

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

透析患者に対する服薬支援のための
認知機能および QOL に関する研究

長澤 宏之

目 次

| | |
|---------------------------------|----|
| 序論 | 1 |
| 第1章 透析患者のQOLが服薬コンプライアンスに及ぼす影響 | |
| 第1節 緒言 | 4 |
| 第2節 方法 | 5 |
| 第3節 結果 | 12 |
| 第4節 考察 | 21 |
| 第2章 透析患者のQOLが介護者のQOLに及ぼす影響 | |
| 第1節 緒言 | 24 |
| 第2節 方法 | 25 |
| 第3節 結果 | 31 |
| 第4節 考察 | 45 |
| 第3章 慢性腎臓病患者において認知機能に影響を与える薬剤の探索 | |
| 第1節 緒言 | 49 |
| 第2節 方法 | 51 |
| 第3節 結果 | 56 |
| 第4節 考察 | 61 |
| 総括 | 64 |
| 謝辞 | 67 |

引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 68

略語・・ 77

序 論

世界において透析治療をはじめとした腎臓代替医療を受けている腎臓病患者は、2001年の時点でおおよそ140万人いるとされており^{1,2)}、米国では2014年度末に透析および腎移植を受けた患者はおおよそ68万人と報告されている³⁾。また、日本の慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）患者も2012年には1,330万人を超え、透析治療を必要とする末期腎不全の予備軍として注目されている。透析患者の割合は、2001年の時点で人口100万人当たり1,830人と世界の中で最も多く²⁾、2018年には、その人数が33.9万人を超えている⁴⁾。

近年、透析治療に用いる医療機器、医療材料および薬剤の発展により、患者の延命のみならず、患者本人の主観に基づく健康度や役割機能、社会機能など、日常生活の維持・向上が重要視されるようになった。一方、透析治療は一般的に日常生活の中で週2～3回通院し、1回3時間程度の透析を行うため、患者の生活の質（quality of life：QOL）に及ぼす影響は大きいと考えられる。実際、透析患者に対するQOLの先行研究では、透析患者のQOLの一部において低値を示すことが報告されている⁵⁻⁸⁾。

透析患者は、透析治療の導入期、維持期および終末期を通して、基礎疾患である腎不全による副次的症状が頻繁に現れるため⁹⁻¹¹⁾、多くの患者が複数の薬剤で薬物治療を行っている。透析患者の服薬管理状況として、服薬アドヒアランスに関する研究はいくつか報告されているが¹²⁻²⁰⁾、透析患者のQOLと内服薬の服薬管理状況の関係は明らかにされていない。この関係を把握することは透析患者に対し、適切な治療およびケアを行う上で重要である。

また、CKDに対する透析治療は長期に及ぶため、治療の継続には家族等の介護・介助が不可欠である。これまで、認知症、がん、パーキンソン病および精神疾患

を有する患者の介護者負担が大きいことは報告されており²¹⁻²⁶⁾、透析患者の介護者でも、介護による負担が大きいこと^{12,13)}、および QOL の一部が低値を示すことが報告されている²⁷⁻³⁰⁾。しかしながら、透析患者の QOL が介護者の QOL に及ぼす影響については明らかにされておらず、この関係を明らかにすることは、患者だけではなく介護者にも配慮した治療およびケアを行う上で重要である。

一方、増え続ける CKD 患者において、認知機能を維持する重要性が高まっている。認知症の多くは不可逆的であり、患者の QOL を大きく損なうため、その予防が重要となる。CKD 患者の認知機能障害の原因となるメカニズムの 1 つとして、アルブミン尿と酸化ストレスが考えられているが、まだ明らかにされていない他の原因がある可能性もある。実際、CKD 患者における使用薬剤と認知症との関係はほとんど明らかにされていない。

そこで、本研究では、CKD 患者に対して、薬剤師として効果的な服薬支援を行うための新たなエビデンスを得るために、透析患者およびその介護者における認知機能および QOL に関する研究を実施した。

第 1 章では、透析患者に対して、服薬管理状況と、EQ-5D (EuroQol 5 Dimension) および KDQOL-SF (the Kidney Disease Quality of Life-Short Form version 1.3) を用いて QOL を評価し、透析患者の QOL が服薬コンプライアンスに及ぼす影響について解析を行った。その結果、透析患者は、一日の服用薬剤数および服用回数が多く、およそ 3 人に 1 人は服薬コンプライアンスが低かった。また、透析患者の多くは、腎機能による負担および身体的な QOL が低く、認知機能、人とのつきあいおよび精神的な QOL は高かった。さらに、睡眠に関する QOL が低い患者に比べ、高い患者は服薬コンプライアンスが良好であることが明らかになった。これにより、透析患者における睡眠の質の改善が服薬コンプライアンスを改善することを明らかにした。

第2章では、透析患者に EQ-5D および KDQOL-SF、介護者に EQ-5D および SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey v2) を用いて QOL を評価し、透析患者の QOL が介護者の QOL に及ぼす影響について解析を行った。その結果、透析患者の社会的な QOL が高いと介護者の身体的な QOL が一般の人より低いこと、透析初期に介護者の精神的な QOL が低いこと、および患者の腎疾患による負担が大きいと介護者の精神的な QOL は低いことが明らかになった。これにより、介護に慣れていない透析開始初期の介護者の支援、透析患者の腎疾患による負担軽減を中心に治療支援を行うことで、介護者の QOL を改善できることを明らかにした。

第3章では、CKD 患者の認知機能に影響を与える薬剤について、association rule mining および Bayesian Confidence Propagation Neural Network を用いて、大規模医療データベースである Japanese Adverse Drug Event Report database の解析を行った。シグナルが検出された薬剤のうち、報告が 20 症例以上ある薬剤は、バラシクロビル、アマンタジン、ナルフラフィン、プレガバリン、アシクロビルであることが明らかになった。これらシグナルが検出された薬剤は CKD 患者の認知機能に影響を及ぼす可能性があり、使用に十分な注意が必要であることを明らかにした。

以上の結果について、本論文では3章にわたり詳述する。

第1章 透析患者のQOLが服薬コンプライアンスに及ぼす影響

第1節 緒言

慢性腎不全患者の多くは血液透析や腹膜透析などの治療を受けている。近年、透析治療における医療機器、医療材料および薬剤の発展により、患者の延命のみならず、患者本人の主観に基づく健康度や役割機能、社会機能などの日常生活の維持・向上が重要視されるようになった。一般的に透析治療は週2～3回通院し、1回3時間程度かけて透析を行う。そのため、患者のQOLに及ぼす影響は大きいと考えられる。これまで、透析患者に対するQOL研究では、透析患者のQOLの一部において低値を示すことが報告されている⁵⁻⁸⁾。

透析患者は、透析治療の導入期、維持期および終末期において、基礎疾患である腎不全の副次的症状が頻繁に現れるため⁹⁻¹¹⁾、多くの患者が複数の薬剤で薬物治療を行っている。複数の薬剤による治療は透析患者にとって薬物治療を複雑化すると同時に、有害事象のリスクを意識させ、服薬コンプライアンスを低下させる可能性がある。服薬コンプライアンスの低下により、処方された薬剤の効果が期待できなくなり、死亡率および入院回数を増加させることが考えられる。したがって、薬物治療における服薬コンプライアンスの維持は、透析患者の効果的な治療を行う上で重要である。透析患者の服薬管理状況として、服薬コンプライアンスに関する研究はいくつか報告されているが¹⁴⁻²²⁾、透析患者におけるQOLと内服薬の服薬管理状況の関係は明らかにされていない。この関係を把握することは透析患者に対し、適切な治療およびケアを行う上で重要である。

そこで、本研究では、透析患者のQOLが服薬コンプライアンスに及ぼす影響を明らかにすることを目的として、透析患者を対象に調査を行った。

第2節 方法

1. 調査対象

2015年6月1日から2015年12月31日までの期間に、セコメディック病院および千葉中央メディカルセンターで透析治療を受けたCKD患者のうち、薬剤を自己管理している患者92人を対象とした。

2. 調査項目

調査は自己記入式アンケートを用い実施した。アンケート内容はできるだけ簡潔に回答できるようにした。

2.1 健康関連の生活の質調査票

患者属性は年齢、性別、透析期間、血液透析の原因疾患、および併存疾患とした。併存疾患は電子診療録から抽出し、国際疾病統計分類（世界保健機関、2016年）に基づいて分類した。

患者QOLは、EQ-5D²³⁾および腎疾患特異的尺度であるKDQOL-SF²⁴⁾を用いた。EQ-5DおよびKDQOL-SFの調査票は調査実施前に使用登録を行った。EQ-5DとKDQOL-SF内に含まれる包括的QOL尺度であるSF-36^{25,26)}は、多くの国で使用されている。SF-36については、各国の国民標準値が公表され、調査したQOLスコアで、国民標準値との比較が可能となる。

EQ-5Dは、5項目法と視覚評価法（Visual Analogue Scale : VAS）の2部から構成されるQOL調査票であり、健康水準の変化を基数的に評価するための包括的な尺度として、一般集団を対象とした健康状態の調査や臨床研究において広く用いられている²³⁾。5項目法では、あらゆる健康状態を、「移動の程度」、「身の周り

の管理」、「ふだんの活動」、「痛み／不快感」および「不安／ふさぎ込み」の5つの領域に分解し、それぞれについて「問題がない（レベル1）」、「いくらか問題がある（レベル2）」および「問題がある（レベル3）」の3段階で記述する。それぞれの健康状態は先にあげた項目の順に5つの数字の組み合わせを日本語版効用値換算表に基づいて、最高値を1.000とした効用値を算出する。VASは、下端を「想像できる最も悪い健康状態」、上端を「想像できる最も良い健康状態」とした20cmの線分上で行われ、線分上で下端0から上端100までの点数として一元化される²³⁾。

KDQOL-SFは、腎疾患特異的尺度、非健康関連QOL測定尺度および包括的QOL測定尺度で構成されている^{25,26)}。腎疾患特異的尺度は40の質問項目から成り、「症状」、「腎疾患の日常生活への影響」、「腎疾患による負担」、「勤労状況」、「認知機能」、「人とのつきあい」、「性機能」および「睡眠」の8領域の下位尺度に分かれる。非健康関連QOL測定尺度は4つの質問項目から成り、「ソーシャルサポート」、「透析スタッフからの励まし」、「透析ケアに対する患者満足度」の3領域の下位尺度に分かれる。いずれの場合も最低値を0、最高値を100とする下位尺度得点として得点化し、得点が高いほどQOLが高いことを表す。包括的QOL測定尺度は、健康関連QOLを評価するための包括的尺度（SF-36）であり、36の質問項目から成り、「身体機能」、「日常役割機能（身体）」、「体の痛み」、「全体的健康感」、「活力」、「社会生活機能」、「日常役割機能（精神）」および「心の健康」の8領域の下位尺度に分けられる。それぞれの項目について最低値を0、最高値を100とする下位尺度得点として得点化する。また、下位尺度より国民標準値を基準としたNBS（norm-based scoring）得点およびサマリースコア〔身体的側面のサマリースコア（physical component summary：PCS）、精神的側面のサマリースコア（mental component summary：MCS）および役割/社会的側面のサマリースコア

(role-social component summary : RCS)] が測定可能である。なお、NBS 得点およびサマリースコアは、平均値 50、標準偏差 10 を国民標準値とした偏差得点で表される。

2.2 服薬管理状況調査票

服薬管理状況は独自に作成した調査票 (Fig. 1) により調査した。服薬管理状況は、それぞれ「職業」、「薬の管理」、「薬の保管」、「薬の保管状態」、「服薬状況」、「効果の知識」および「副作用の知識」とした。服用薬剤数、服用回数は電子診療録を用いて調査した。

Medication Management Situation

Question 1 What is your current occupation? (Please choose one number and circle it)

| | | |
|--------------|-------------|----------------------|
| 1 Unemployed | 2 Part-time | 3 Full-time employee |
| 4 Other () | | |

Question 2 Who is managing your medication?
(Please circle the most applicable number)

| | |
|--------------------------|---|
| 1 The patient themselves | 2 Husband or wife (including unmarried) |
| 3 Other family member | 4 Individual other than family |

Question 3 How is your medication being stored?
(Please circle the most applicable number)

| |
|--|
| 1 Storage in a medicine bag from the pharmacy |
| 2 Storage in a different container (empty can, bottle, plastic bag, etc.) |
| 3 Storage in a medication-specific container (container that separates medication for each usage, medication calendar, etc.) |
| 4 Other () |

Question 4 When storing the medication, what state is it in?
(Please circle the most applicable number)

| |
|---|
| 1 In the sheet that it was received in, popping the pills out each time |
| 2 In the sheet but cut into small pieces (1 tablet each or 1 dosage each) |
| 3 Storage after removal from sheet (can be taken immediately as is) |
| 4 Had pharmacy package it individually (divided packages for each use) |
| 5 Other () |

Question 5 What is your medication administration situation? (Please circle the most applicable number)

| |
|--|
| 1 Take it without forgetting |
| 2 Sometimes forget to take it (1 or 2 times per week) |
| 3 Often forget to take it (about once per two days) |
| 4 Almost never take it in line with physician instructions |
| 5 Other () |

Question 6 Do you know the effects of the medication?
(Please circle the most applicable number)

| Do not know at all | Do not know much | Normal | Know somewhat | Know very well |
|--------------------|------------------|--------|---------------|----------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Question 7 Do you know about the side effects of the medication?
(Please circle the most applicable number)

| Do not know at all | Do not know much | Normal | Know somewhat | Know very well |
|--------------------|------------------|--------|---------------|----------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

This is the end of the survey. Thank you for your cooperation.

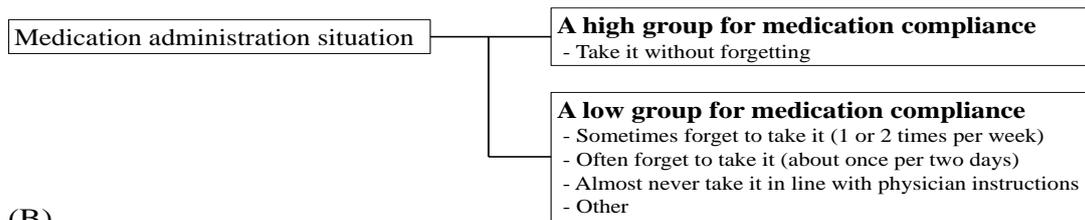
Fig. 1 Survey regarding medication management situation.

今回の研究では、服薬アドヒアランスではなく、処方薬を服用したかどうかの服薬コンプライアンスを評価した。服薬コンプライアンスを評価するための指標として、独自に作成した自己報告式のアンケート「服薬状況」(Fig. 1、問5)を使用し、「忘れずに飲んでいる」「ときどき飲むことを忘れる(週1~2回)」「よく飲むことを忘れる(2日に1回くらい)」「ほとんど医師の指示通りに飲めていない」および「その他」から選択する形式とした。

2.3 層別化の基準

各項目が服薬コンプライアンスに及ぼす影響を調べるために、下記の層別化を行った。「服薬状況」の回答により服薬コンプライアンスの高い群と低い群に層別化した。(Fig. 2A)。「忘れずに飲んでいる」と回答した人を服薬コンプライアンスの高い群、「ときどき飲むことを忘れる(週1~2回)」、「よく飲むことを忘れる(2日に1回くらい)」、「ほとんど医師の指示通りに飲めていない」および「その他」と回答した人を服薬コンプライアンスの低い群とした。また、患者属性、EQ-5D、KDQOL-SF、服用薬剤数および服用回数についてはTable 1の基準により層別化を行った。なお、効用値の基準値は藤川らが一般住民を対象に実施した調査で得られた効用値(0.877)とした²⁷⁾。「服薬状況」以外の服薬管理状況についてはFig. 2Bの基準により層別化を行った。

(A)



(B)

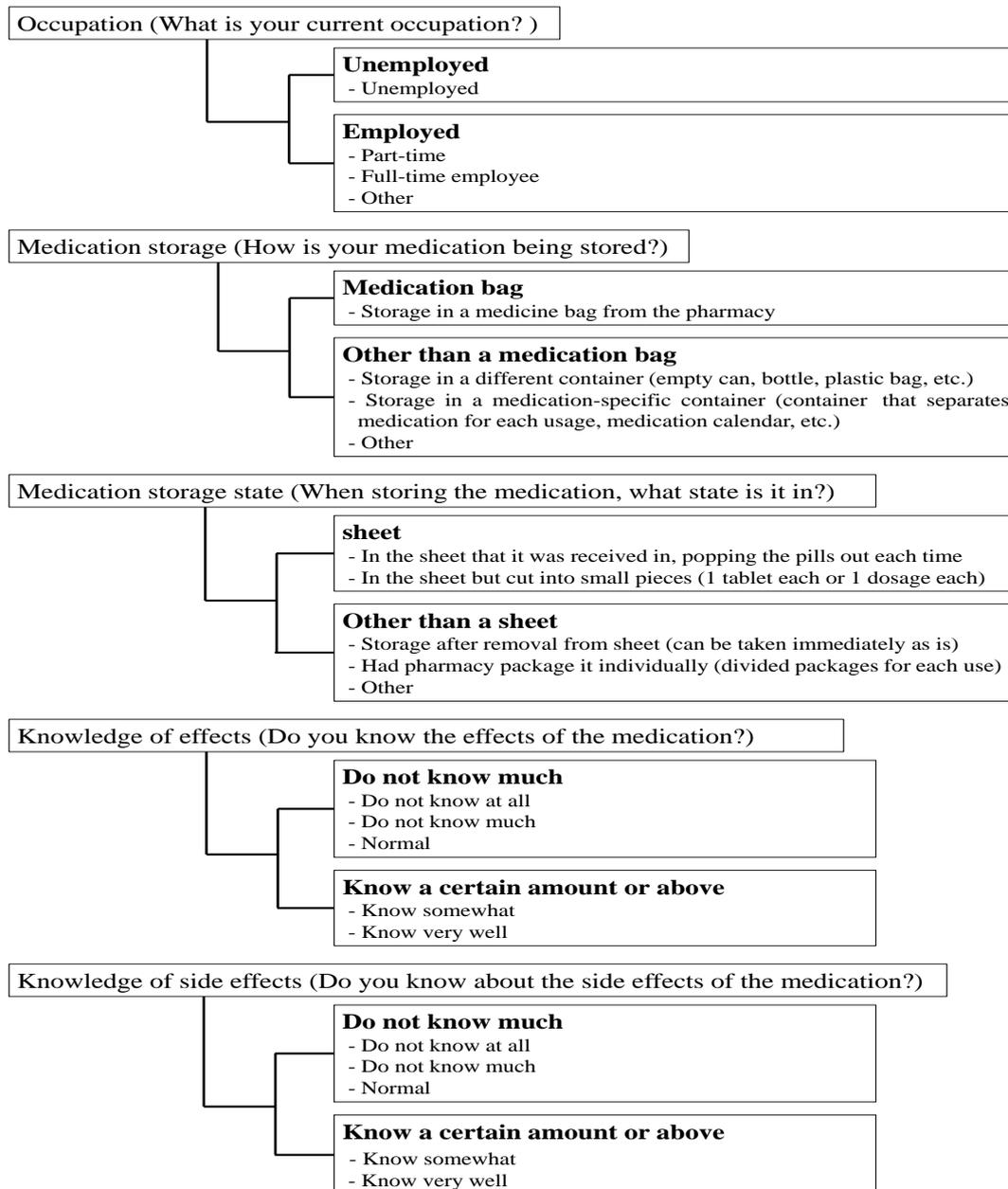


Fig. 2 Stratification criteria for medication compliance and medication management situation.

(A) Medication compliance. (B) Medication management situation.

Table 1 Stratification criteria.

| | | |
|---|-------------------|------------------|
| Characteristics | | |
| Age (years) | ≥65 | <65 |
| Sex | male | female |
| Dialysis period (months) | ≥median | <median |
| Causative disease | diabetes mellitus | kidney disease |
| QOL | | |
| EQ-5D | | |
| Utility value | ≥standard value | < standard value |
| KDQOL-SF | | |
| Kidney disease-specific scale | | |
| Symptoms/problems | ≥mean | <mean |
| Effects of kidney disease | ≥mean | <mean |
| Burden of kidney disease | ≥mean | <mean |
| Work status | ≥mean | <mean |
| Cognitive function | ≥mean | <mean |
| Quality of social interaction | ≥mean | <mean |
| Non-health related QOL scale | | |
| Social support | ≥mean | <mean |
| Dialysis staff encouragement | ≥mean | <mean |
| Patient satisfaction | ≥mean | <mean |
| Summary Scores | | |
| PCS | ≥50 | <50 |
| MCS | ≥50 | <50 |
| RCS | ≥50 | <50 |
| Number of medications | ≥7 | <7 |
| Frequency of administration (times/day) | ≥6 | <6 |

QOL: quality of life, EQ-5D: EuroQol 5-Dimension, KDQOL-SF: The Kidney Disease Quality of Life instrument Short Form version 1.3, PCS: physical component summary, MCS: mental component summary, RCS: role-social component summary

3. 解析および統計処理

服薬コンプライアンスが高い群と服薬コンプライアンスが低い群における、患者属性、患者 QOL および「薬の管理」、「服薬状況」を除く服薬管理状況に関する項目の割合の差を調べるために、Fisher の直接確率検定を用いて単変量解析を行った。また、「服薬状況」を従属変数、患者属性、EQ-5D の効用値、腎疾患特異的尺度、非健康関連 QOL 測定尺度、包括的 QOL 測定尺度のサマリースコアおよび「薬の管理」、「服薬状況」を除く服薬管理状況の項目のうち、単変量解析で $P < 0.20$ を満たす項目を独立変数として多重ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。なお、 $P < 0.05$ で有意差ありとした。統計処理には IBM SPSS 24.0J (Armonk, New York) を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、岐阜薬科大学（承認番号：平 27-13）、セコメディック病院（承認番号：SM2015-57-2）および千葉中央メディカルセンター（承認番号：H27-研 2）の倫理委員会の承認を得て実施した。なお、対象患者には文書による十分な説明を行い、書面による同意を得て調査を実施した。

第3節 結果

1. 回収率および有効回答率

アンケートの回収率は100%(92/92)であった。また、有効回答率は100%(92/92)であった。

2. 患者属性

患者属性を Table 2 に示す。年齢は 67.0 ± 11.6 歳（平均値 \pm 標準偏差）で、性別の割合は女性が 21 人（22.8%）、透析期間の中央値は 81.5 ヶ月であった。血液透析に至る原因疾患は糖尿病（50.0%）および腎疾患（50.0%）であった。

Table 2 Patient characteristics.

| | n=92 |
|--|-----------------|
| Age (years) | |
| Average \pm standard deviation | 67.0 \pm 11.6 |
| Sex | n (%) |
| Male | 71 (77.2) |
| Female | 21 (22.8) |
| Dialysis period (months) | |
| Median value (interquartile range) | 81.5 (29-136.5) |
| Causative Disease | |
| Diabetes mellitus | 46 (50.0) |
| Kidney disease | 46 (50.0) |
| Comorbidities (ICD-10) | |
| 1. Certain infectious and parasitic diseases | 12 (13.0) |
| 2. Neoplasms | 7 (7.6) |
| 3. Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism | 31 (33.7) |
| 4. Endocrine, nutritional and metabolic diseases | 88 (95.7) |
| 5. Mental and behavioural disorders | 11 (12.0) |
| 6. Diseases of the nervous system | 18 (19.6) |
| 7. Diseases of the eye and adnexa | 51 (55.4) |
| 8. Diseases of the ear and mastoid process | 3 (3.3) |
| 9. Diseases of the circulatory system | 90 (97.8) |
| 10. Diseases of the respiratory system | 24 (26.1) |
| 11. Diseases of the digestive system | 57 (62.0) |
| 12. Diseases of the skin and subcutaneous tissue | 15 (16.3) |
| 13. Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue | 54 (58.7) |
| 14. Diseases of the genitourinary system | 9 (9.8) |
| 15. Pregnancy, childbirth and the puerperium | 0 (0.0) |
| 16. Certain conditions originating in the perinatal period | 0 (0.0) |
| 17. Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities | 1 (1.1) |
| 18. Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified | 34 (37.0) |
| 19. Injury, poisoning and certain other consequences of external causes | 7 (7.6) |
| 20. External causes of morbidity and mortality | 0 (0.0) |
| 21. Factors influencing health status and contact with health services | 0 (0.0) |
| 22. Codes for special purposes | 0 (0.0) |
| Education | |
| Elementary or junior high graduate | 26 (28.3) |
| High school graduate or university entrance exam | 40 (43.5) |
| Technical school graduate or university drop-out | 12 (13.0) |
| Junior college graduate | 0 (0.0) |
| University graduate (4 years or more) | 14 (15.2) |
| Graduate school completed | 0 (0.0) |
| Married | |
| Yes | 73 (79.3) |
| No | 19 (20.7) |
| Housemates | |
| Lives alone | 18 (19.6) |
| Husband or wife (including unmarried) | 43 (46.7) |
| Other family members | 31 (33.7) |
| Individual other than a family member | 0 (0.0) |
| Questionnaire completion period | |
| During dialysis treatment | 74 (80.4) |
| After bringing home | 18 (19.6) |
| Other | 0 (0.0) |
| Assistance completing questionnaire | |
| Yes | 76 (82.6) |
| No | 16 (17.4) |
| Reason for assistance (n = 76) | |
| Vision impaired | 7 (9.2) |
| Unable to write | 69 (90.8) |
| Other | 0 (0.0) |

3. 服薬管理状況

服薬管理状況の結果を Table 3 に示す。職業では「無職」が 66 人 (71.7%)、薬の保管では「別の入れものに移して保管 (空き缶・空き瓶・ビニール袋など)」と回答した人が 40 人 (43.5%)、薬の保管状態では「シートを細かく刻む (1 錠ずつまたは 1 回量ずつ)」と回答した人が 36 人 (39.1%)、服薬状況では「忘れずに飲んでいる」と回答した患者が 63 人 (68.5%) で最も多かった。効果の知識では「大変よく知っている」が 19 人 (20.7%)、「まあまあ知っている」が 33 人 (35.9%) であった。一方、副作用については「大変よく知っている」が 5 人 (5.4%)、「まあまあ知っている」が 15 人 (16.3%) となった。服用薬剤数は 9.8 ± 3.8 剤、1 日の服用回数は 5.6 ± 2.2 回であった。

Table 3 Survey results (medication management situation).

| | n=92 |
|---|-------------------------|
| | n (%) |
| Occupation | |
| Unemployed | 66 (71.7) |
| Part-time | 3 (3.3) |
| Full-time employee | 21 (22.8) |
| Other | 2 (2.2) |
| Medication storage | |
| Storage in a medicine bag from the pharmacy | 28 (30.4) |
| Storage in a different container (empty can, bottle, plastic bag, etc.) | 40 (43.5) |
| Storage in a medication-specific container (container separating medication by usage, medication calendar, etc.) | 24 (26.1) |
| Other | 0 (0.0) |
| Medication storage state | |
| In the sheet as it was received, popping the pills out each time | 22 (23.9) |
| In the sheet but cut into small pieces (1 tablet each or 1 dosage each) | 36 (39.1) |
| Removed from sheet (unwrapped pills) | 3 (3.3) |
| Packaged individually by pharmacy | 31 (33.7) |
| Other | 0 (0.0) |
| Medication administration situation | |
| Take it without forgetting | 63 (68.5) |
| Sometimes forget to take it (1 or 2 times per week) | 25 (27.2) |
| Often forget to take it (about once per two days) | 3 (3.3) |
| Almost never take it in line with physician instructions | 1 (1.1) |
| Other | 0 (0.0) |
| Knowledge of effects | |
| Do not know at all | 10 (10.9) |
| Do not know much | 19 (20.7) |
| Normal | 11 (12.0) |
| Know somewhat | 33 (35.9) |
| Know very well | 19 (20.7) |
| Knowledge of side effects | |
| Do not know at all | 34 (37.0) |
| Do not know much | 24 (26.1) |
| Normal | 14 (15.2) |
| Know somewhat | 15 (16.3) |
| Know very well | 5 (5.4) |
| | Mean±Standard deviation |
| Number of medications | 9.8±3.8 |
| Frequency of administration (times/day) | 5.6±2.2 |

4. QOL 評価

患者の EQ-5D の結果を Table 4 に示す。「問題なし（レベル 1）」の回答割合が最も高い項目は「身の周りの管理」の 88 人（95.7%）であった。一方、「問題なし（レベル 1）」の回答割合が最も低い項目は「痛み／不快感」の 54 人（58.7%）であった。「効用値」および VAS による「健康状態」の評価はそれぞれ 0.809 ± 0.184 および 66.6 ± 18.3 であった。

Table 4 Patient QOL (EQ-5D).

| | n=92 |
|--------------------|-------------------------|
| | n (%) |
| Mobility | |
| No problems | 61 (66.3) |
| Problems | 30 (32.6) |
| Confined to bed | 1 (1.1) |
| Self-care | |
| No problems | 88 (95.7) |
| Problems | 4 (4.3) |
| Unable | 0 (0.0) |
| Usual activities | |
| No problems | 62 (67.4) |
| Problems | 28 (30.4) |
| Unable | 2 (2.2) |
| Pain/discomfort | |
| None | 54 (58.7) |
| Moderate | 32 (34.8) |
| Extreme | 6 (6.5) |
| Anxiety/depression | |
| None | 73 (79.3) |
| Moderate | 17 (18.5) |
| Extreme | 2 (2.2) |
| | Mean±Standard deviation |
| Utility value | 0.809 ± 0.184 |
| Health condition | 66.6 ± 18.3 |

EQ-5D: EuroQol 5-Dimension.

KDQOL-SF における腎疾患特異的尺度の結果を Table 5 に示す。腎疾患特異的尺度および非健康関連 QOL 測定尺度では、「人とのつきあい」(95.9±8.3)、「認知機能」(94.1±11.8) で高く、「腎疾患による負担」(47.4±25.3) が低かった。なお、「性機能」については回答拒否による欠測が多かったため、解析を行わなかった。包括的 QOL 尺度における下位尺度では、「活力」(53.0±12.2) および「心の健康」(55.9±9.9) は国民標準値より高く、「身体機能」(37.4±25.3)、「日常役割機能(身体)」(37.5±20.6)、「全体的健康感」(44.3±11.1) および「日常役割機能(精神)」(46.8±16.7) が国民標準値より低かった。サマリースコアでは、「MCS」(58.8±9.9) は国民標準値より高く、「PCS」(34.8±15.9) および「RCS」(47.7±16.0) が国民標準値より低かった。

Table 5 Patient QOL (KDQOL-SF).

| | n=92 |
|-------------------------------------|-------------------------|
| | Mean±Standard deviation |
| Kidney disease-specific scale | |
| Symptoms | 87.0±9.7 |
| Effects of kidney disease | 85.2±10.1 |
| Burden of kidney disease | 47.4±25.3 |
| Work status | 58.7±22.9 |
| Cognitive function | 94.1±11.8 |
| Quality of social interaction | 95.9±8.3 |
| Sexual function | Not determined |
| Sleep | 74.0±20.4 |
| Non-health related QOL scale | |
| Social support | 80.4±19.8 |
| Dialysis staff encouragement | 83.3±17.0 |
| Patient satisfaction | 87.0±12.5 |
| Comprehensive QOL Scale (NBS Score) | |
| Physical functioning | 37.4±25.3 |
| Role physical | 37.5±20.6 |
| Bodily pain | 51.1±13.4 |
| General health | 44.3±11.1 |
| Vitality | 53.0±12.2 |
| Social functioning | 51.5±10.9 |
| Role emotional | 46.8±16.7 |
| Mental health | 55.9±9.9 |
| Summary Scores | |
| PCS | 34.8±15.9 |
| MCS | 58.8±9.9 |
| RCS | 47.7±16.0 |

QOL: Quality of life, KDQOL-SF: The Kidney Disease Quality of Life instrument Short Form version 1.3, NBS: Norm-based scoring, PCS: Physical component summary, MCS: Mental component summary, RCS: Role-social component summary.

5. 単変量解析の結果

服薬コンプライアンスの高い群と低い群において、患者の属性および患者のQOLについて単変量解析を行った結果を Table 6 に示す。服薬コンプライアンスが高い群において、「睡眠」(平均値以上)の患者の割合が有意に高かった($P=0.043$)。

Table 6 Univariate analysis results.

| | Medication compliance | | P |
|--|-----------------------|-----------------|--------|
| | Low group | High group | |
| | (n=29) n (%) | (n=63) n (%) | |
| Characteristics | | | |
| Age (≥ 65 years) | 17 (58.6) | 43 (68.3) | 0.480 |
| Sex (female) | 6 (20.7) | 15 (23.8) | 0.796 |
| Dialysis period (\geq median) | 14 (48.3) | 33 (52.4) | 0.823 |
| Causative disease (kidney disease) | 11 (37.9) | 35 (55.6) | 0.178 |
| EQ-5D | | | |
| Utility value (\geq standard value) | 9 (31.0) | 29 (46.0) | 0.254 |
| KDQOL-SF | | | |
| Kidney disease-specific scale | | | |
| Symptoms (\geq mean) | 15 (51.7) | 40 (63.5) | 0.361 |
| Effect of kidney disease (\geq mean) | 15 (51.7) | 34 (54.0) | 1.000 |
| Burden of kidney disease (\geq mean) | 18 (62.1) | 29 (46.0) | 0.182 |
| Work status (\geq mean) | 7 (24.1) | 12 (19.0) | 0.589 |
| Cognitive function (\geq mean) | 21 (72.4) | 52 (82.5) | 0.280 |
| Quality of social interaction (\geq mean) | 20 (69.0) | 46 (73.0) | 0.804 |
| Sleep (\geq mean) | 11 (37.9) | 39 (61.9) | 0.043* |
| Non-health related QOL scale | | | |
| Social support (\geq mean) | 20 (69.0) | 33 (52.4) | 0.175 |
| Dialysis staff encouragement (\geq mean) | 19 (65.5) | 31 (49.2) | 0.179 |
| Patient satisfaction (\geq mean) | 14 (48.3) | 21 (33.3) | 0.248 |
| Summary score | | | |
| PCS (≥ 50) | 4 (13.8) | 13 (20.6) | 0.568 |
| MCS (≥ 50) | 25 (86.2) | 51 (81.0) | 1.000 |
| RCS (≥ 50) | 16 (55.2) | 38 (60.3) | 0.656 |
| Medication management situation | | | |
| Occupation (employed) | 17 (58.6) | 42 (66.7) | 0.489 |
| Medication storage (medication bag) | 8 (27.6) | 20 (31.7) | 0.809 |
| Medication storage state (sheet) | 18 (62.1) | 40 (63.5) | 1.000 |
| Knowledge of effects (Know a certain amount or above) | 18 (62.1) | 34 (54.0) | 0.505 |
| Knowledge of side effects (Know a certain amount or above) | 7 (24.1) | 13 (20.6) | 0.787 |
| Number of types of medication (≥ 7) | 23 (79.3) | 53 (84.1) | 0.567 |
| Frequency of administration (≥ 6 times/day) | 13 (44.8) | 37 (58.7) | 0.262 |

* $P < 0.05$, QOL: Quality of life, EQ-5D: EuroQol 5 Dimension, KDQOL-SF: The Kidney Disease Quality of Life instrument Short Form version 1.3, PCS: Physical component summary, MCS: Mental component summary, RCS: Role-social component summary.

6. 多変量解析の結果

「服薬コンプライアンス」を従属変数、単変量解析において $P < 0.20$ であった「血液透析原因疾患」、「腎疾患による負担」、「睡眠」、「ソーシャルサポート」および「透析スタッフからの励まし」を独立変数として多重ロジスティック回帰分析を行った結果を Fig. 3 に示す。「睡眠」（平均値以上）[オッズ比、3.36；95%信頼区間、1.26-8.96； $P=0.016$] において有意差がみられた。

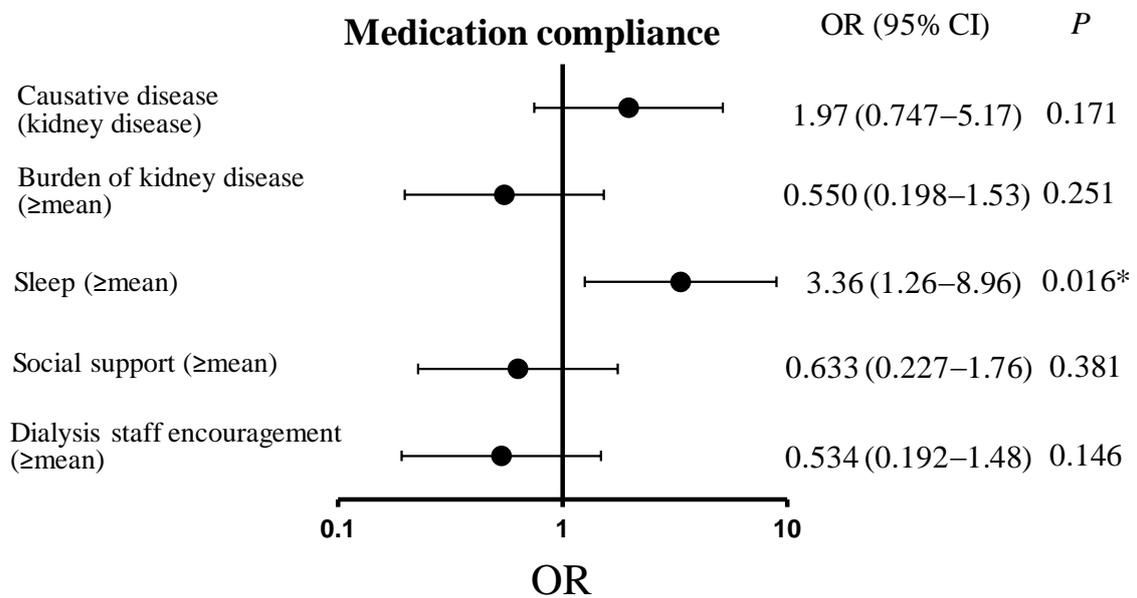


Fig. 3 Multivariate analysis results.

* $P < 0.05$, OR: odds ratio, CI: confidence interval.

第4節 考 察

今回の研究におけるアンケート回答率が高かった理由は、患者が透析治療中(約3時間)にアンケート調査を行うことができたためであると思われる。

透析患者は服薬管理状況において、容器を移す、シートを切断する等の工夫をしている一方で、およそ3人に1人は服薬コンプライアンスが低いことがわかった。また、半数以上の患者は薬の効果について知っていたが、副作用については、知っている患者が少ないことがわかった。本研究における透析患者は、一日の服用薬剤数および服用回数が多いことが明らかになった。透析患者は腎機能が低下しているため、一般に多剤併用は避けることが望ましいとされている。しかし、透析治療では腎不全に起因する様々な副次的症状を繰り返すことが報告されており⁹⁻¹¹⁾、実際は多剤併用療法が行われている³⁰⁾ことが報告されている。本研究における透析治療でも、多剤併用による薬物治療が行われていることがわかった。透析患者の多くは複数の薬剤で薬物治療を受けているため、適切な服薬コンプライアンスを確保することが重要である。血液透析患者の3~80%に経口薬物療法に対してノンアドヒアランスである報告や³¹⁾、約半数の血液透析患者は薬物療法に対しノンアドヒアランスであるという報告もある³²⁾。しかし、日本では米国よりもノンアドヒアランスの割合が低いと報告されている³³⁾。本研究でも同様の結果が示唆された。この結果は、多くの血液透析患者が容器の切替えや薬剤シートの切断などの工夫をしているためであると思われる。

透析患者は健常人より QOL の一部において低値を示すことが報告されている^{6,28,29)}。EQ-5D による QOL の評価では、「身の周りの管理」について問題がないと回答した人が多く、「痛み／不快感」がないと回答した人の割合が少なかった。多くの透析患者は身の周りの管理を自分で行うことができるが、痛みまたは不快感

を有していることが明らかになった。効用値は片山らの調査で得られた値 (0.754) と近い値が得られ³⁴⁾、藤川らの一般人から得られた値 (0.877) に比べてやや低かった²⁷⁾。

患者の KDQOL-SF における腎疾患特異的尺度および非健康関連 QOL 測定尺度では、「認知機能」および「人とのつきあい」が高く、「腎疾患による負担」が低かった。包括的 QOL 測定尺度では、「活力」、「心の健康」および「MCS」の QOL が国民標準値に比べて高く、「身体機能」、「日常生活機能 (身体)」、「全体的健康感」、「日常役割機能 (精神)」、「PCS」および「RCS」が国民標準値に比べて低かった。透析患者では腎機能による負担および身体的な QOL が低く、認知機能、人とのつきあいおよび精神的な QOL が高いことが明らかになった。諸外国における透析患者を対象とした QOL 研究では、腎疾患特異的尺度では、「腎疾患による負担」の QOL が低いことが報告されている^{5,6)}。コントロール群と比べて SF-36 のすべての項目が有意に低いことが報告されている^{7,8)}。本研究における腎疾患特異的尺度では、腎疾患による負担の QOL が低値を示し、先行研究を支持する結果となった。一方で、先行研究では、多くの透析患者がうつ病に罹患していることが報告されている。うつ病は、抑うつ症状の程度に応じて精神的な QOL 項目の一部に影響を与える³⁵⁾が、必ずしも患者 MCS は低くない。これまでの報告では、患者 MCS は国民標準値に近い値を示していた⁵⁾。日本に特有の所見である可能性はあるが、本研究では、患者の MCS が高値を示した。

「服薬状況」について多変量解析を行った結果、睡眠に関する QOL が低い患者に比べて、高い患者の方が服薬コンプライアンスは良好であることがわかった。その要因の 1 つとして、睡眠の QOL が高い患者は規則正しい生活をしており、服薬を規則正しく行うことができていることが考えられる。統合失調症患者において、睡眠の質の低下がアドヒアランスの低下と関連があることが報告されてい

る³⁶⁾。また、HIV 陽性患者において、睡眠の質の低い患者ではアドヒアランスが低いことが報告されている³⁷⁾。本研究より、透析患者においても睡眠の質の改善が服薬コンプライアンスの改善につながるということが明らかになった。

血液透析患者において、年齢や性別などの社会人口統計的変数、長期的な透析や合併症などの臨床的変数、うつ病症状や医学に関する信念などの心理社会的変数、薬に関する知識や処方された薬の数などの投薬関連因子など、ノンアドヒアランスに関する因子が報告されてきた³⁸⁾。今回の研究では、年齢、性別、透析期間、原因疾患、処方薬の数は、服薬のノンコンプライアンスに関連する要因ではないことが明らかになった。

なお、本研究の限界として、解析対象患者は全て血液透析患者であり腹膜透析患者が含まれていないこと、解析対象患者数が少ないこと、および特定地域での調査であることが挙げられる。また、高い回答率から、得られた研究結果では、服薬コンプライアンスの高い患者が多かった可能性がある。服薬コンプライアンスを確認する方法も、電子診療録の記録を利用したり、服用の都度、剤数を数えたりする直接的な方法ではなく、自己報告のアンケート方式であったことが結果に影響している可能性がある。さらに、多変量解析において測定されない交絡因子が存在する可能性もあることが考えられるため、さらなる調査が必要である。

本研究により、患者の睡眠に関する QOL が高いと服薬コンプライアンスが良好であることが明らかになった。患者の睡眠を含む生活習慣の支援を考慮した透析治療およびケアを行うことにより、透析患者の服薬コンプライアンスの改善につながるということが考えられる。

第2章 透析患者のQOLが介護者のQOLに及ぼす影響

第1節 緒言

CKD患者において、透析治療は、病院への頻繁な通院を必要とし、日常生活に制限を与えるため、透析治療を受けている患者はしばしば介護者による介護・介助を必要とする。患者と介護者を併せると、透析治療に関わる人口は高い割合になると考えられる。

一般に透析治療は週に2~3回通院し、1回につき3~6時間かけて行われる。そのため、透析治療は患者にとって身体的、精神的負担が大きいと考えられる。透析患者は生活の質（quality of life : QOL）が全体的に低値を示すことが報告されているが⁵⁾、身体面のQOLが低値を示し、精神面のQOLは一般の人と変わらないことも報告されている^{6,7)}。

また、透析治療は長期に及ぶため、治療の継続にも家族等の介護・介助が不可欠である。これまで、がん、認知症、パーキンソン病および精神疾患など特定の疾患を有する患者の介護者の負担が大きいことが報告されている³⁹⁻⁴⁴⁾。透析患者の介護者では、介護による負担が大きいこと^{12,13)}、およびQOLの一部が低値を示すことが報告されている^{12,13,45,46)}。しかしながら、透析患者のQOLが介護者のQOLに及ぼす影響については明らかにされていない。透析患者のQOLが介護者のQOLに及ぼす影響を明らかにすることは、患者だけではなく介護者にも配慮した治療およびケアを行ううえで重要である。そこで、本研究では、透析患者のQOLが介護者のQOLに及ぼす影響を明らかにすることを目的として、透析患者およびその介護者を対象に調査を行った。

第2節 方法

1. 調査対象

2015年6月1日から2015年12月31日までにセコメディック病院および千葉中央メディカルセンターで透析治療を受けた患者およびその介護者84組とした。介護者のいない患者は、研究対象から除外した。アンケートの回答に際して、透析患者が来院した時に、患者と介護者の回答を依頼した。患者は透析治療中に回答し、介護者については、患者の透析治療中もしくは、自宅で回答し、次回来院時に持参してもらうこととした。

2. 調査項目

調査項目は患者属性、患者QOL、介護者属性、および介護者QOLとした。調査は自己記入式アンケートを用いて実施し、アンケートの内容は可能なかぎり簡潔に回答できるようにした。

QOL調査は、EQ-5D (EuroQol 5 Dimension)²³⁾、SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey v2)^{25,26)}およびKDQOL-SF (the Kidney Disease Quality of Life Short Form version 1.3)²⁴⁾を測定のためのアンケートとして使用した。EQ-5DはQOLの包括的な測定をするために、透析患者とその介護者の両方において使用した。SF-36は介護者の健康関連QOLを包括的に評価するために使用した。KDQOL-SFはSF-36を組み込んだ腎疾患特異的尺度であることから透析患者において使用した。QOL値として、EQ-5Dの効用値を計算し、SF-36およびKDQOL-SFでは身体的側面のサマリースコア (physical component summary: PCS)、精神的側面のサマリースコア (mental component summary: MCS)、役割/社会的側面のサマリースコア (role-social component summary: RCS)を計算した。患者属

性、患者 QOL、介護者属性、および介護者 QOL の層別化は Table 7 の基準に基づき行った。

2.1 透析患者

患者属性は年齢、性別、学歴および透析期間とし、患者 QOL は EQ-5D (EuroQol 5 Dimension)²³⁾と KDQOL-SF (the Kidney Disease Quality of Life Short Form version 1.3)²⁴⁾を用いて調査した。

EQ-5D は一般集団を対象とした健康水準の変化を基数的に評価するための包括的尺度であり²³⁾、5 項目法と VAS (visual analogue scale) がある。5 項目法では健康状態を「移動の程度」、「身の周りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み／不快感」および「不安／ふさぎ込み」の 5 つの領域に分解し、それぞれについて「問題がない (レベル 1)」、「いくらか問題がある (レベル 2)」、「問題がある (レベル 3)」で回答する。それぞれの健康状態は先にあげた項目の順に 5 つの数字の組み合わせを日本語版効用値換算表に基づいて、最高値を 1.000 とした効用値を算出する。VAS は、下端を「想像できる最も悪い健康状態」、上端を「想像できる最も良い健康状態」とした 20cm の線分上で行われ、線分上で下端 0 から上端 100 までの点数として一元化される²³⁾。

KDQOL-SF は腎疾患患者を対象とした疾患特異的 QOL 測定尺度であり²⁴⁾、腎疾患特異的尺度、非健康関連 QOL 測定尺度および包括的 QOL 測定尺度で構成されている。腎疾患特異的尺度は 40 の質問項目から成り、「症状」、「腎疾患の日常生活への影響」、「腎疾患による負担」、「勤労状況」、「認知機能」、「人とのつきあい」、「性機能」および「睡眠」の 8 領域の下位尺度に分かれる。非健康関連 QOL 測定尺度は 4 つの質問項目から成り、「ソーシャルサポート」、「透析スタッフからの励まし」、「透析ケアに対する患者満足度」の 3 領域の下位尺度に分かれ

る。いずれも最低値を 0、最高値を 100 とする下位尺度得点を算出する。包括的 QOL 測定尺度は健康関連 QOL を評価するための包括的尺度であり、36 の質問項目から成る。質問項目は「身体機能」、「日常役割機能（身体）」、「体の痛み」、「全体的健康感」、「活力」、「社会生活機能」、「日常役割機能（精神）」および「心の健康」の 8 領域の下位尺度に分けられ、それぞれ最低値を 0、最高値を 100 とする下位尺度得点として得点化する。また、下位尺度得点から国民標準値を基準とした NBS (norm-based scoring) 得点およびサマリースコア [身体的側面のサマリースコア (physical component summary : PCS)、精神的側面のサマリースコア (mental component summary : MCS)、役割／社会的側面のサマリースコア (role-social component summary : RCS)] が測定可能である。なお、NBS 得点およびサマリースコアは平均値 50、標準偏差 10 を国民標準値とした偏差得点で表される。一般的に、サマリースコアには 2 つのタイプがあり、1 つは 2 コンポーネント (PCS と MCS) で構成され、もう 1 つは 3 コンポーネント (PCS、MCS、RCS) で構成される。RCS スコアは、役割物理的、精神的健康および社会的機能の 3 つのサブスケールから計算される。前者の 2 コンポーネントの計算はヨーロッパと北アメリカに共通の因子構造を反映しているが、後者の 3 コンポーネントは日本を含むアジア諸国共通の因子構造を反映している⁴⁷⁾

2.2 介護者

介護者属性は年齢、性別、学歴および介護者と患者の関係とし、介護者 QOL は EQ-5D および SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey v2)^{25,26)}を用いて調査した。

EQ-5D は前述の患者と同様、5 項目法と VAS で QOL を測定し、SF-36 は前述の KDQOL-SF における包括的 QOL 測定尺度と同様の方法で QOL を測定する。

3. 解析および統計処理

患者属性、患者 QOL、介護者属性および介護者 QOL の層別化基準を Table 7 に示す。これらの基準を用いて、患者、介護者の各効用値については、国民標準値である 50 点以上を高 QOL 群と定義し、標準値を下回るものを低 QOL 群と定義した。PCS、MCS、RCS については、標準値以上を高 QOL 群と定義し、標準値未満を低 QOL 群と定義した。なお、効用値の基準値は藤川らが一般住民を対象に実施した調査で得られた効用値 (0.877) とした²⁷⁾。EQ-5D と SF-36 は、共に包括的 QOL の測定尺度であるため、解析に効用値を使用する場合、PCS、MCS、および RCS は使用せず、解析に PCS、MCS、RCS を使用する場合は、効用値を使用しなかった。

単変量解析には Fisher の直接確率検定を使用し、さらに単変量解析で $P < 0.20$ であった項目を独立変数、介護者 QOL を従属変数として多重ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。なお、 $P < 0.05$ で有意差ありとした。統計処理には IBM SPSS 24.0J (Armonk, New York) を用いた。

Table 7 Categorizations of patient attributes, patient QOL (quality of life), caregiver attributes, caregiver QOL

| | | Criteria | | |
|----------------------|--------------------------------|---|-----------------------------------|-------|
| | | Dichotomous valuable | | |
| | | 1 | 0 | |
| Patient attributes | | | | |
| | Patient age | ≥65 | <65 | |
| | Patient gender | F | M | |
| | Education | College, university, or graduate school | Junior high school or high school | |
| | Dialysis period | ≥median | <median | |
| Patient QOL | | | | |
| EQ-5D | Patient utility index value | ≥norm | <norm | |
| KDQOL-SF | Patient PCS | ≥50 | <50 | |
| | Patient MCS | ≥50 | <50 | |
| | Patient RCS | ≥50 | <50 | |
| | Kidney-disease-targeted scales | | | |
| | | Symptoms/problems | ≥mean | <mean |
| | | Effects of kidney disease | ≥mean | <mean |
| | | Burden of kidney disease | ≥mean | <mean |
| | | Work status | ≥mean | <mean |
| | | Cognitive function | ≥mean | <mean |
| | | Quality of social interaction | ≥mean | <mean |
| | | Sleep | ≥mean | <mean |
| | Non-health-related QOLscales | | | |
| | | Social support | ≥mean | <mean |
| | | Dialysis staff encouragement | ≥mean | <mean |
| | Patient satisfaction | ≥mean | <mean | |
| Caregiver attributes | | | | |
| | Caregiver age | ≥65 | <65 | |
| | Caregiver gender | F | M | |
| | Education | College, university, or graduate school | Junior high school or high school | |
| Caregiver QOL | | | | |
| EQ-5D | Caregiver utility index value | ≥norm | <norm | |
| SF-36 | Caregiver PCS | ≥50 | <50 | |
| | Caregiver MCS | ≥50 | <50 | |
| | Caregiver RCS | ≥50 | <50 | |

QOL: Quality of life, KDQOL-SF: The Kidney Disease Quality of Life instrument Short Form version1.3, NBS: Norm-based scoring, PCS: Physical component summary, MCS: Mental component summary, RCS: Role-social component summary; EQ-5D: EuroQol 5 Dimension, SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey v2

4. 倫理的配慮

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、岐阜薬科大学（承認番号：平 27-13）、セコメディック病院（承認番号：SM2015-57-2）および千葉中央メディカルセンター（承認番号：H27-研 2）の倫理委員会の承認を得て実施した。なお、対象患者および介護者には文書による十分な説明を行い、書面による同意を得て調査を実施した。

第3節 結果

1. 回収率および有効回答率

患者-介護者 84 組のうち、51 組から回答が得られた（回収率 60.7%）。また、有効回答率は 100%であった。

2. 患者属性および介護者属性

患者属性および介護者属性の結果を Table 8 に示す。患者の年齢は 67.7 ± 12.1 歳（平均値 \pm 標準偏差）で、女性が 15 人（29.4%）、単科大学、総合大学または大学院を卒業した学歴の患者が 16 人（31.4%）であった。透析期間の中央値は 85 ヶ月であった（Table 8A）。一方、介護者の年齢は 64.5 ± 12.3 歳で、女性が 38 人（74.5%）、単科大学、総合大学または大学院を卒業した学歴の介護者は 18 人（35.3%）であった。（Table 8B）。介護者と患者の関係については、41 組（80.4%）が夫または妻のいずれか、または未婚のカップルであった。

Table 8 Patient attributes and caregiver attributes**(A) Patient attributes**

| | |
|---|---------------|
| Age (no. of years) | |
| Mean±Standard deviation | 67.7±12.1 |
| Gender | n (%) |
| M | 36 (70.6) |
| F | 15 (29.4) |
| Education | |
| Junior high school or high school | 35 (68.6) |
| College, university, or graduate school | 16 (31.4) |
| Dialysis period (no. of months) | |
| Median (interquartile range) | 85 (26 - 137) |

(B) Caregiver attributes

| | |
|---|-----------|
| Age (no. of years) | |
| Mean±Standard deviation | 64.5±12.3 |
| Gender | n (%) |
| M | 13 (25.5) |
| F | 38 (74.5) |
| Education | |
| Junior high school or high school | 33 (64.7) |
| College, university, or graduate school | 18 (35.3) |
| Carer-patient relationship | |
| Either husband or wife, or an unmarried | 41 (80.4) |
| The other relatives | 10 (19.6) |
| The others | 0 (0.0) |

3. 患者 QOL および介護者 QOL

3.1 患者 QOL

EQ-5D 及び KDQOL-SF の結果を Table 9 に示す。「問題なし (レベル 1)」の回答割合が最も高かった項目は「身の周りの管理」(94.1%)であった。一方で「問題なし (レベル 1)」の回答割合が最も低かった項目は「痛み/不快感」(51.0%)であった。また、「患者効用値」および健康状態はそれぞれ 0.779 ± 0.193 および 67.3 ± 19.3 であった (Table 9A)。

KDQOL-SF におけるサマリースコアでは「患者 PCS」(34.2 ± 15.4) および「患者 RCS」(45.1 ± 17.0) は国民標準値より低く、「患者 MCS」(58.5 ± 9.7) が国民標準値より高かった。腎疾患特異的尺度および非健康関連 QOL 測定尺度では「認知機能」(91.2 ± 15.1)、「人とのつきあい」(92.7 ± 14.8) で高い点数を示し、「腎疾患による負担」(43.3 ± 21.8) で低い点数を示した (Table 9B)。なお、「性機能」については欠測が多かったため、項目から除外した。

Table 9 Patient EQ-5D scores and patient KDQOL-SF scores**(A) Patient EQ-5D scores**

| | n (%) |
|--|-------------|
| Mobility | |
| No problems | 30 (58.8) |
| Some problems | 20 (39.2) |
| Extreme problems (bedridden) | 1 (2.0) |
| Self-care | |
| No problems | 48 (94.1) |
| Some problems | 2 (3.9) |
| Extreme problems (incapable of self-care) | 1 (2.0) |
| Usual activities | |
| No problems | 33 (64.7) |
| Some problems | 17 (33.3) |
| Extreme problems (incapable of usual activities) | 1 (2.0) |
| Pain/discomfort | |
| No problems | 26 (51.0) |
| Some problems (moderate pain/discomfort) | 21 (41.2) |
| Extreme problems (extreme pain/discomfort) | 4 (7.8) |
| Anxiety/depression | |
| No problems | 39 (76.5) |
| Some problems (moderate anxiety/depression) | 11 (21.6) |
| Extreme problems (extreme anxiety/depression) | 1 (2.0) |
| Patient utility index value | |
| Mean±Standard deviation | 0.779±0.193 |
| Health state | |
| Mean±Standard deviation | 67.3±19.3 |

EQ-5D, EuroQol 5 Dimension.

(B) Patient KDQOL-SF scores

| | Mean±Standard deviation |
|-----------------------------------|-------------------------|
| Summary scores | |
| Patient PCS | 34.2±15.4 |
| Patient MCS | 58.5±9.7 |
| Patient RCS | 45.1±17.0 |
| Generic health-related QOL scales | |
| Subscale score (NBS) | |
| Physical functioning | 35.8±19.2 |
| Role physical | 35.4±20.8 |
| Bodily pain | 50.4±12.2 |
| General health | 43.5±11.3 |
| Vitality | 52.3±12.6 |
| Social functioning | 49.7±12.4 |
| Role emotional | 44.3±18.2 |
| Mental health | 54.1±11.3 |
| Disease-targeted scales | |
| Kidney-disease-targeted scales | |
| Symptoms/problems | 85.4±12.3 |
| Effects of kidney disease | 82.4±12.0 |
| Burden of kidney disease | 43.3±21.8 |
| Work status | 56.9±24.3 |
| Cognitive function | 91.2±15.1 |
| Quality of social interaction | 92.7±14.8 |
| Sexual function | Not determined |
| Sleep | 70.9±19.6 |
| Non-health-related QOL scales | |
| Social support | 79.4±20.2 |
| Dialysis staff encouragement | 81.4±16.9 |
| Patient satisfaction | 86.9±13.7 |

KDQOL-SF: The Kidney Disease Quality of Life instrument Short Form version 1.3, PCS: Physical component summary, MCS: Mental component summary, RCS: Role-social component summary, QOL: quality of life, NBS: Norm-based scoring

3.2 介護者 QOL

介護者の EQ-5D と SF-36 の結果を Table 10 に示す。介護者において「問題がない (レベル 1)」と回答した割合が最も高かった項目は「身の周りの管理」(96.1%)であった。一方、「問題がない (レベル 1)」の回答割合が最も低かった項目は「痛み/不快感」(70.6%)であった。また、「介護者効用値」および健康状態の VAS 値はそれぞれ 0.873 ± 0.160 、 72.9 ± 18.3 であった。

介護者の SF-36 の下位尺度では「身体機能」(42.1 ± 16.4)、「日常役割的機能」(47.3 ± 12.4) および「全体的健康感」(47.9 ± 9.0) の平均値は国民標準値より低く、「心の健康」(52.3 ± 10.0) など、それ以外の項目は国民標準値に近い値となった。サマリースコアでは「介護者 PCS」(42.2 ± 13.8) が国民標準値より低く、「介護者 MCS」(52.8 ± 8.3) および「介護者 RCS」(51.2 ± 11.7) は国民標準値に近い値となった。

Table 10 Caregiver EQ-5D scores and caregiver SF-36 scores

(A) Caregiver EQ-5D scores

| | n (%) |
|--|-------------|
| Mobility | |
| No problems | 40 (78.4) |
| Some problems | 11 (21.6) |
| Extreme problems (bedridden) | 0 (0.0) |
| Self-care | |
| No problems | 49 (96.1) |
| Some problems | 2 (3.9) |
| Extreme problems (incapable of self-care) | 0 (0.0) |
| Usual activities | |
| No problems | 42 (82.4) |
| Some problems | 9 (17.6) |
| Extreme problems (incapable of usual activities) | 0 (0.0) |
| Pain/discomfort | |
| No problems | 36 (70.6) |
| Some problems (moderate pain/discomfort) | 14 (27.5) |
| Extreme problems (extreme pain/discomfort) | 1 (2.0) |
| Anxiety/depression | |
| No problems | 40 (78.4) |
| Some problems (moderate anxiety/depression) | 11 (21.6) |
| Extreme problems (extreme anxiety/depression) | 0 (0.0) |
| Caregiver utility index value | |
| Mean±Standard deviation | 0.873±0.160 |
| Health state | |
| Mean±Standard deviation | 72.9±18.3 |

(B) Caregiver SF-36 scores

| | Mean±Standard deviation |
|----------------------|-------------------------|
| Summary scores | |
| Caregiver PCS | 42.2±13.8 |
| Caregiver MCS | 52.8±8.3 |
| Caregiver RCS | 51.2±11.7 |
| Subscale score (NBS) | |
| Physical functioning | 42.1±16.4 |
| Role physical | 47.3±12.4 |
| Bodily pain | 49.7±10.6 |
| General health | 47.9±9.0 |
| Vitality | 50.3±11.5 |
| Social functioning | 49.7±12.4 |
| Role emotional | 50.2±11.0 |
| Mental health | 52.3±10.0 |

EQ-5D: EuroQol 5 Dimension, SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey v2, PCS: Physical component summary, MCS: Mental component summary, RCS: Role-social component summary, NBS: Norm-based scoring

4. 単変量解析の結果

介護者 QOL に対して患者属性、患者 QOL および介護者属性で単変量解析を行った結果を Table 11 に示す。「介護者効用値」では、「症状」($P=0.042$) および「ソーシャルサポート」($P=0.042$) で有意差が認められた。「介護者 PCS」では、「患者 RCS」($P=0.046$) のみで有意差が認められた。「介護者 MCS」では、「腎疾患による負担」($P=0.016$) で有意差が認められた。

Table 11 Results of univariate analysis of caregiver QOL**(A) Caregiver utility index value**

| | Caregiver utility index value | | <i>P</i> |
|---|-------------------------------|-----------------|----------|
| | <norm | ≥norm | |
| | (n=21) n (%) | (n=30) n (%) | |
| Patient attributes | | | |
| Patient age (≥65) | 15 (71.4) | 19 (63.3) | 0.763 |
| Patient gender (F) | 4 (19.0) | 11 (36.7) | 0.221 |
| Patient education (college, university, or graduate school) | 8 (38.1) | 8 (26.7) | 0.541 |
| Dialysis period (≥median) | 10 (47.6) | 16 (53.3) | 0.779 |
| Patient QOL | | | |
| Patient utility index value (≥norm) | 4 (19.0) | 14 (46.7) | 0.073 |
| Symptoms/problems (≥mean) | 9 (42.9) | 22 (73.3) | 0.042* |
| Effects of kidney disease (≥mean) | 10 (47.6) | 20 (66.7) | 0.249 |
| Burden of kidney disease (≥mean) | 8 (38.1) | 16 (53.3) | 0.394 |
| Work status (≥mean) | 3 (14.3) | 7 (23.3) | 0.495 |
| Cognitive function (≥mean) | 14 (66.7) | 21 (70.0) | 0.529 |
| Quality of social interaction (≥mean) | 14 (66.7) | 27 (90.0) | 0.070 |
| Sleep (≥mean) | 8 (38.1) | 15 (50.0) | 0.568 |
| Social support (≥mean) | 9 (42.9) | 22 (73.3) | 0.042* |
| Dialysis staff encouragement (≥mean) | 10 (47.6) | 14 (46.7) | 1.000 |
| Patient satisfaction (≥mean) | 7 (33.3) | 12 (40.0) | 0.266 |
| Caregiver attributes | | | |
| Caregiver age (≥65) | 13 (61.9) | 21 (70.0) | 1.000 |
| Caregiver gender (F) | 18 (85.7) | 20 (66.7) | 0.193 |
| Caregiver education (college, university, or graduate school) | 8 (38.1) | 10 (33.3) | 0.772 |

(B) Caregiver PCS (Physical Component Summary)

| | Caregiver PCS | | <i>P</i> |
|---|---------------|-----------|----------|
| | <50 | ≥50 | |
| | (n=33) | (n=18) | |
| | n (%) | n (%) | |
| Patient attributes | | | |
| Patient age (≥65) | 23 (69.7) | 11 (61.1) | 0.551 |
| Patient gender (F) | 10 (30.3) | 5 (27.8) | 1.000 |
| Patient education (college, university, or graduate school) | 12 (36.4) | 8 (22.2) | 0.358 |
| Dialysis period (≥median) | 17 (51.5) | 9 (50.0) | 1.000 |
| Patient QOL | | | |
| Patient PCS (≥50) | 4 (12.1) | 4 (22.2) | 0.430 |
| Patient MCS (≥50) | 27 (81.8) | 15 (83.3) | 1.000 |
| Patient RCS (≥50) | 21 (63.6) | 6 (33.3) | 0.046* |
| Symptoms/problems (≥mean) | 18 (54.5) | 13 (72.2) | 0.247 |
| Effects of kidney disease (≥mean) | 17 (51.5) | 13 (72.2) | 0.234 |
| Burden of kidney disease (≥mean) | 14 (42.4) | 10 (55.6) | 0.396 |
| Work status (≥mean) | 6 (18.2) | 4 (22.2) | 0.727 |
| Cognitive function (≥mean) | 25 (75.8) | 12 (66.7) | 0.525 |
| Quality of social interaction (≥mean) | 26 (78.8) | 15 (83.3) | 1.000 |
| Sleep (≥mean) | 15 (45.5) | 8 (44.4) | 1.000 |
| Social support (≥mean) | 19 (57.6) | 12 (66.7) | 0.565 |
| Dialysis staff encouragement (≥mean) | 15 (45.5) | 9 (50.0) | 0.778 |
| Patient satisfaction (≥mean) | 14 (42.4) | 8 (44.4) | 1.000 |
| Caregiver attributes | | | |
| Caregiver age (≥65) | 22 (66.7) | 10 (55.6) | 0.547 |
| Caregiver gender (F) | 25 (75.8) | 13 (72.2) | 1.000 |
| Caregiver education (college, university, or graduate school) | 9 (27.3) | 9 (50.0) | 0.132 |

(C) Caregiver MCS (Mental Component Summary)

| | Caregiver MCS | | <i>P</i> |
|---|-----------------|-----------------|----------|
| | <50 | ≥50 | |
| | (n=15) n (%) | (n=36) n (%) | |
| Patient attributes | | | |
| Patient age (≥65) | 9 (60.0) | 25 (69.4) | 0.532 |
| Patient gender (F) | 6 (40.0) | 9 (25.0) | 0.325 |
| Patient education (college, university, or graduate school) | 3 (20.0) | 13 (36.1) | 0.333 |
| Dialysis period (≥median) | 5 (33.3) | 21 (58.3) | 0.093 |
| Patient QOL | | | |
| Patient PCS (≥50) | 1 (6.7) | 7 (19.4) | 0.409 |
| Patient MCS (≥50) | 11 (73.3) | 31 (86.1) | 0.421 |
| Patient RCS (≥50) | 7 (46.7) | 20 (55.6) | 0.759 |
| Symptoms/problems (≥mean) | 9 (60.0) | 22 (61.1) | 1.000 |
| Effects of kidney disease (≥mean) | 6 (40.0) | 24 (66.7) | 0.119 |
| Burden of kidney disease (≥mean) | 3 (20.0) | 21 (58.3) | 0.016* |
| Work status (≥mean) | 3 (20.0) | 7 (19.4) | 1.000 |
| Cognitive function (≥mean) | 8 (53.3) | 29 (80.6) | 0.083 |
| Quality of social interaction (≥mean) | 10 (66.7) | 31 (86.1) | 0.135 |
| Sleep (≥mean) | 6 (40.0) | 17 (47.2) | 0.761 |
| Social support (≥mean) | 6 (40.0) | 25 (69.4) | 0.065 |
| Dialysis staff encouragement (≥mean) | 8 (53.3) | 16 (44.4) | 0.759 |
| Patient satisfaction (≥mean) | 6 (40.0) | 16 (44.4) | 1.000 |
| Caregiver attributes | | | |
| Caregiver age (≥65) | 8 (53.3) | 24 (66.7) | 0.526 |
| Caregiver gender (F) | 10 (66.7) | 28 (77.8) | 0.487 |
| Caregiver education (college, university, or graduate school) | 6 (40.0) | 12 (33.3) | 0.751 |

(D) Caregiver RCS (Role-Social Component Summary)

| | Caregiver RCS | | <i>P</i> |
|---|---------------|-----------|----------|
| | <50 | ≥50 | |
| | (n=20) | (n=31) | |
| | n (%) | n (%) | |
| Patient attributes | | | |
| Patient age (≥65) | 16 (80.0) | 18 (58.1) | 0.135 |
| Patient gender (F) | 7 (35.0) | 8 (25.8) | 0.539 |
| Patient education (college, university, or graduate school) | 5 (25.0) | 11 (35.5) | 0.543 |
| Dialysis period (≥median) | 10 (50.0) | 16 (51.6) | 1.000 |
| Patient QOL | | | |
| Patient PCS (≥50) | 3 (15.0) | 5 (46.1) | 1.000 |
| Patient MCS (≥50) | 16 (80.0) | 26 (83.9) | 0.724 |
| Patient RCS (≥50) | 10 (50.0) | 17 (54.8) | 0.780 |
| Symptoms/problems (≥mean) | 13 (65.0) | 18 (58.1) | 0.771 |
| Effects of kidney disease (≥mean) | 10 (50.0) | 20 (64.5) | 0.386 |
| Burden of kidney disease (≥mean) | 7 (35.0) | 17 (54.8) | 0.251 |
| Work status (≥mean) | 3 (15.0) | 7 (22.6) | 0.721 |
| Cognitive function (≥mean) | 14 (70.0) | 23 (74.2) | 0.758 |
| Quality of social interaction (≥mean) | 16 (80.0) | 25 (80.6) | 1.000 |
| Sleep (≥mean) | 8 (40.0) | 15 (48.4) | 0.580 |
| Social support (≥mean) | 11 (55.0) | 20 (64.5) | 0.565 |
| Dialysis staff encouragement (≥mean) | 12 (60.0) | 12 (38.7) | 0.161 |
| Patient satisfaction (≥mean) | 8 (40.0) | 14 (45.2) | 0.778 |
| Caregiver attributes | | | |
| Caregiver age (≥65) | 12 (60.0) | 20 (64.5) | 0.774 |
| Caregiver gender (F) | 13 (65.0) | 25 (80.6) | 0.324 |
| Caregiver education (college, university, or graduate school) | 7 (35.0) | 11 (35.5) | 0.751 |

**p*<0.05, QOL: quality of life, MCS: mental component summary, PCS: physical component summary, RCS:role-social component summary

5. 多変量解析の結果

「介護者効用値」を従属変数、 $P<0.20$ であった「患者効用値」、「症状」、「人とのつきあい」、「ソーシャルサポート」および「介護者性別」を独立変数として多変量解析を行った結果を Fig. 4A に示す。いずれの項目においても有意差は認められなかった。単変量解析で $P < 0.20$ と有意であった「患者 RCS」および「介護者学歴」を独立変数とし、「介護者 PCS」を従属変数とした多変量解析の結果を Fig. 4B に示す。どちらの変数も有意差は認められなかった。「介護者 MCS」を従属変数、 $P<0.20$ であった「透析期間」、「腎疾患の日常生活への影響」、「腎疾患による負担」、「認知機能」、「人とのつきあい」および「ソーシャルサポート」を独立変数として多変量解析を行った結果を Fig. 4C に示す。「透析期間」(中央値以上) [オッズ比、6.79 ; 95%信頼区間、1.27-36.3 ; $P=0.025$] および「腎疾患による負担」(平均値以上) [オッズ比、9.89 ; 95%信頼区間、1.21-81.0 ; $P=0.033$] で有意差が認められた。「介護者 RCS」を従属変数、 $P<0.20$ であった「患者年齢」および「透析スタッフからの励まし」を独立変数として多変量解析を行った結果を Fig. 4D に示す。いずれの項目においても有意差は認められなかった。

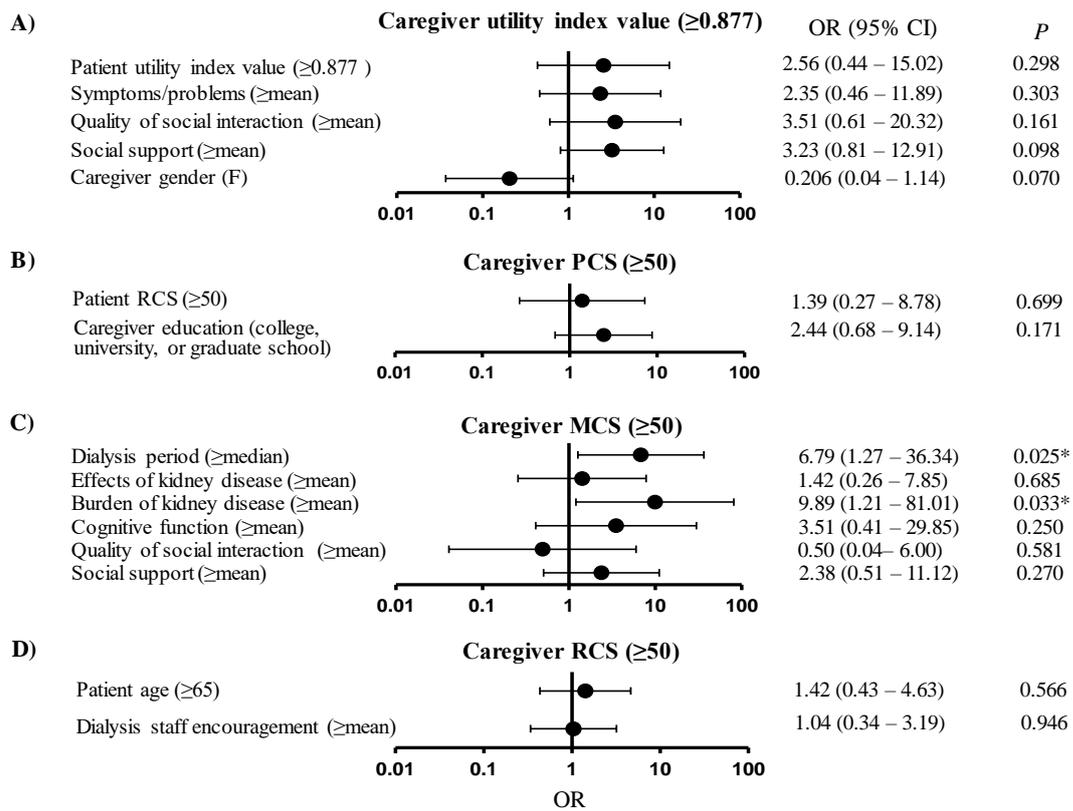


Fig. 4 Results of multivariate analysis of caregivers' quality of life (QOL)

- A) Caregiver utility index value
- B) Caregiver physical component summary (PCS) score
- C) Caregiver mental component summary (MCS) score
- D) Caregiver role-social component summary (RCS) score

* $P < 0.05$, CI: confidence interval, OR: odds ratio, PCS: physical component summary; MCS: mental component summary, RCS: role-social component summary

第4節 考 察

透析患者の介護に負担がかかることは知られており^{12,13,45,46)}、介護者にかかる負担を軽減することは治療の継続において重要であると考えられる。本研究では透析患者とその介護者を対象に EQ-5D、KDQOL-SF および SF-36 を用いて QOL を測定し、患者の QOL が介護者の QOL に及ぼす影響を調査した。

患者の EQ-5D では、「身の周りの管理」を問題なくできる人が多く、「痛み／不快感」がない人は少なかった。透析患者は身の周りの管理は自分で行うことができるが、痛みまたは不快感を有することが明らかになった。また、「効用値」は、透析患者を対象とした先行研究で得られた値 (0.754) に近かった³⁴⁾。一方、一般住民を対象とした研究で得られた値 (0.877) と比べて低値を示した²⁷⁾。

患者の KDQOL-SF における腎疾患特異的尺度では「腎疾患による負担」が低値を示し、「患者 PCS」も国民標準値に比べて低値を示した。透析患者は「腎疾患による負担」が大きく、また「身体的な QOL」が低値を示すことがわかった。一方で、「心の健康」および「患者 MCS」は国民標準値に比べて高い値を示した。この結果より透析患者は「精神的な QOL」が高いことがわかった。先行研究では、「腎疾患による負担」および「患者 PCS」が国民標準値に比べて低値を示し、「患者 MCS」は国民標準値に近い値を示すことが報告されている^{5,6)}。本研究においても同様に「腎疾患による負担」および「患者 PCS」が国民標準値に比べて低値を示した。しかし、先行の研究では、多くの透析患者がうつ病に罹患していることが報告されている。うつ病はうつ症状の程度に応じて精神的 QOL 項目の一部に影響を及ぼすが³⁵⁾、うつ病の患者が必ずしも MCS が低いというわけではない。先行研究では、「患者 MCS」の値が国民標準値に近い値を示していたが^{5,6)}、本研究では、「患者 MCS」は国民標準値より高値となり、これは日本人特有の所見で

あると考えられる。

介護者の EQ-5D では「身の周りの管理」を問題なくできる人が多く、「痛み／不快感」がない人はやや少なかった。透析患者の介護者は身の周りの管理を自分で行うことができるが、痛みまたは不快感を有することが示唆された。「効用値」は一般住民を対象として得られた結果（0.877）²⁷⁾に近かった。透析患者の介護者の QOL は一般住民と変わらないことが明らかになった。

介護者の SF-36 では、「身体機能」および「介護者 PCS」が国民標準値に比べて低値を示した一方で、その他の下位尺度、「介護者 MCS」および「介護者 RCS」は国民標準値に近い値となった。透析患者の介護者では、身体的な QOL が低く、精神的および社会的な QOL は変わらないことが示された。ただし、PCS は、MCS や RCS とは異なり、60 歳を超えると低下する報告がある⁴⁷⁾。よって、今回の研究結果のみにより、介護者の身体的 QOL は低いと結論づけることはできない。先行研究では、透析患者の介護者において、「心の健康」、「活力」および「日常役割機能（身体）」が低値を示すと報告されている¹²⁾。本研究では先行研究と異なり、「身体機能」が国民標準値に比べて低値を示し、「活力」および「心の健康」は国民標準値に近い値であった。

「介護者効用値」における多変量解析では、「患者属性」、「患者 QOL」および「介護者属性」のいずれにおいても有意差は認められなかった。その要因の 1 つとして、今回使用した EQ-5D は 3 段階評価であるため、感度が低かったことが考えられる。

「介護者 MCS」における多変量解析の結果、透析治療の期間が短い患者の介護者と比べて、長い患者の介護者において「介護者 MCS」が有意に高かった。治療開始直後の透析患者の介護者よりも、長期的に透析を受けている患者の介護者は精神的な QOL が高いことがわかった。その要因の 1 つとして、透析期間が長く

なると、透析治療およびその介護が日常的な習慣になること、透析開始初期は治療を受け入れられず、不安を抱えることが多いが、長期的な治療によって透析治療を受け入れることができたと考えられる。また、「腎疾患による負担」が低値である患者の介護者に比べて、高値である患者の介護者において「介護者 MCS」が有意に高かった。腎疾患による負担が小さい患者の介護者は精神的な QOL が高いことが明らかになった。

「介護者 PCS」および「介護者 RCS」における多変量解析の結果、患者属性、患者 QOL および介護者属性のいずれにおいても「介護者 PCS」および「介護者 RCS」に有意差は認められなかった。この結果より、患者 QOL は介護者の身体的および社会的な活動に影響を及ぼさないことが明らかになった。

パーキンソン病患者の介護者では、パーキンソン病患者の QOL と介護者の負担の間に関連があることが報告されている⁴¹⁾。がん患者の QOL が低い場合、高い場合に比べて介護者の負担が大きいことが報告されている⁴⁴⁾。また、認知症患者の介護者を対象とした研究では、介護者の負担と QOL には負の相関があることが示されている²⁷⁾。透析患者の属性や QOL が透析患者の介護者の QOL に及ぼす影響については報告されていない。今回の研究では、透析患者の QOL が介護者の QOL に及ぼす影響に着目して解析を行った。その結果、患者の社会的な QOL が高いと介護者の身体的な QOL が低下すること、透析初期に介護者の精神的な QOL が低下すること、および患者の腎疾患による負担が大きい、すなわち、患者の腎疾患による負担に関する QOL が低いと介護者の精神的な QOL も低下することが初めて明らかになった。

なお、本研究の限界として、解析対象患者は全て血液透析患者であり腹膜透析患者が含まれていないこと、解析対象患者数が少ないこと、介護者の属性に関するデータが無いこと、および特定地域での調査であることが挙げられる。また、

KDQOL-SF の一部を構成する性機能尺度に関しては、欠損値が多く、分析から除外した。日本人は性的行為が他国に比べて頻繁ではないため、性的行為を重視しないことが知られており⁴⁷⁾、KDQOL-SF 日本語版の開発中も、日本人の性機能尺度の調査に欠けているデータが多く、検証が難しいとされていた⁴⁸⁾。一方で、各尺度は互いに独立しているため、いずれの尺度にも交絡因子や介入はない。したがって、この特定の尺度は今回の分析において重要ではないと考えられる。

本研究により、患者の社会的な QOL が一般の人よりも高いと介護者の身体的な QOL が一般の人より低いこと、透析初期に介護者の精神的な QOL が一般の人より低いこと、および患者の腎疾患による負担が大きい、すなわち、患者の腎疾患による負担に関する QOL が低いと介護者の精神的な QOL も一般の人より低いことが明らかになった。介護に慣れていない透析開始初期の介護者の支援、社会的に活発な透析患者の腎疾患による負担の軽減を中心に透析治療およびケアを行うことにより、介護者の QOL の改善をはかることが可能であると考えられる。

第3章 慢性腎臓病患者において認知機能に影響を与える薬剤の探索

第1節 緒言

CKDは、世界中で増え続ける透析や移植を必要とする末期腎不全(end-stage kidney disease : ESKD)の予備群として注目されている。ESKDの発症率は世界中で増加しており、透析患者の数は急速に増加している。ESKDの患者は、ESKDのない患者より平均余命が大幅に短くなるばかりでなく、透析患者の急激な増加が、患者自身に負担をかけ、医療経済の負担にもなる⁴⁹⁾。したがって、CKDの治療目標は、CKDをしっかりと管理することによってESKDの発症率を下げることにある。

また、CKD患者はESKDを発症し、腎代替療法が必要になることが多いだけでなく、認知機能障害があることも報告されている⁴⁹⁻⁵¹⁾。認知症を含む認知機能の低下は、患者のQOLを低下させ、介護者の負担を増大させる。認知症は、一度発症すると多くの場合不可逆的であることから予防が重要となる。

CKDは、心血管疾患の発症や、心血管疾患による死亡の重要なリスク因子であることが明らかになっているが、近年、CKDと認知症の関連性についても報告されている⁴⁹⁻⁵²⁾。

CKDと認知症の関連性についての臨床報告は、65歳以上の高齢者を対象とした米国の調査で、中等度の腎機能障害(血清Cr値:男性 > 1.3 mg/dL、女性 > 1.5 mg/dL)が存在すると認知症リスクが37%増大することが示された⁵⁰⁾。

CKDにおける認知機能障害の機序のひとつに、アルブミン尿や酸化ストレスが考えられており、Deckersらのメタ解析⁵¹⁾やFujisakiらのマウスを用いた動物実験

によって実証報告⁵²⁾がされている。

しかしながら、CKD 患者が使用した薬剤によって引き起こされる認知機能障害を特定するための大規模な医療データベースの分析は行われておらず、CKD 患者が使用する薬剤と認知症との関連性はほとんど明らかにされていない。そのため、認知症発症の可能性が高い CKD 患者において、認知機能に影響を与える薬剤の把握は、多様な合併症を有する多くの CKD 患者に安全かつ効果的な薬物治療を支援するために、重要課題の一つであると考えられる。

市販後の医薬品の安全性評価には、有害事象の報告件数の割合の違いに着目した disproportionality analysis で得られるシグナル指標が用いられる。指標となるシグナルには、頻度論的統計手法である proportional reporting ratio (PRR)⁵³⁾や reporting odds ratio (ROR)⁵⁴⁾、ベイズ統計を用いた Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) の指標である information component (IC)⁵⁵⁾や empirical Bayes geometric mean (EBGM) の指標である Gamma-Poisson Shrinker (GPS)⁵⁶⁾がある。

さらに近年、医薬品相互作用や原疾患を考慮したシグナル検出手法に association rule mining (ARM) を活用した検出手法が、disproportionality analysis で得られるシグナルと同等の検出力があることが明らかにされている^{57,58)}。

そこで、本研究では、CKD 患者を対象として認知機能に影響を与える薬剤を明らかにすることを目的とし、日本の独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) が公開している医薬品副作用データベースである Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) から、ARM と BCPNN を用いて解析を実施した。

第2節 方法

1. 使用データ

JADER (<http://www.info.pmda.go.jp/fukusayoudb/CsvDownload.jsp>) は、DEMO (患者情報を含むテーブル)、DRUG (医薬品情報を含むテーブル)、HIST (患者過去歴を含むテーブル)、および REAC (有害事象情報テーブル) の4つのテーブルで構成されている。今回用いるデータセットは、この4つのテーブルのそれぞれに割り当てられた識別番号により結合して作成した。本研究では、JADER に2004年4月～2018年6月に登録された症例のうち、性別や年齢、または原発性疾患に関する情報で欠測した症例や不明瞭な記述の症例を除いた352,372例を用いた。

2. 原疾患と薬剤性有害事象の定義

本研究では、原疾患にCKDが登録されている患者を調査対象とした。JADER に登録されている原疾患は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (Medical Dictionary for Regulatory Activities/ Japanese version : MedDRA/J) の基本語 (preferred term : PT) であり、抽出した原疾患症例は、MedDRA/J 記載の MedDRA 標準検索式 (standardized MedDRA queries: SMQ) のうち、慢性腎臓病 (SMQ 20000213) に含まれる PT が登録されているものとした。SMQ に含まれる PT には、当該状態を示すような可能性の高い症例だけを検索する場合に用いられる「狭域」と、可能性のあるすべての症例の検出を必要とする場合に用いられる「広域」がある。今回の解析では、「広域」(全172語)を用いた。

本研究での薬剤性有害事象は、認知症とした。そこで、MedDRA/J の SMQ のうち、認知症 (SMQ 20000073) に含まれる PT を調査対象の有害事象とした。有

害事象の抽出においては、(1)「広域」に含まれる PT (全 90 語)、(2)「狭域」のみに含まれる PT (全 21 語) を用いた。

また、JADER には、有害事象の転帰情報 (「回復」、「寛解」、「回復なし」、「死亡」、「後遺症」、「不明」) が含まれており、(1)「広域」に含まれる PT については、「予後不良な有害事象」として「回復なし」、「死亡」、「後遺症」の記述があるシグナルも検出した。

3. 情報分析

ARM は大規模データベースの簡便な分析方法であり、*apriori algorithm* によって、多くの組み合わせから、条件に適したシグナルを効率よく検出できる。先行研究において、ARM は感度 99%、特異度 94%、および Youden's index は 0.94 を示した。従来のシグナル検出法である PRR と比較すると、簡便な分析方法にもかかわらず、ARM は同程度の検出力を持っている⁵⁷⁾。したがって、本研究では、最初に ARM を使用してシグナル検出を行い、得られたシグナルの検証として BCPNN を使用した。ただし、BCPNN では、「予後不良の有害事象」のように、結論に複数の条件が付加されたシグナル検出モデルが作成できないため、ARM のみを使用して「予後不良の認知症」に関連するシグナルを検出した。

4. ARM を用いたシグナルの検出方法

医薬品 A、原疾患 B および薬剤性有害事象 C との連関規則 $A \cap B \rightarrow C$ を探索する上で、報告数 (n_{III}) と *lift* および *conviction* の 3 つを検出基準とした。ARM によるシグナル検出基準は、先行研究に従い、報告数 ≥ 3 、*lift* > 1 、*conviction* > 1 とした⁵⁷⁾。*lift* と *conviction* の算出法を Fig. 5 および式 (1) と式 (2) に示す。

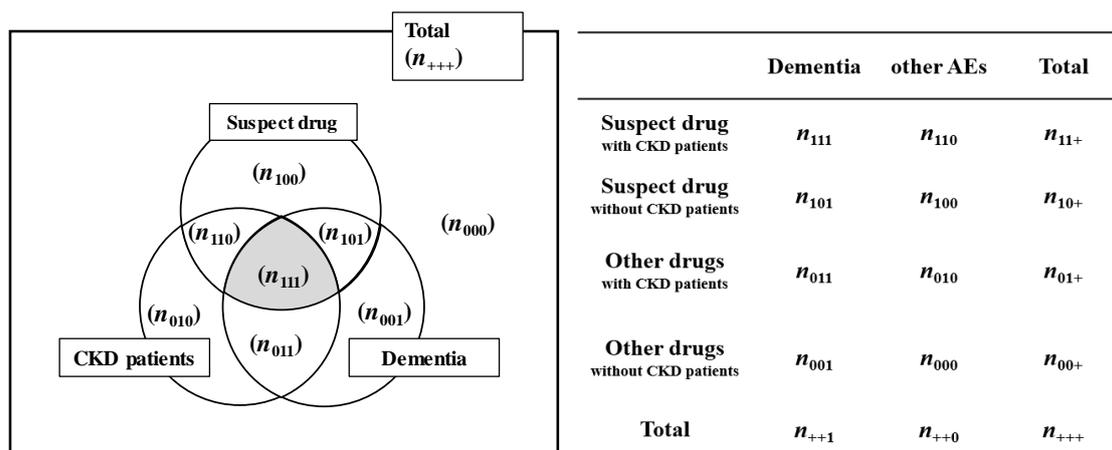


Fig. 5 Venn diagram and four-by-two contingency table for signal detection.

AEs: adverse events, CKD: Chronic Kidney Disease Patients, n : the number of applicable case (e.g. n_{+++} : the number of all case).

$lift$ の計算に必要な値は、 n_{111} : CKD 患者のうち、疑わしい薬剤を使用して認知症を発症した症例数、 n_{11+} : CKD 患者のうち、疑わしい薬剤を使用して有害事象を発症した症例総数、 n_{++1} : CKD 患者のうち、薬剤に無関係に認知症を発症した症例総数となる。

本研究でシグナル検出に用いた ARM の指標である $lift$ は、 X (= CKD 患者の疑わしい薬物) という前提条件下で、 Y (= 認知症) という結論が観察される相対的な大きさを示す指標となる。 $lift$ が 1.0 の場合、2 つの事象 (前提条件 : X および結論 : Y) は互いに独立であり、 $lift$ が 1.0 より大きく、かつ、その値が大きいほど関連性が高くなる。

$$lift(X \Rightarrow Y) = \frac{\text{confidence}(X \Rightarrow Y)}{\text{support}(Y)} \left(= \frac{n_{111} / n_{11+}}{n_{++1} / n_{+++}} \right) \quad \dots (1)$$

一方、*conviction*は、得られたルールの結論： Y の排反事象に着目し、ルールが誤った予測をしていないかどうかを示す評価指標となる。*conviction*が大きい場合、前提条件 X のときに結論 Y ではないという可能性が低くなることを示す。

$$conviction(X \Rightarrow Y) = \frac{1 - support(Y)}{1 - confidence(X \Rightarrow Y)} \left(= \frac{1 - (n_{+++} / n_{+++})}{1 - (n_{111} / n_{11+})} \right) \quad \dots (2)$$

ARMでは、*apriori algorithm*を使用して計算回数を減らすことができる。ARMで使用される*apriori algorithm*は、「特定のアイテムセットのsupport値は、常にそれを構成する部分的なアイテムセットのsupport値以下である」という原則に基づいている⁵⁹⁾。そのため、BCPNNとは異なり、ARMではシグナル検出のためにすべての組み合わせの*lift*と*conviction*を計算する必要はなく、シグナル検出を簡便に実施することができる。本研究では、ARMの統計処理に、NTT DATA Mathematical Systems visual mining studio version 8.2を用いた。

5. BCPNNを用いたシグナルの検出方法

頻度論的統計に基づくシグナル検出手法は、報告数が少ないと安定しないことが知られており、本研究においては、ARMにて検出された薬剤について、ベイズ流のアプローチを用いる手法として、WHO Uppsala Monitoring Centreで用いられているBCPNNにおいても検証した。BCPNNの検出基準は、先行研究と同様に、シグナル指標である*IC*の95%信頼区間下限値 $IC_{0.025} > 0$ とした⁵⁵⁾。CKD患者の $IC_{0.025}$ の算出方法を式(3)～(6)に示す。

$$E(IC_{11}) = \log_2 \frac{(N_{11} + \gamma_{11})(N_{++} + \alpha)(N_{++} + \beta)}{(N_{++} + \gamma)(N_{1+} + \alpha_1)(N_{+1} + \beta_1)} \quad \dots (3)$$

$$V(IC_{11}) = \left(\frac{1}{\log 2}\right)^2 \left[\frac{N_{++} - N_{11} + \gamma - \gamma_{11}}{(N_{11} + \gamma_{11})(1 + N_{++} + \gamma)} + \frac{N_{++} - N_{1+} + \alpha - \alpha_1}{(N_{1+} + \alpha_1)(1 + N_{++} + \alpha)} \right. \\ \left. + \frac{N_{++} - N_{+1} + \beta - \beta_1}{(N_{+1} + \beta_1)(1 + N_{++} + \beta)} \right] \quad \dots (4)$$

$$\gamma = \gamma_{11} \frac{(N_{++} + \alpha)(N_{++} + \beta)}{(N_{1+} + \alpha_1)(N_{+1} + \beta_1)}, \quad \gamma_{11} = 1, \alpha_1 = \beta_1 = 1, \alpha = \beta = 2 \quad \dots (5)$$

$$IC_{025} = E(IC_{11} - 2SE_{11}) = E(IC_{11} - 2\sqrt{V(IC_{11})}) \quad \dots (6)$$

ただし、 $N_{11} = n_{111}$ 、 $N_{1+} = n_{11+}$ 、 $N_{+1} = n_{111} + n_{011}$ 、 $N_{++} = n_{111} + n_{101} + n_{011} + n_{001}$ である。

第3節 結果

JADERに登録されていたCKD患者の背景をTable 12に示す。JADERに登録されたCKD患者の症例数は28,817人であった。使用されたJADERは自発的な報告に基づいているため、薬剤を使用しているCKD患者の数を明確にすることはできないが、その中で、薬剤起因性認知症発症の登録があった患者は、60歳未満の患者は1.33%、60歳以上の患者は2.51%であった。また、男性の報告は2.14%、女性の報告は2.14%であった。

Table 12 The characteristics of chronic kidney disease patients.

| | Case (Dementia) | CKD patients | Reporting rate(%) |
|---------|--------------------|-----------------|----------------------|
| Total | 616 | 28,817 | 2.14 |
| Sex | | | |
| Male | 363 | 16,993 | 2.14 |
| Female | 253 | 11,824 | 2.14 |
| Age | | | |
| – 19 | 11 | 1,271 | 0.87 |
| 20 – 29 | 7 | 684 | 1.02 |
| 30 – 39 | 12 | 1,455 | 0.82 |
| 40 – 49 | 23 | 1,996 | 1.15 |
| 50 – 59 | 67 | 3,644 | 1.84 |
| 60 – 69 | 157 | 6,808 | 2.31 |
| 70 – 79 | 187 | 7,634 | 2.45 |
| 80 – 89 | 127 | 4,666 | 2.72 |
| 90 – | 25 | 659 | 3.79 |
| < 59 | 120 | 9,050 | 1.33 |
| 60 ≤ | 496 | 19,767 | 2.51 |

CKD 患者において、JADER に有害事象が登録されていた薬剤は、1,524 剤であり、ARM によって認知症「広域」のシグナルが検出された薬剤は、55 剤であった (Table 13)。その中で、BCPNN によってシグナルが検出された薬剤は 30 剤であった。さらに、これら 30 剤の中で、20 症例以上報告のあった薬剤は、バラシクロビル (*case*: 174, *lift*: 11.21, *conviction*: 1.28, *IC*₀₂₅: 3.12)、アマンタジン (*case*: 33, *lift*: 19.69, *conviction*: 1.68, *IC*₀₂₅: 3.05)、ナルフラフィン (*case*: 31, *lift*: 8.35, *conviction*: 1.19, *IC*₀₂₅: 2.18)、プレガバリン (*case*: 29, *lift*: 6.05, *conviction*: 1.12, *IC*₀₂₅: 1.78)、アシクロビル (*case*: 25, *lift*: 5.89, *conviction*: 1.12, *IC*₀₂₅: 1.68) であった。

Table 13 The signal of drugs affecting cognitive function in chronic kidney diseasepatients.

| | ATC Class level 1 | drug name | case | Lift | Conv. | IC ₀₂₅ |
|---|---------------------------------------|--------------|------|-------|-------|-------------------|
| | | famotidine | 15 | 2.59 | 1.04 | 0.47* |
| | | omeprazole | 6 | 1.57 | 1.01 | -0.59 |
| A | ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM | cimetidine | 3 | 7.44 | 1.16 | -0.10 |
| | | prednisolone | 4 | 2.51 | 1.03 | -0.41 |
| | | vildagliptin | 11 | 1.06 | 1.00 | -0.79 |
| | | sitagliptin | 5 | 1.35 | 1.01 | -0.87 |
| | | digoxin | 4 | 3.37 | 1.05 | -0.18 |
| C | CARDIOVASCULAR SYSTEM | apridingine | 5 | 4.53 | 1.08 | 0.24* |
| | | methyldopa | 3 | 5.66 | 1.11 | -0.19 |
| | | ceftriaxone | 5 | 1.39 | 1.01 | -0.84 |
| | | cefepime | 3 | 1.54 | 1.01 | -1.06 |
| | | levofloxacin | 6 | 1.43 | 1.01 | -0.70 |
| | | voriconazole | 9 | 5.11 | 1.10 | 0.87* |
| | | cycloserine | 4 | 31.43 | 2.94 | 0.43* |
| | | delamanid | 4 | 20.95 | 1.76 | 0.46* |
| J | ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE | ethambutol | 3 | 1.89 | 1.02 | -0.88 |
| | | isoniazid | 3 | 1.30 | 1.01 | -1.22 |
| | | valacyclovir | 174 | 11.21 | 1.28 | 3.12* |
| | | aciclovir | 25 | 5.89 | 1.12 | 1.68* |
| | | oseltamivir | 14 | 9.17 | 1.22 | 1.72* |
| | | famciclovir | 4 | 11.09 | 1.28 | 0.39* |
| | | dacatasvir | 3 | 3.01 | 1.05 | -0.52 |
| | | asunaprevir | 3 | 3.01 | 1.05 | -0.52 |
| M | MUSCULO- SKELETAL SYSTEM | baclofen | 6 | 12.30 | 1.32 | 0.97* |

| ATC Class level 1 | drug name | case | Lift | Conv. | IC ₀₂₅ | |
|----------------------|-----------------------|----------------|------|-------|-------------------|-------|
| N | NERVOUS SYSTEM | fentanyl | 5 | 4.91 | 1.09 | 0.30* |
| | | tramadol | 10 | 6.64 | 1.14 | 1.17* |
| | | tramadol | 5 | 16.84 | 1.52 | 0.79* |
| | | oxycodone | 5 | 7.60 | 1.17 | 0.55* |
| | | morphine | 3 | 15.72 | 1.47 | 0.01* |
| | | pentazocine | 3 | 7.07 | 1.15 | -0.11 |
| | | pregabalin | 29 | 6.05 | 1.12 | 1.78* |
| | | levetiracetam | 7 | 7.67 | 1.17 | 0.93* |
| | | carbamazepine | 4 | 1.96 | 1.02 | -0.63 |
| | | amantadine | 33 | 19.69 | 1.68 | 3.05* |
| | | rotigotine | 5 | 16.84 | 1.52 | 0.79* |
| | | risperidone | 5 | 4.29 | 1.08 | 0.20* |
| | | sulpiride | 3 | 4.71 | 1.09 | -0.27 |
| | | quetiapine | 3 | 3.93 | 1.07 | -0.36 |
| | | etizolam | 8 | 10.19 | 1.25 | 1.24* |
| | | hydroxyzine | 3 | 10.10 | 1.25 | -0.03 |
| | | Zolpidem | 13 | 9.89 | 1.24 | 1.72* |
| | | brotizolam | 8 | 7.86 | 1.17 | 1.08* |
| | | suvorexant | 4 | 13.47 | 1.37 | 0.43* |
| | | triazolam | 3 | 6.15 | 1.13 | -0.16 |
| | | paroxetine | 6 | 6.15 | 1.13 | 0.63* |
| | | sertraline | 5 | 11.79 | 1.31 | 0.71* |
| | | donepezil | 5 | 4.45 | 1.08 | 0.23* |
| | | galantamine | 3 | 6.74 | 1.14 | -0.13 |
| | | rivastigmine | 3 | 4.04 | 1.07 | -0.35 |
| | | varenicline | 3 | 15.72 | 1.47 | 0.01* |
| R | RESPIRATORY SYSTEM | theophylline | 3 | 7.07 | 1.15 | -0.11 |
| | | levocetirizine | 3 | 17.68 | 1.57 | 0.01* |
| | | epinastine | 3 | 7.86 | 1.17 | -0.08 |
| V | VARIOUS | nalfurafine | 31 | 8.35 | 1.19 | 2.18* |
| NA | NA | mosapride | 3 | 4.04 | 1.07 | -0.35 |

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical (classification system), Conv.: conviction, IC₀₂₅: the lower end of 95% Confidence interval for the information component, NA: not applicable, *: the signal detection of both the association rule mining and the Bayesian confidence propagation neural network.

さらに、SMQ の認知症「広域」のシグナルが検出された調査対象患者の中で、予後不良について調査を行ったところ、ナルフラフィン (case: 8, lift: 23.90, conviction: 1.05)、バラシクロビル (case: 8, lift: 5.71, conviction: 1.01)、アマンタジン (case: 5, lift: 33.09, conviction: 1.07)、シタグリプチン (case: 3, lift: 8.96, conviction: 1.02)、プレガバリン (case: 3, lift: 6.94, conviction: 1.01) において、予後不良のシグナルが検出された (Table 14)。

Table 14 The signals with poor prognosis of drugs affecting cognitive function in chronic kidney disease patients.

| | ATC Class level 1 | drug name | case | Lift | Conv. |
|---|---------------------------------------|--------------|------|-------|-------|
| A | ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM | sitagliptin | 3 | 8.96 | 1.02 |
| J | ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE | valacyclovir | 8 | 5.71 | 1.01 |
| N | NERVOUS SYSTEM | pregabalin | 3 | 6.94 | 1.01 |
| | | amantadine | 5 | 33.09 | 1.07 |
| V | VARIOUS | nalfurafine | 8 | 23.90 | 1.05 |

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical (classification system), Conv.: conviction.

認知症「広域」のシグナルだけでなく、認知症「狭域」のシグナルでも検出されたものは、ナルフラフィン (case: 6, lift: 26.79, conviction: 1.03)、プレガバリン (case: 4, lift: 13.82, conviction: 1.01) の2剤であった。

第4節 考 察

本研究では、JADER を用いて、薬剤疫学的手法により、網羅的にシグナル検出を行った。JADER に登録されていた CKD 患者の症例数は、28,817 症例であり、全体の 8.2%であった。JADER は、症例が 10 歳代ずつの登録であるため、登録患者の平均年齢は算出できないが、各年代の報告割合の分布は、男性、女性、および全体ともに同程度であった。また、使用されているデータベースは自発的な報告に基づいているため、薬物を使用している CKD 患者の数は性別に関係なく明確に定義することはできないが、認知機能関連の有害事象を報告している CKD 患者の割合は、男性、女性および全体、いずれにおいても、60 歳以上で最も高かった。

CKD 患者において、ARM を使用して認知症「広域」に含まれる有害事象のシグナルが検出された薬剤は 55 剤、ARM と BCPNN の両方でシグナル検出された薬剤は 30 剤あり、N: NERVOUS SYSTEM (18 剤)、次いで J: ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE (6 剤) に分類される薬剤のシグナルが多かった。そのうち、報告数が 20 症例以上された薬剤は、バラシクロビル、アマンタジン、ナルフラフィン、プレガバリン、アシクロビルであった。

バラシクロビル塩酸塩は、アシクロビルの経口吸収性を改善したプロドラッグであり、アシクロビル脳症と呼ばれる精神神経症状を引き起こす。このアシクロビル脳症は、意識障害^{60,61}、幻覚⁶⁰、不随意運動⁶¹の頻度が高いが、その症状は多彩であり、特異的な症状に乏しい⁶²。アシクロビルやその代謝産物 (9-carboxymethoxymethylguanine: CMMG) の濃度上昇が発症に関与しているとされている^{63,64}。また、アシクロビルの血中濃度半減期は、腎機能正常者は数時間であるが、腎不全患者では、約 20 時間にまで延長することも発症要因と考えられ

る。本研究においても、バラシクロビル、アシクロビル、いずれのシグナルも検出された。

抗パーキンソン薬であるアマンタジンは、McEvoy らの健常高齢者を対象としたトリヘキシフェニジルとの比較試験において、記憶再生に有意な低下が報告されている⁶⁵⁾。アマンタジンは、大部分が未変化体として尿中から排泄される腎排泄型薬剤であるため、本研究対象である腎機能が低下している患者が服用すると、アマンタジンが体内に蓄積され、投与を中止しても高い血中濃度が維持される。その結果、CKD 患者においても認知機能に障害を与える可能性がある。

また、ナルラフィンやプレガバリンは、認知症「狭域」に含まれる有害事象に限定してもシグナルが検出されており、認知症に関して特に注意が必要な薬剤である可能性が示唆された。

ナルフラフィン、血液透析患者のそう痒症治療に用いられる。この薬剤は、オピオイド受容体のうち、幻覚やせん妄に関与する κ 受容体に特に親和性が高く、市販後調査においてもこれらの副作用が報告されており⁶⁶⁾、CKD 患者においてもシグナルが検出されたと考えられる。

また、プレガバリンは、ベンゾジアゼピン系薬剤と異なり、GABA 受容体には作用しないといわれているものの、抑制系の神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) の類縁物質であり⁶⁷⁾、臨床的には、中枢抑制作用が発現する可能性がある。

さらに、予後不良についての調査においても、認知症「広域」において 20 症例以上と報告数が多かった 5 つの薬剤のうち、ナルフラフィン、バラシクロビル、アマンタジン、プレガバリンのシグナルが検出されており、これらの薬剤の使用には、患者の認知機能を経時的に観察するなど、細心の注意が必要である。

本研究の限界として、使用される医療データベースが自発報告に基づいているため、報告バイアスの影響^{68,69)}を受け、解析手法を *disproportionality analysis* から ARM へ変更しても解消することはできない。また、CKD 患者の *grade* に関するデータは、使用したデータベース上に存在しないので、*grade* 別の解析を実施することは不可能である。自発報告システムを用いたシグナル検出では、疑わしい薬剤として登録された薬剤と有害事象報告との不均衡度をシグナルとして用いるため、本研究では、原発性疾患が有害事象の原因である可能性を明らかにすることはできない。さらに、認知症に関連する交絡因子はさまざまあるが、この研究で使用される統計モデルでは、どちらのモデルでも CKD 以外の考慮はできない。そのため、ARM を用いた本研究においても、シグナルに関する結果の解釈には十分な注意が必要である。

本研究は、大規模医療データベースを用いた CKD 患者の薬剤性認知症に関連する薬剤を明らかにした最初の報告である。ARM を使用した検索では、大規模なデータベースからシグナルを効率よく検出でき、BCPNN からもシグナルが適切に検出された。

本研究により、JADER から、CKD 患者の認知機能に影響を与える可能性が高い薬剤が、バラシクロビル、アマンタジン、ナルフラフィン、プレガバリン、アシクロビルであることを明らかにした。中でも、ナルラフィンやプレガバリンは、有害事象として、認知症の「広域」と「狭域」のいずれにおいてもシグナル検出されており、これら薬剤性認知症に関連する薬剤の使用を避けることにより、CKD 患者の認知症発症を未然に防ぐことが期待できる。また、止むを得ず使用する際には、患者の認知機能について経時的な観察などの細心の注意が必要であると考えられる。

総 括

CKD は、透析治療を必要とする ESKD の予備軍であり、透析患者数は、日本において 2018 年には 33.9 万人を超えて増え続けている。透析患者は透析治療と併せて複数の薬剤による薬物治療を行うことから、認知機能等を把握し服薬コンプライアンスを良好に保つことが極めて重要であり、そのためには家族等による介護・介助が果たす役割も大きい。先行研究より、透析患者は、透析治療による QOL の低下が知られているが、透析患者およびその介護者における認知機能および QOL の関係については未だ明らかにされておらず、薬剤師として効果的な服薬支援を行うために、これらの知見を得ることは極めて重要である。

本研究では、透析患者に対して、患者 QOL と服薬コンプライアンスの関係、患者 QOL と介護者 QOL の関係、および、使用される薬物が認知機能に与える影響について解析を行い、新たな知見を得た。

第 1 章では、透析患者に対して、EQ-5D および KDQOL-SF を用いた QOL、および服薬管理状況を評価し、解析を行った。透析患者は、一日の服用薬剤数が 9.8 ± 3.8 剤、1 日の服用回数は 5.6 ± 2.2 回と多く、およそ 3 人に 1 人は服薬コンプライアンスが低かった。透析患者の多くは身の回りの管理を自分で行うことができるが、58.7%の患者が、痛みまたは不快感を有していた。また、腎機能による負担および身体的な QOL が国民標準値より低く、認知機能、人とのつきあいおよび精神的な QOL は国民標準値より高かった。睡眠に関する QOL が低い患者に比べて、高い患者の方が服薬コンプライアンスは良好 [オッズ比、3.36 ; 95%信頼区間、1.26-8.96 ; $P=0.016$] であることがわかった。透析患者において睡眠の質の改善が服薬コンプライアンスの改善につながることを明らかにした。

第 2 章では、透析患者には EQ-5D および KDQOL-SF、介護者には EQ-5D およ

び SF-36 を用いて QOL を評価し、透析患者 QOL と介護者 QOL の関連性を解析した。「介護者 MCS」を従属変数、単変量解析で $P < 0.20$ と有意であった「透析期間」、「腎疾患の日常生活への影響」、「腎疾患による負担」、「認知機能」、「人とのつきあい」および「ソーシャルサポート」を独立変数として行った多変量解析の結果より、「透析期間」(中央値以上) [オッズ比、6.79 ; 95%信頼区間、1.27-36.3 ; $P = 0.025$] および「腎疾患による負担」(平均値以上) [オッズ比、9.89 ; 95%信頼区間、1.21-81.0 ; $P = 0.033$] で有意差が認められた。透析患者の社会的な QOL が高いと介護者の身体的な QOL が一般の人より低いこと、透析初期に介護者の精神的な QOL が低いこと、および患者の腎疾患による負担が大きいと介護者の精神的な QOL が低いことがわかった。介護に慣れていない透析開始初期の介護者の支援、透析患者の腎疾患による負担の軽減を中心に治療支援を行うことにより、介護者の QOL の改善をはかることができることを明らかにした。

第 3 章では、CKD 患者の認知機能に影響を与える薬剤について、ARM および BCPNN の解析方法を用いて、大規模医療データベースである JADER の解析を行った。CKD 患者の症例数は 28,817 人、有害事象が登録されていた薬剤は、1,524 剤であった。ARM によって認知症「広域」のシグナルが検出されたものは、55 剤、その中で、BCPNN によってシグナルが検出された薬剤は 30 剤であった。さらに、これら 30 剤の中で、20 症例以上の報告があった薬剤は、バラシクロビル (*case*: 174, *lift*: 11.21, *conviction*: 1.28, IC_{025} : 3.12)、アマンタジン (*case*: 33, *lift*: 19.69, *conviction*: 1.68, IC_{025} : 3.05)、ナルフラフィン (*case*: 31, *lift*: 8.35, *conviction*: 1.19, IC_{025} : 2.18)、プレガバリン (*case*: 29, *lift*: 6.05, *conviction*: 1.12, IC_{025} : 1.78)、アシクロビル (*case*: 25, *lift*: 5.89, *conviction*: 1.12, IC_{025} : 1.68) であることがわかった。これらシグナルが検出された薬剤の使用には CKD 患者の認知機能に影響を及ぼす可能性があり、使用に十分な注意が必要であることを明らかにした。

ここに報告する第1章から3章までの研究は、透析患者の服薬コンプライアンスおよび介護者のQOLを改善するため、どのようなことに意識をして薬物治療を支援すべきかを、患者および介護者のQOLに基づき明らかにし、そのQOLに大きく関与する認知機能について、使用に注意を必要とする薬剤を明らかにした。本研究により明らかにされた薬学的エビデンスは、多様な合併症を有する透析患者を含むCKD患者に有効かつ安全な薬物治療を提供するために重要である。

以上、本研究によって得られた知見により、透析患者を含むCKD患者の認知機能の低下を予防し、服薬コンプライアンス、および、介護者のQOLを改善することから、臨床に携わる薬剤師が、CKD患者の薬物療法を安全かつ効果的に支援することを可能とした。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、多大なるご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授 寺町ひとみ先生に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室准教授 舘知也先生ならびに助教 野口義紘先生に深く感謝いたします。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物動態学研究室教授 北市清幸先生、岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室教授 足立哲夫先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座薬局薬学研究室准教授 井口 和弘先生に深く感謝します。

本研究を実施する機会を与えていただき、ご理解とご協力を賜りました千葉中央メディカルセンター薬剤部長 小林由紀夫先生ならびにセコム医療システム株式会社担当部長 一川悦子先生、多岐に渡るご協力を賜りました千葉中央メディカルセンター 透析治療センターの皆様、岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室 杉田郁人様および学生の皆様に心より感謝いたします。

引用文献

- 1) World Health Organization. <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/3/07-041715/en/>, 2017.
- 2) Moeller S, Gioberge S, Brown G. ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and development trends. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17, 2071-2076.
- 3) United States Renal Data System. <https://www.usrds.org/adrhighlights.aspx>, 2017.
- 4) The Japanese Society for Dialysis Therapy. <https://docs.jsdt.or.jp/overview/file/2018/pdf/01.pdf>
- 5) Mazairac AH, Grooteman MP, Blankestijn PJ, Penne EL, van der Weerd NC, den Hoedt CH, van den Dorpel MA, Buskens E, Nube MJ, ter Wee PM, de Wit GA, Bots ML, investigators C. Differences in quality of life of hemodialysis patients between dialysis centers. *Qual Life Res*, 2012, 21, 299-307.
- 6) Erez G, Selman L, Murtagh FE. Measuring health-related quality of life in patients with conservatively managed stage 5 chronic kidney disease: limitations of the Medical Outcomes Study Short Form 36: SF-36. *Qual Life Res*, 2016, 25, 2799-2809.
- 7) Kalender B, Ozdemir AC, Dervisoglu E, Ozdemir O. Quality of life in chronic kidney disease: effects of treatment modality, depression, malnutrition and inflammation. *Int J Clin Pract*, 2007, 61, 569-576.
- 8) Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L, Roys E, Kiser M, Eisele G, Burrows-Hudson S, Messana JM, Levin N, Rajagopalan S, Port FK, Wolfe RA, Saran R. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal

- Research Institute-CKD study. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45, 658-666.
- 9) Tessari G, Dalle Vedove C, Loschiavo C, Tessitore N, Rugiu C, Lupo A, Girolomoni G. The impact of pruritus on the quality of life of patients undergoing dialysis: a single centre cohort study. *J Nephrol*, 2009, 22, 241-248.
 - 10) Li J, Molnar MZ, Zaritsky JJ, Sim JJ, Streja E, Kovesdy CP, Salusky I, Kalantar-Zadeh K. Correlates of parathyroid hormone concentration in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28, 1516-1525.
 - 11) Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4, 1089-1096.
 - 12) Belasco AG, Sesso R. Burden and quality of life of caregivers for hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39, 805-812.
 - 13) Rioux JP, Narayanan R, Chan CT. Caregiver burden among nocturnal home hemodialysis patients. *Hemodial Int*, 2012, 16, 214-219.
 - 14) Lindberg M, Lindberg P. Overcoming obstacles for adherence to phosphate binding medication in dialysis patients: a qualitative study. *Pharm World Sci*, 2008, 30, 571-576.
 - 15) Chan KE, Thadhani RI, Maddux FW. Adherence barriers to chronic dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25, 2642-2648.
 - 16) Van Camp YP, Vrijens B, Abraham I, Van Rompaey B, Elseviers MM. Adherence to phosphate binders in hemodialysis patients: prevalence and determinants. *J Nephrol*, 2014, 27, 673-679.
 - 17) Wileman V, Farrington K, Wellsted D, Almond M, Davenport A, Chilcot J. Medication beliefs are associated with phosphate binder non-adherence in

- hyperphosphatemic haemodialysis patients. *Br J Health Psychol*, 2015, 20, 563-578.
- 18) Garcia-Llana H, Remor E, Selgas R. Adherence to treatment, emotional state and quality of life in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *Psicothema*, 2013, 25, 79-86.
- 19) Jalal D, McFadden M, Dwyer JP, Umanath K, Aguilar E, Yagil Y, Greco B, Sika M, Lewis JB, Greene T, Goral S. Adherence rates to ferric citrate as compared to active control in patients with end stage kidney disease on dialysis. *Hemodial Int*, 2017, 21, 243-249.
- 20) Tohme F, Mor MK, Pena-Polanco J, Green JA, Fine MJ, Palevsky PM, Weisbord SD. Predictors and outcomes of non-adherence in patients receiving maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49, 1471-1479.
- 21) Rosenthal Asher D, Ver Halen N, Cukor D. Depression and nonadherence predict mortality in hemodialysis treated end-stage renal disease patients. *Hemodial Int*, 2012, 16, 387-393.
- 22) Freire de Medeiros CM, Arantes EP, Tajra RD, Santiago HR, Carvalho AF, Liborio AB. Resilience, religiosity and treatment adherence in hemodialysis patients: a prospective study. *Psychol Health Med*, 2017, 22, 570-577.
- 23) Nishimura S, Tsuchiya A, Hisashige A, Ikegami N, Ikeda S. The development of the Japanese EuroQol Instrument. *J Health Care Soc*, 1998, 8, 109-123.
- 24) Green J, Fukuhara S, Shinzato T, Miura Y, Wada S, Hays RD, Tabata R, Otsuka H, Takai I, Maeda K, Kurokawa K. Translation, cultural adaptation, and initial reliability and multitrait testing of the Kidney Disease Quality of Life instrument for use in Japan. *Qual Life Res*, 2001, 10, 93-100.

- 25) Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol*, 1998, 51, 1037-1044.
- 26) Fukuhara S, Ware JE, Jr., Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol*, 1998, 51, 1045-1053.
- 27) Fujikawa A, Suzue T, Jitsunari F, Hirao T. Evaluation of health-related quality of life using EQ-5D in Takamatsu, Japan. *Environ Health Prev Med*, 2011, 16, 25-35.
- 28) Yoshiya K, Hasunuma Y, Oka N, Ohmae H, Kamidono S. Quality of life in patients on chronic hemodialysis. *J Jpn Soc Dial Ther*, 2001, 34, 201-205.
- 29) Raspovic KM, Ahn J, La Fontaine J, Lavery LA, Wukich DK. End-Stage Renal Disease Negatively Affects Physical Quality of Life in Patients With Diabetic Foot Complications. *Int J Low Extrem Wounds*, 2017, 16, 135-142.
- 30) St Peter WL. Management of Polypharmacy in Dialysis Patients. *Semin Dial*, 2015, 28, 427-432.
- 31) Schmid H, Hartmann B, Schiffel H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. *Eur J Med Res*, 2009, 14, 185-190.
- 32) Neri L, Martini A, Andreucci VE, Gallieni M, Rey LA, Brancaccio D. Regimen complexity and prescription adherence in dialysis patients. *Am J Nephrol*, 2011, 34, 71-76.
- 33) Miyata KN, Shen JJ, Nishio Y, Haneda M, Dadzie KA, Sheth NR, Kuriyama R, Matsuzawa C, Tachibana K, Harbord NB, Winchester JF. Patient knowledge and adherence to maintenance hemodialysis: an International comparison study. *Clin*

Exp Nephrol, doi: 10.1007/s10157-017-1512-8.

- 34) Katayama A, Miyatake N, Nishi H, Uzike K, Sakano N, Hashimoto H, Koumoto K. Evaluation of physical activity and its relationship to health-related quality of life in patients on chronic hemodialysis. *Environ Health Prev Med*, 2014, 19, 220-225.
- 35) Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, Pellegrini F, Saglimbene V, Logroscino G, Fishbane S, Strippoli GFM. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int*, 2019, 84, 179-191.
- 36) Afonso P, Brissos S, Canas F, Bobes J, Bernardo-Fernandez I. Treatment adherence and quality of sleep in schizophrenia outpatients. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2014, 18, 70-76.
- 37) Saberi P, Neilands TB, Johnson MO. Quality of sleep: associations with antiretroviral nonadherence. *AIDS Patient Care STDS*, 2011, 25, 517-524.
- 38) Ghimire S, Castelino RL, Lioufas NM, Peterson GM, Zaidi ST. Nonadherence to Medication Therapy in Haemodialysis Patients: A Systematic Review. *PLoS One*, 2015, 10, e0144119.
- 39) Tan JY, Lim HA, Kuek NM, Kua EH, Mahendran R. Caring for the caregiver while caring for the patient: exploring the dyadic relationship between patient spirituality and caregiver quality of life. *Support Care Cancer*, 2015, 23, 3403-3406.
- 40) Srivastava G, Tripathi RK, Tiwari SC, Singh B, Tripathi SM. Caregiver Burden and Quality of Life of Key Caregivers of Patients with Dementia. *Indian J Psychol Med*, 2016, 38, 133-136.
- 41) Corallo F, De Cola MC, Lo Buono V, Di Lorenzo G, Bramanti P, Marino S. Observational study of quality of life of Parkinson's patients and their caregivers.

- Psychogeriatrics*, 2017, 17, 97-102.
- 42) Basheer S, Anurag K, Garg R, Kumar R, Vashisht S. Quality of life of caregivers of mentally ill patients in a tertiary care hospital. *Ind Psychiatry J*, 2015, 24, 144-149.
 - 43) Liu S, Li C, Shi Z, Wang X, Zhou Y, Liu S, Liu J, Yu T, Ji Y. Caregiver burden and prevalence of depression, anxiety and sleep disturbances in Alzheimer's disease caregivers in China. *J Clin Nurs*, 2017, 26, 1291-1300.
 - 44) Borges EL, Franceschini J, Costa LH, Fernandes AL, Jamnik S, Santoro IL. Family caregiver burden: the burden of caring for lung cancer patients according to the cancer stage and patient quality of life. *J Bras Pneumol*, 2017, 43, 18-23.
 - 45) Belasco A, Barbosa D, Bettencourt AR, Diccini S, Sesso R. Quality of life of family caregivers of elderly patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48, 955-963.
 - 46) Santos PR, de Sales Santos IM, de Freitas Filho JLA, Macha CW, Tavares P, de Oliveira Portela AC, Campos AMB, de Azevedo ARF, Ary CC, Nobre FP, Carneiro JF, Pontes YMG. Emotion-oriented coping increases the risk of depression among caregivers of end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49, 1667-1672.
 - 47) The 2005 Durex Global Sex Survey. <http://www.durex.com/en-JP/SexualWellbeingSurvey/Documents/gss2005result.pdf>, 2005.
 - 48) Fukuhara S, Suzukamo Y. Manual of SF-36v2 Japanese version. Kyoto: iHope International Inc, 2015, 240p.
 - 49) Etgen T, Chonchol M, Förstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*, 2012, 35, 474-482.

- 50) Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, Gillen DL, Fitzpatrick A, Bleyer A, Kuller LH. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15, 1904–1911.
- 51) Deckers K, Camerino I, van Boxtel MP, Verhey FR, Irving K, Brayne C, Kivipelto M, Starr JM, Yaffe K, de Leeuw PW, Köhler S. Dementia risk in renal dysfunction: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurology*, 2017, 88, 198-208.
- 52) Fujisaki K, Tsuruya K, Yamato M, Toyonaga J, Noguchi H, Nakano T, Taniguchi M, Tokumoto M, Hirakata H, Kitazono T. Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uremic mice: neuroprotective effect of tempol. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29, 529-38.
- 53) Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10, 483–486.
- 54) Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13, 519-523.
- 55) Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, Freitas RMD. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54, 315-321.
- 56) Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Saf*, 2002, 25, 381-392.

- 57) Noguchi Y, Ueno A, Otsubo M, Katsuno H, Sugita I, Kanematsu Y, Yoshida A, Esaki H, Tachi T, Teramachi H. A simple method for exploring adverse drug events in patients with different primary diseases using spontaneous reporting system. *BMC Bioinform*, 2018, 19, 124. doi: org/10.1186/s12859-018-2137-y.
- 58) Noguchi Y, Ueno A, Otsubo M, Katsuno H, Sugita I, Kanematsu Y, Yoshida A, Esaki H, Tachi T, Teramachi H. A new search method using association rule mining for drug-drug interaction based on spontaneous report system. *Front Pharmacol*, 2018, 9, 197, doi: 10.3389/fphar, 2018.00197.
- 59) Agrawal R, Srikant R. Fast algorithms for mining association rules. *Proc 20th int conf very large databases*, 1994, 1215, 487-99.
- 60) Asahi T, Tsutsui M, Wakasugi M, Tange D, Takahashi C, Tokui K, Okazawa S, Okudera H. Valacyclovir neurotoxicity: clinical experience and review of the literature. *Eur J Neurol*, 2009, 16, 457-460.
- 61) Adair JC, Gold M, Bond RE. Acyclovir neurotoxicity: clinical experience and review of the literature. *South Med J*, 1994, 87, 1227-1231.
- 62) Rashiq S, Briew AM, Mooney T, Giancarlo T, Khatib R, Wilson FM. Distinguishing acyclovir neurotoxicity from encephalomyelitis. *J Intern Med*, 1993, 234, 507-511.
- 63) Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P, Barkholt L, Medin C, Svensson JO, Säwe J, Ståhle L. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18, 1135-1141.
- 64) Helldén A, Lycke J, Vander T, Svensson JO, Odar-Cederlöf I, Ståhle L. The

- aciclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of subjects with neuropsychiatric symptoms during aciclovir and valaciclovir treatment. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57, 945-949.
- 65) McEvoy JP, McCue M, Spring B, Mohs RC, Lavori PW, Farr RM. Effects of amantadine and trihexyphenidyl on memory in elderly normal volunteers. *Am J Psychiatry*, 1987, 144, 573-577.
- 66) Kozono H, Yoshitani H, Nakano R. Post-marketing surveillance study of the safety and efficacy of nalfurafine hydrochloride (Remitch[®] capsules 2.5 µg) in 3,762 hemodialysis patients with intractable pruritus. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2018, 11, 9-24.
- 67) Bryans JS, Wustrow DJ. 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: A review. *Med Res Rev*, 1999, 19, 149-177.
- 68) Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf*, 2007, 30, 891-898.
- 69) Burkey BF, Hoffmann PK, Hassiepen U, Trappe J, Juedes M, Foley JE. Adverse effects of dipeptidyl peptidases 8 and 9 inhibition in rodents revisited. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10, 1057-1061.

略 語

| | |
|----------|--|
| AE | adverse event |
| ARM | association rule mining |
| BCPNN | Bayesian confidence propagation neural network |
| CI | confidence interval |
| CKD | chronic kidney disease |
| EBGM | empirical Bayes geometric mean |
| EQ-5D | EuroQol 5 Dimension |
| ESKD | end stage kidney disease |
| GABA | γ -aminobutyric acid |
| GPS | Gamma-Poisson Shrinker |
| IC | information component |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use |
| JADER | Japanese Adverse Drug Event Report database |
| KDQOL-SF | the Kidney Disease Quality of Life Short Form |
| MCS | mental component summary |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version |
| NBS | norm-based scoring |
| OR | odds ratio |
| PCS | physical component summary |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency |
| PT | preferred term |

| | |
|-------|--|
| PRR | proportional reporting ratio |
| QOL | quality of life |
| RCS | role-social component summary |
| ROR | reporting odds ratio |
| SF-36 | Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey v2 |
| SMQ | standardized MedDRA queries |
| VAS | visual Analogue Scale |