念から、リン吸着薬を外して考えることを個人的に提案したい（図1）。その他の腎不全合併

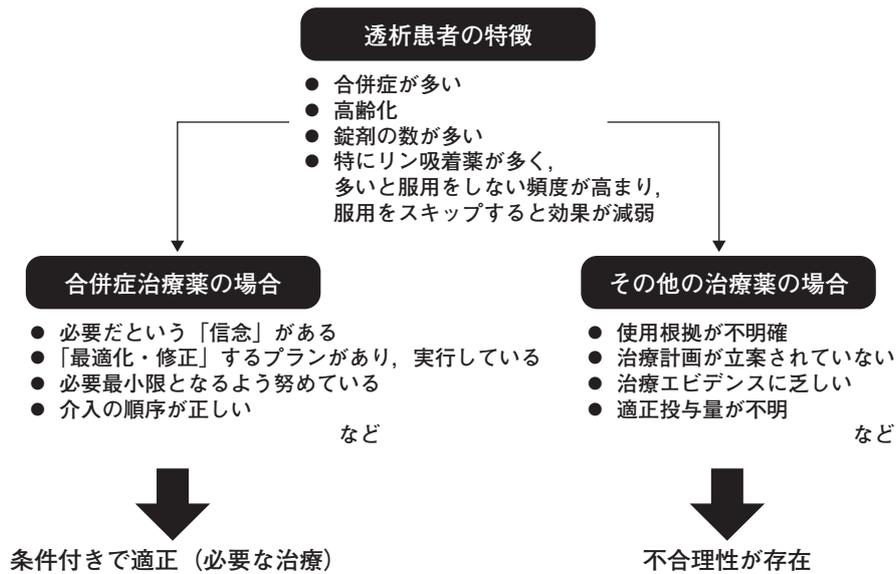


図1 透析患者のポリファーマシーの特徴と対策

一般に合併症治療薬は腎代替療法に含まれるとも考えられ、定期的評価を条件に必要と判断される。その他の治療薬に関しては、不合理性がないか定期的に確認し、中止・減薬を検討すべきと思われる。不合理性については、多職種の視点で評価することも場合により必要となる。（著者作成）

症（腎性貧血や二次性副甲状腺機能亢進症）の治療も同様である。これらにおける経口薬から注射薬への変更は治療の適切性の向上と同義ではない。注射薬であってもその必要性は再評価されるべきであり、ポリファーマシーの概念を適用してしかるべきだろう。

#### 1-4 問題点はどこにあるのか？

リン吸着薬に代表されるように、透析医は腎不全合併症への薬物治療が必要だという信念があり、治療を最適化し修正するプランを実行しているため、たとえ治療薬の種類が多くてもそれは（条件付きで）適切と判定されるだろう（図1）。一方で、現在の使用目的を説明できない、治療評価のプランが存在しないなど、根拠が希薄である薬物治療を行っていることには少なからず不合理性が存在する。それらの不合理性は患者に対する悪影響と関連している可能性があるため解消することが望まれる。透析患者に限らず、服用していないのに追加される、介入の順序を間違えている、各症状それぞれへの治療対応、なども薬剤が増加する要因であるため、服薬アドヒアランスの評価やプラクティスを見直す必要があるだろう。

通院透析患者は透析室の管理下にあるように錯覚しがちであるが、実際には持病や合併症および併発疾患により他院・他科受診を行っており、透析医以外から投薬を受ける機会が少なくない<sup>10)</sup>。この場合に危険な薬剤の選択、用量調節の不備、重複投薬、処方カスケードなどの問題が生じやすく、薬物治療の情報を、透析医が的確に把握できない状態そのものがリスクとなる。このため、かかりつけ薬局における薬剤師による管理およびおくすり手帳を活用するなど患者のリテラシー向上に関する啓発も必要であろう。

#### 1-5 ポリファーマシーへの対応方法

ポリファーマシーの本質は、薬物治療適正化への起点となる「旗」と認識され、われわれに要求する行動とは「再評価の促し」である。困っている場合、不安のある場合はどうか旗を立てて欲しい。プロブレムリストに「ポリファーマシー」を入れることで旗を立てることもできるだろう。旗を認識することで他のメディカルスタッフからの意見が出やすくなり、隠れていた問題点が浮き彫りになり、処方カスケードから脱却できる道筋が見えてくるなど、いくつかのメリットを

もたらすきっかけになる。当然、患者の日常生活状況を理解しサポートしている方からの情報も活用すべきであろう。また、「医師はなぜ無効で危険な治療を行うのか」という論説<sup>11)</sup>において、その理由が8種類あげられている。その中に、「誰も疑問点を尋ねてこないから」というのがある。薬剤師も疑問点について自己解釈せずに医師と相談を重ね、処方方をより良いものに改善していく努力を共に行うべきである（講演会当日も、遠慮せずぜひそうしてほしいとの意見を頂いたことを付け加える）。

## 2 透析患者と服薬アドヒアランス

### 2-1 服薬アドヒアランスの意味

服薬アドヒアランスとは「患者が積極的に治療方針の決定に参加し、その決定に従って治療を受けること」を意味し、主語は患者である（図2）。しばしば服薬遵守（コンプライアンス）と対比される。医療者は、治療（薬）が患者に受け入れられ服薬行動が可能かを考え、服薬を妨げる因子の有無やその解決策について評価提案し、患者と相談の上、行動を支援していく必要がある。特に慢性疾患の治療を行う患者は、薬に対する信頼というよりも、治療目的を提示して処方する医師への信頼により服用を継続するのだと思う。実際に欧州の調査<sup>12)</sup>において患者と医師との「関係性（信頼度）」が服薬アドヒアランスに関連していることが示されている。この点における処方医（あるいはメディカルスタッフ）が意識すべき行動とは、投薬時に意思決定プロセスに関与し、未解決な問題を残さない（プランを立てる）ことであるとアドバイスされてい

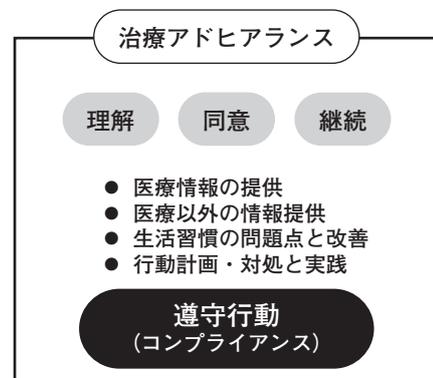


図2 治療アドヒアランスの概念図

治療アドヒアランスの向上により、寿命の延長やQOL改善をめざす。服薬を行うことのみがこの概念を構成しているのではない。そして、アドヒアランスを高めるために、様々な支援が考えられる。（著者作成）

る。服薬アドヒアランスの維持には、患者と医療者の関係性はきわめて重要な因子なのである。

## 2-2 透析患者と服薬アドヒアランス

一般的に、薬剤数が多くても効果的な薬物治療であれば、服薬アドヒアランスの不良は期待される臨床効果の減弱につながるため、服用の継続が推奨される<sup>13)</sup>。透析患者あるいは慢性腎臓病患者において服薬アドヒアランスとアウトカムとの関係性を評価した報告は少ないが、腎機能低下の進行抑制<sup>14)</sup>、リン管理<sup>7)</sup>、心血管系治療薬<sup>15)</sup>などにおいて服薬アドヒアランスを保つことの意義は示されている。透析患者においても錠剤の数が多いことや処方内容が複雑化することと服薬アドヒアランスの低下は関連するとされており<sup>16,17)</sup>、最小限の投薬数で理解しやすいシンプルな処方が良いことはいうまでもないだろう。

## 2-3 リン吸着薬と服薬アドヒアランス

リン吸着薬の服薬アドヒアランス不良は血清リン濃度のコントロール不良と関連しており、服薬をスキップする回数が多ければ血清リン管理は悪くなりやすいという比較的わかりやすい関係がある<sup>18)</sup>。日本の透析患者は諸外国と比べてリン吸着薬の服薬遵守率は高いと報告<sup>7)</sup>されているが、医療者が考えているよりも良好ではないという指摘<sup>19)</sup>もあり、服薬サポートは継続して実施していく必要があるだろう。アドヒアランスを高めるには、薬剤の特性を理解した上で処方の複雑さを回避することが処方時に可能な介入であると思われるが、患者自身のリン値コントロールに関する理解

度（管理を継続することの重要性に対する信念）や服薬を支援するサポート体制も、服用を適切に継続する上で重要であると考えられている<sup>20)</sup>。

服薬指導のポイントとしては、血清リン値が高いという結果に対して、変動性のあるプロセスにおける問題点（外食が多い、加工食品の摂取が多いなど）を指摘し行動の改善を求めるべきであり、個人の能力に原因を求めてはいけない。血清リン値が改善した場合も同様に、特定の行為（清涼飲料水を飲まなかった、リン吸着薬を適切に使用した）を評価（褒める）すべきである。血清リン値は、患者本人が複数の手段を用いてコントロールしているのだと自覚し続けなければ内発的な動機付け（服用のモチベーション）は失われていくと考えられている。ただ、服薬アドヒアランス不良の原因は多種多様であり<sup>21,22)</sup>、その改善には多職種介入が必要な領域である。

## 2-4 きちんと服用して下さい

それは改めて言われなくてもわかっている。問題は、どうやって服用を継続するのかである。患者指導、一包化、カレンダー配薬、介助者の支援など、服用を継続するためのいくつかのサポートが行われている。もちろんそれらのサポートも重要であるが、医療者がアドヒアランスという言葉を使う際には、それがコンプライアンスの意味になっていないか自問すべきである（服用さえすれば治療はうまくいく、服用しないからうまくいかないという幻想）。また、服薬習慣は、単に薬に関する知識を有しているから形成されるものではない。その理由は実に様々に存在しているのであ

表2 服薬を行う・行わない様々な理由

区分	服薬する理由	服薬しない理由
信念・信頼	<ul style="list-style-type: none"> <li>健康を保つと信じている</li> <li>良い患者でいたい</li> <li>医療チームを信頼している</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>長生きしたいと思わない</li> <li>医師に疑問を聞けない</li> <li>必要性を感じない</li> </ul>
サポート	<ul style="list-style-type: none"> <li>妻がしっかりしている</li> <li>夫がいると安心してのめる</li> <li>ヘルパーが優秀</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>説明が足りない</li> <li>薬剤師が忙しそう</li> <li>薬局が遠い</li> </ul>
習慣化・物理的	<ul style="list-style-type: none"> <li>ビルケースに入れている</li> <li>食卓に出している</li> <li>決まったTVの時間に服用</li> <li>アラームを利用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>忘れてしまう</li> <li>食事を抜くことがある</li> <li>錠剤が大きい</li> <li>錠剤を取り出しにくい</li> <li>カプセルがのめない</li> <li>副作用が心配</li> </ul>

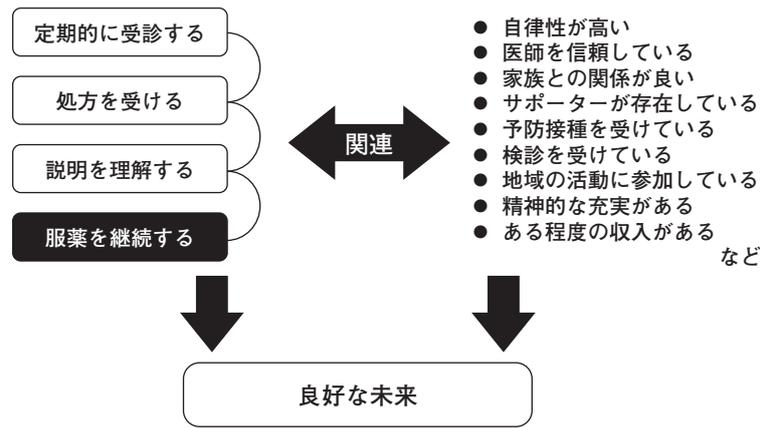


図3 服薬アドヒアランスに関連する因子

健康行動と服薬行動は関連していることが示されている。つまり良好な未来は、薬の効果だけで得られるわけではなく、行動（および心理）自体に意義がある可能性がある。このため、「薬の本当の効果」の判定は難しい。（著者作成）

る<sup>22,23)</sup> (表2)。服薬アドヒアランスという概念が「理解の上、自分で服用」することを要求しているとすれば、服薬行動を自らの生活の中に取りこめるような支援が必要なのではないだろうか。抽象的で現状の問題点を拾い上げないまま疾患や薬物治療に関する説明や指導を行っても、それはおそらく（効率的には）実を結ばないだろう。

### 2-5 薬は必ずのんだ方が良いか？

医療者は患者の良好な未来を得るために効果的であるとされる薬を用い、その服用を指導する。しかし、その良好な未来は薬だけの作用によりもたらされるとは限らない。慢性心不全患者においてプラセボの服薬アドヒアランスが高いことが死亡リスクの有意な低下に関連していたという解析<sup>24)</sup>があるし、スタチンの治療を受けた患者やその服用を継続した患者は、それらを行わなかった患者に比べて、インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの接種やマンモグラフィ検査や便潜血検査の実施など、健康と関わりのある行動を有意に高い割合で実施していたという<sup>25)</sup>。服薬行動と、患者の自律性の高さや健康および社会活動への関心の高さなどには関連がある。つまり、薬の効果とは別に、服薬を継続する「行動」に意味があるとも考えられるのである。医療者は投薬開始後の良好な反応の多くを「薬の効果」として捉えがちであるが、このような関係の存在は、「薬の本当の効果の評価するのは難しい」ことをわれわれに改めて教えてくれている (図3)。

また、人間の寿命における医療の貢献はそれほど大きくないとする報告もある<sup>26)</sup>。遺伝的因子はやむをえないにしても、社会環境や行動様式の改善は実行することができ、健康の維持や疾患を有する患者の寿命の延長に少なからず影響するものと考えられる。ただ、医療と接点が比較的薄い部分への介入は、訓練されていない医療者には難しいのかもしれない。

以上のように、処方薬は必ず服用されるべきか？については、経験やエビデンスなどから構成される医学的な観点に加えて、社会的背景とともに患者（あるいは家族、そして処方医）の価値観や信念という哲学的側面からの評価も加えて考えるべきであろう。

### おわりに

透析患者においてもポリファーマシーや服薬アドヒアランスに関する問題は確かに存在する。ポリファーマシー問題には、まず「旗」を立ててほしい。アドヒアランスの改善には価値観や信念などを取り入れた哲学的側面からの思考も役立つだろう。透析患者では通院機会が確保されているためそれらの問題に介入しやすいともいえるが、いずれも1人では解決できず、継続して取り組むべき終着点のない課題として認識しておくべきだろう。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

### 文献

- 1) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, et al.: High risk of ad-

- verse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs : analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12 : 761-762.
- 2) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al. : Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12 : 425-430.
  - 3) Nedin Ranković G, Janković SM, et al. : Potentially inappropriate prescribing of drugs in elderly patients on chronic hemodialysis treatment. *Clin Nephrol* 2018; 89 : 453-460.
  - 4) St Peter WL : Management of polypharmacy in dialysis patients. *Semin Dial* 2015; 28 : 427-432.
  - 5) Aoki T, Yamamoto Y, Ikenoue T, et al. : Multimorbidity patterns in relation to polypharmacy and dosage frequency : a nationwide, cross-sectional study in a Japanese population. *Sci Rep* 2018; 8 : 3806.
  - 6) Iwashita Y, Ohya M, Kunimoto S, et al. : A Survey of drug burden in patients undergoing maintenance hemodialysis in Japan. *Intern Med* 2018; 57 : 2937-2944.
  - 7) Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, et al. : Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 : 1089-1096.
  - 8) 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.
  - 9) Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, et al. : Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr* 2008; 88 : 1511-1518
  - 10) Battistella M, Jandoc R, Ng JY, et al. : A Province-wide, cross-sectional study of demographics and medication use of patients in hemodialysis units across Ontario. *Can J Kidney Health Dis.* 2018; 5 : doi : 10.1177/2054358118760832.
  - 11) Doust J, Del Mar C : Why do doctors use treatments that do not work? *BMJ* 2004; 328 : 474-475.
  - 12) Stavropoulou C : Non-adherence to medication and doctor-patient relationship : Evidence from a European survey. *Patient Educ Couns* 2011; 83 : 7-13.
  - 13) Wu JY, Leung WY, Chang S, et al. : Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy : randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333 : 522.
  - 14) Tangkiatkumjai M, Walker DM, Praditpornsilpa K, et al. : Association between medication adherence and clinical outcomes in patients with chronic kidney disease : a prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 : 504-512.
  - 15) Molnar MZ, Gosmanova EO, Sumida K, et al. : Predialysis cardiovascular disease medication adherence and mortality after transition to dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 68 : 609-618.
  - 16) Neri L, Martini A, Andreucci VE, et al. : Regimen complexity and prescription adherence in dialysis patients. *Am J Nephrol* 2011; 34 : 71-76.
  - 17) Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, et al. : Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 39-44.
  - 18) Dolores Arenas M, Pérez-García R, Bennouna M, et al. : Improvement of therapeutic compliance in haemodialysis patients with poor phosphorus control and adherence to treatment with binders : COMQUELFOS study. *Nefrologia* 2013; 33 : 196-203.
  - 19) Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, et al. : Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 39-44.
  - 20) Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, et al. : 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.
  - 21) Kalantar-Zadeh K : Patient education for phosphorus management in chronic kidney disease. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7 : 379-390.
  - 22) Ghimire S, Castelino RL, Jose MD, et al. : Medication adherence perspectives in haemodialysis patients : a qualitative study. *BMC Nephrol* 2017; 18 : 167.
  - 23) Sanders MJ, Van Oss T : Using daily routines to promote medication adherence in older adults. *Am J Occup Ther* 2013; 67 : 91-99.
  - 24) Granger BB, Swedberg K, Ekman I, et al. : Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme : double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366 : 2005-2011.
  - 25) Patrick AR, Shrank WH, Glynn RJ, et al. : The association between statin use and outcomes potentially attributable to an unhealthy lifestyle in older adults. *Value Health* 2011; 14 : 513-520.
  - 26) Schroeder SA : We can do better—improving the health of the American people. *N Engl J Med* 2007; 357 : 1221-1228.

#### 参考 URL

- ‡ 1) 日本腎臓病薬物療法学会「腎機能低下時に最も注意が必要な薬剤投与量一覧」<https://www.jsnp.org/>