



新しい SGLT2 阻害剤服薬選択肢 「ルセフィ® OD フィルム 2.5 mg」による 服用後の意識変化： ベイジアンネットワークを用いた解析の試み

上田病院・西野テラードクリニック 院長

西野正紀

● 要旨

2022年新しい剤形として SGLT2 阻害剤の OD フィルムが発売され、患者の生活様式に応じた剤形選択が可能となった。服薬の選択肢が増えることは、患者の意識を変化させ、行動を変化させる可能性がある。また近年、IT 技術の発展によりベイズ理論による統計手法が身近なものとなっている。今回、意識変化の評価にベイジアンネットワークによるパラメータ推定を試みた。

目的：ルセフィ® OD（以下、LSF-OD）フィルム製剤を2型糖尿病患者に処方し、服用後のアンケートの結果から意識変化をベイジアンネットワークによるパラメータ推定を用いて評価する。

方法：外来、入院の2型糖尿病患者のうち、主にルセフィ®（LSF）錠を服用している患者あるいは SGLT2 阻害剤治療の必要性のある患者に協力を得て、LSF-OD フィルム製剤を2あるいは3週間処方し、服用後アンケートを実施した。アンケートは基本情報、服薬状況（服薬に対する心理的要素を含む）、LSF-OD フィルム製剤に対する評価の3つのカテゴリーに分け集計し、ベイジアンネットワークを構築しそれに対しベイズ統計を用いてパラメータ推定を実施した。

対象：外来、入院患者20名（男16名、女4名）、平均年齢72歳、投与時平均 HbA1c 6.7%の2型糖尿病患者

結果：服薬状況では服薬忘れの頻度は少なく、「治療の意思決定に関与していない」が多かった。心理面では「服薬の煩雑さ、時間の負担、規則性の負担、服薬忘れに対する罪悪感」は少なく、現在の治療の満足度は「満足している」が多かった。フィルム製剤評価では「服薬忘れ」は変化なしが95%、簡便性は「概ね簡便」が40%、「どちらともいえない」が45%であり、継続性は「希望」が30%、「どちらでも良い」が40%、「希望しない」が30%であった。

ベイジアンネットワークによるパラメータ推定の結果、標準化推定値の絶対値が0.4以上となる要因は認めず、それに準ずる標準化推定値の絶対値が0.3以上となる要因として「規則正しい服薬に負担を感じる」患者が LSF-OD フィルム製剤の継続希望と関連していた。

結語：ベイジアンネットワークによるパラメータ推定を用いた解析法で行った結果、今までの治療薬に新たな選択肢としてフィルム製剤を使用した場合、意識変化を促す可能性が示唆された。

キーワード：ルセオグリフロジン、ルセフィ® OD フィルム製剤、2型糖尿病、意識変化、行動変容、ベイズ統計、ベイジアンネットワーク、パラメータ推定

1. はじめに

効果的な行動管理は治療目標達成の基本的なものであり、それゆえ行動変化は糖尿病患者治療と深く関連していると考えられる¹⁾。ここで行動パターンに関連する行動変化 (Behavioral Change) と行動変容 (Behavioral Modification) の二つの概念を考えると、両者には差異があると考えられる。「行動変化」は、自己意識や自己決定、自己意志に焦点を当てることが多く、個人が特定の行動パターンを変えるプロセスと考えられ、個人が自発的にまたは外部からの影響を受けて、以前とは異なる方法で行動することと考えられる。一方、「行動変容」は、行動を変えるために特定の手法や戦略を使用するプロセスを指し、行動変化を達成するための具体的な手法や戦略が含まれ、個人が変化を実現するための支援が強調されている。行動変化は個人が行動パターン (習慣や行動) を変えるプロセスそのものであり、行動変容は特定の行動を変えることに焦点を当て変化を実現するために使用される具体的な手法や戦略で、一種の心理療法的介入と考えられることから、糖尿病治療においては行動変容が重要であると考えている。近年問題となっている、スティグマなどが原因と考えられる負の行動変化があることは明らかであるが、投与方法の選択肢の多様化が、意識変化とともに行動変化を促し、正の行動変容に変化させる可能性があると考えられる。

2022年、服薬アドヒアランス向上を目指し、新しい剤形としてSGLT2阻害剤のODフィルム製剤が発売された。患者の生活様式に応じた剤形選択が可能で水が手元になくても唾液で服用でき、舌の上ののせると口腔内で速やかに溶解し、水でも服用可能であり、嚥下しにくい患者でも服用しやすい剤形

である。服薬の選択肢が増えることは、患者の意識を変化させ、行動を変化させうる可能性がある。

一方、近年、IT技術の発展によりベイズ理論による統計手法が身近なものとなっている。ベイズ統計とは、結果 (観測データ) から原因 (パラメータ) の逆推論が容易にできるもので、すべてのパラメータを確率変数として置き、データの背後にある因果関係をモデルとして記述する。それをベイズの定理 (図1) に当てはめることで因果関係を逆転させて、結果 (観測データ) から、原因 (パラメータ) を逆推論する。

当研究では、行動変容につながる意識変化の評価に、このベイズ統計のベイジアンネットワークによりパラメータ推定を試みた。

2. 目的

ルセフィ®OD (以下、LSF-OD) フィルム製剤を2型糖尿病患者に処方し、服用後のアンケートにて意識変化をベイズ統計を用いたパラメータ推定により評価した。〈本研究は、医療法人善正会上田病院倫理審査委員会 (倫理委員会承認番号2番 令和4年7月5日付け) によって承認された。〉

3. 対象と方法

1) 対象

外来・入院患者20名 (男16名、女4名)、平均年齢72歳、投与時平均HbA1c 6.7%の2型糖尿病患者

2) 試験方法

外来、入院の2型糖尿病患者のうち、主にルセオグリフロジン錠を服用している患者あるいはSGLT2阻害剤治療の必要性のある患者に協力 (書面によるインフォームドコンセントを得た) を得

$$P(A | B) = \frac{P(B | A)P(A)}{P(B)}$$

P(A | B): 事後確率

P(A): 事前確率

P(B | A): 尤度関数

P(B): 周辺確率

結果 (観測データ) から原因 (パラメータ) の逆推論が容易にできる。

ベイズ推定では、全てのパラメータを確率変数として置き、データの背後にある因果関係をモデルとして記述する。それをベイズの定理に当てはめることで因果関係を逆転させて、結果 (観測データ) から、原因 (パラメータ) を逆推論をする。当然、原因が推定できれば、次に来るであろう結果を予測することもできる。

図1 ベイズの定理

図2 服用後アンケート

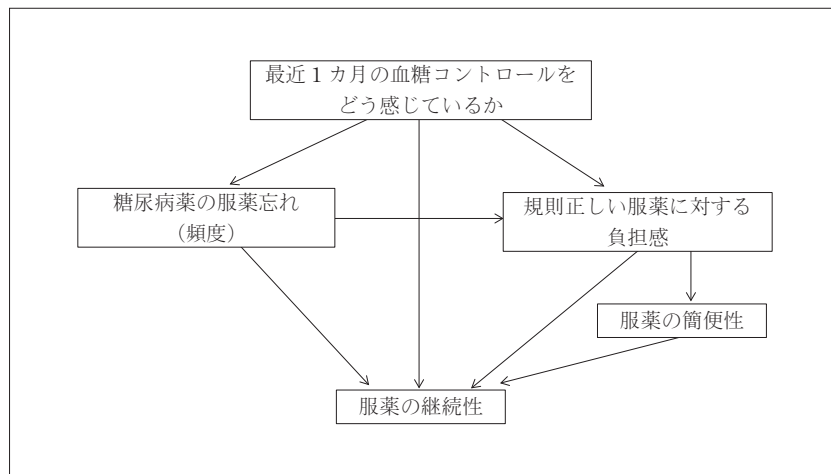


図3 ベイジアンネットワーク図

て、LSF-OD フィルム製剤を2あるいは3週間処方し、服用後アンケート(図2)を実施した。アンケートは、「基本情報」、「服薬状況(服薬に対する心理的要素を含む)」、「LSF-OD フィルム製剤に対する評価」の3つのカテゴリーに分け集計した。また、患者の意識変化が行動を変化させようと考え、アンケート調査結果をもとに、LSF-OD フィルム製剤の継続希望につながる意識変化の要因を探索した。

3) 解析方法

ベイジアンネットワークを構築し、ベイズ統計を用いてパラメータ推定を実施し、回答間の関連性を評価した。ここで一般的には、後に示す標準化推定値が0.4以上を『要因あり』と判断できるが、それ

に準ずるものとして0.3以上も判断材料として採用している。

具体的に解析手順を示すと;

- ① 最終的なゴールを、「服薬の継続性」とし、
- ② 各設問カテゴリーより、代表的な変数を1つずつ抽出した。

この時、回答にかたよりのある項目は採用せず、回答にばらつきがあり、変化に関係すると推定するものを選択した。

選択した変数および処理では;

*基本情報からは「最近1カ月の血糖コントロールをどう感じているか」

*服薬に対する心理的要素からは「規則正しい服薬に対する負担感」

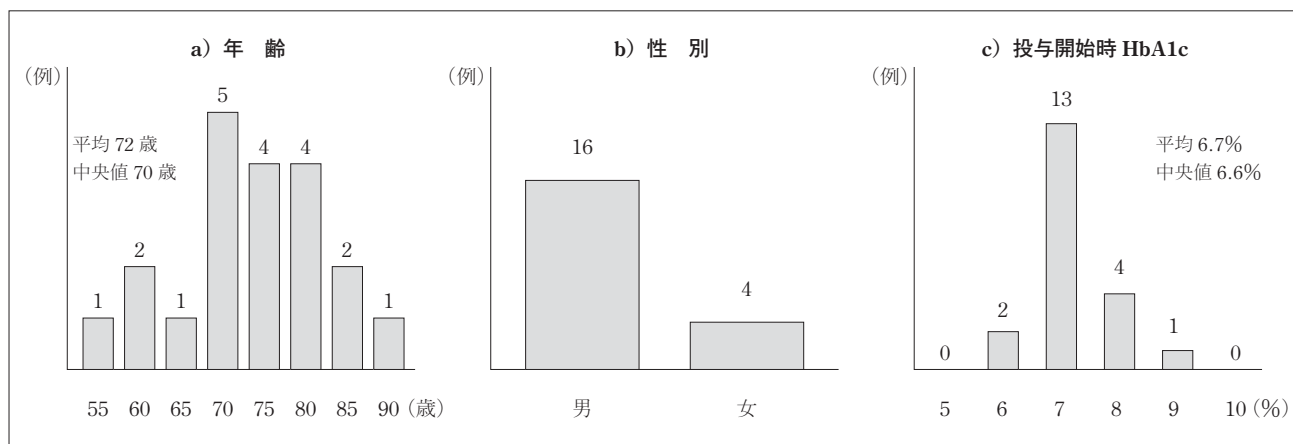


図 4-1 基本情報 ①

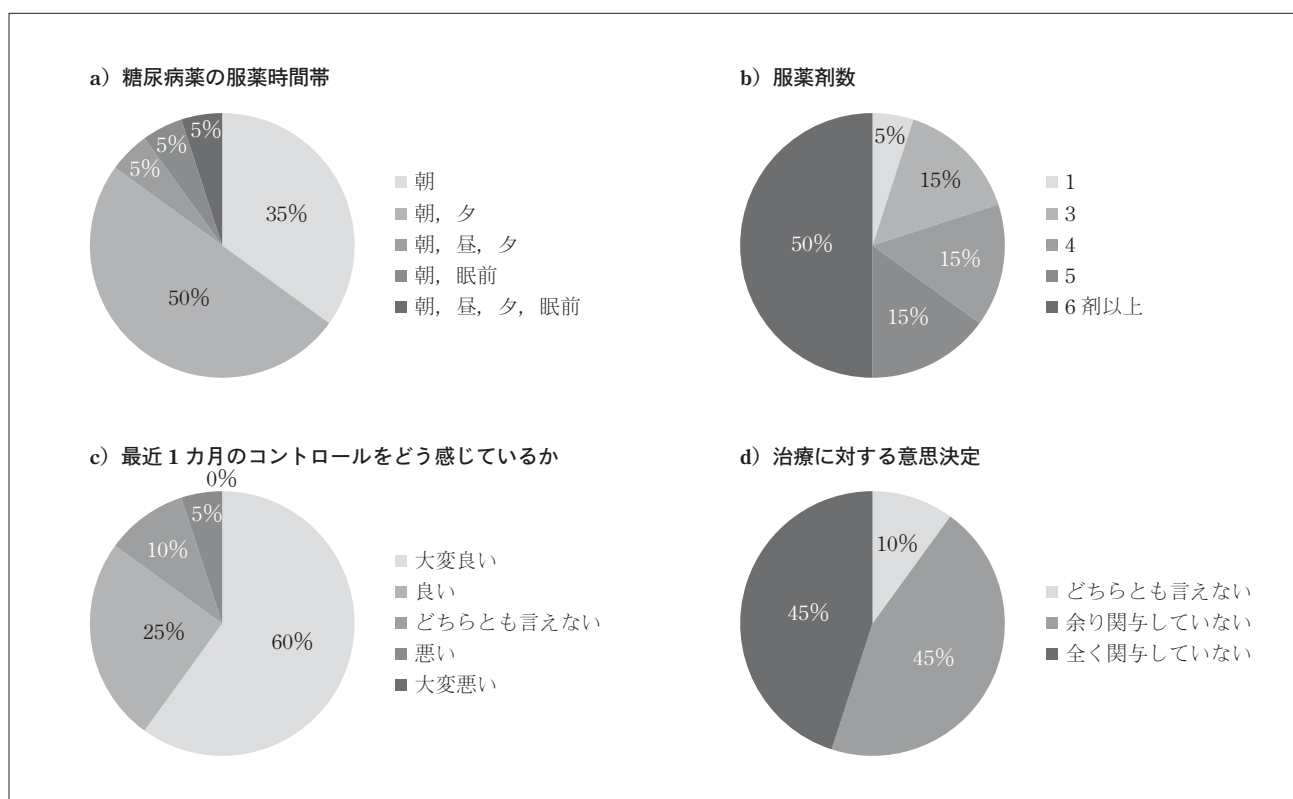


図 4-2 基本情報 ②

*服薬状況からは「糖尿病薬の服薬忘れ」

* LSF-OD フィルム製剤に対する評価からは「服薬の簡便性」

を選択し、次のようなベイジアンネットワーク図(図 3)を構築した。

なお、Bayesian network analysis に用いたソフトは R ver. 4.2.0 [bnlearn] である。

4. アンケート結果

1) 基本情報

結果を図 4-1, 4-2 に示す。

LSF-OD フィルム製剤のルセオグリフロジン錠からの切り替えと他剤からの切り替えは、ほぼ同数であった。LSF-OD フィルム製剤投与前の患者背景では、服薬時間は朝または朝と夕が 80% 以上(図 4-2a)、服薬数は 6 剤以上が 50% を占め(図

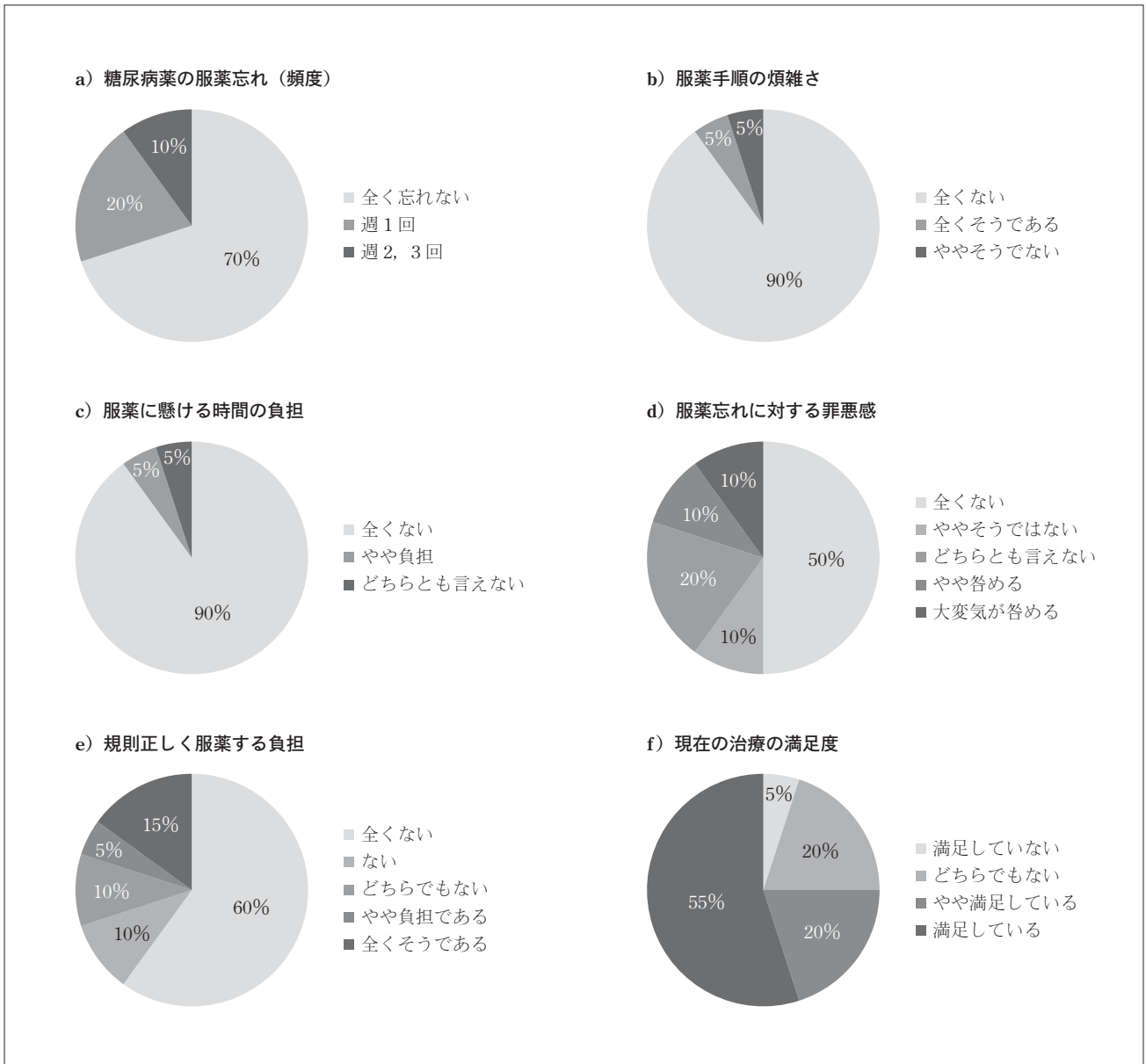


図5 服薬状況 (服薬に対する心理的要素を含む)

4-2b), 最近1カ月のコントロールについては「概ね良好」と感じ (図4-2c), 治療に対する意思決定は, 関与していない患者が90%であった (図4-2d)。

2) 服薬状況 (服薬に対する心理的要素を含む)
結果を図5に示す。

服薬状況, 心理的要素では, 服薬忘れは, 「全く忘れない」が70% (図5a), 服薬の煩雑さ (図5b), 時間の負担を感じる患者は少なく (図5c), 服薬忘れに対する罪悪感, 半数が全く感じず (図5d), 規則正しく服薬する負担は, 半数以上が「全くない」と回答している (図5e)。現在の治療の満

足度は「概ね満足している」が多かった (図5f)。

3) LSF-OD フィルム製剤に対する評価
結果を図6に示す。

LSF-OD フィルム製剤の評価としては, 服薬忘れに対してはほとんど変化なく (図6a), 簡便性は, 「概ね簡便である」が40%, 「どちらともいえない」が45%となっていた (図6b)。服薬の継続性については「継続希望」30%, 「どちらでも良い」40%, 「希望しない」30%の結果であった (図6c)。

5. 解析結果

ベイズ推定による解析 (パラメーター推定) の結

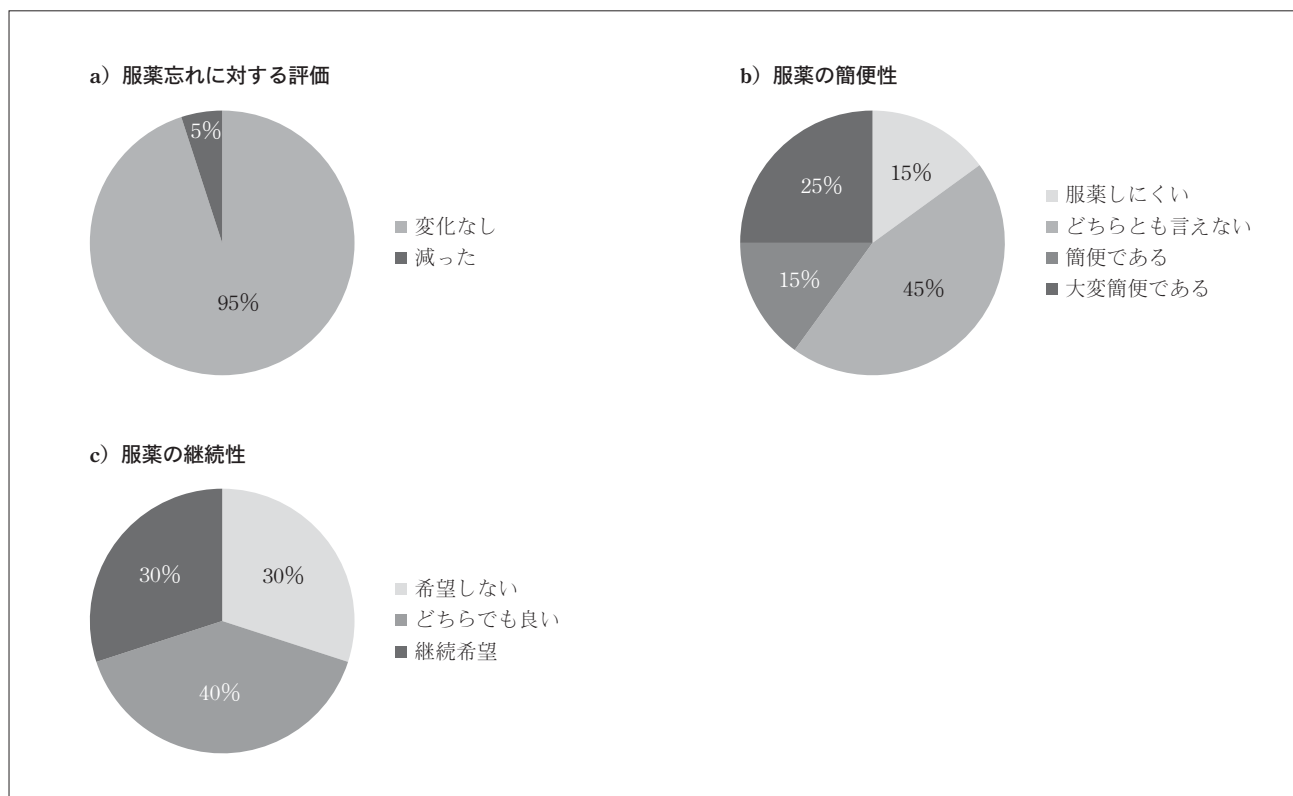


図6 LSF-OD フィルム製剤に対する評価

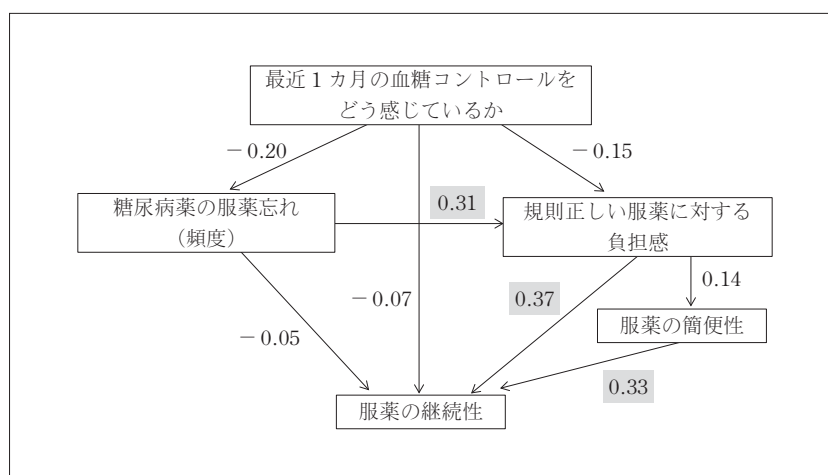


図7 ベイジアンネットワークの推定結果

果を図7に示す。

標準化推定値の絶対値が0.4以上となる要因は認めず、準ずる要因として0.3以上の次の要因を認めた。

- 1) 糖尿病薬の服薬忘れがある患者は、規則正しい服薬に対する負担感を感じている (推定値 = 0.31)
- 2) 規則正しい服薬に対する負担感が高い患者

は、フィルム製剤の服薬継続を希望しやすい (推定値 = 0.37)

- 3) 服薬の簡便性を感じた患者は、服薬継続を希望しやすい (推定値 = 0.33)

それ以外の相互的関係においては、強い関連性は認めていない。

6. 考 察

糖尿病患者の治療目標を達成するためには、効果的な行動管理が不可欠であり、行動変容は糖尿病治療と密接な関係があると考え¹²⁾。本研究では、服薬方法の変化が行動変容を促し、治療につながると考えている。ここでは生活習慣の変化、行動の変化、行動変容について述べてみたい。

生活習慣の変化は、糖尿病管理に不可欠な要素と考える。例えば減量、身体活動の増加、行動スキルの進展に焦点を当てた介入は、患者がより良い健康アウトカムを達成し得る³⁾⁴⁾。糖尿病予防プログラム(DPP)では、集中的な生活習慣の介入により、2型糖尿病の発症を約4年遅らせ、10年間で糖尿病全体の発症を34%減少させることが実証されている³⁾。また、過体重または肥満の2型糖尿病患者に対して、米国糖尿病学会は減量を達成するための集中的な生活習慣介入を推奨している³⁾。行動変容介入は、糖尿病患者の自己管理を促進し血糖マネジメントを改善する上でも有効であり²⁾⁵⁾、これらの介入には、糖尿病自己管理教育(DSME)および支援、生活習慣への介入、医療栄養療法(MNT)などが含まれる⁶⁾。患者には、血糖値のモニタリング結果に基づいて、炭水化物の摂取量、身体活動、投薬量を自己調節するなど、いくつかのセルフケアまたは自己管理および生活様式の行動を採用し、遵守することが奨励されている⁶⁾。同時に食事と身体活動の両方を対象とした行動変容法は、糖尿病管理の改善に有効であることが示されている⁷⁾。行動変容は、動機づけ、自己効力感、社会的支援など複数の要因が関与する複雑なプロセスである⁵⁾。

本研究では、服薬方法の変化が行動変容を促し、治療につながると考えている。服薬方法のなかで、服薬アドヒアランスは糖尿病管理の重要な要素であり、服薬アドヒアランスの欠如は血糖管理に影響を及ぼすことや合併症リスクの上昇につながる²⁾。本研究のLSF-ODフィルム製剤がアドヒアランスを促進することで、患者の血糖改善とQOLの向上に貢献できると考えている。

今回の検討で用いたベイズ統計学は、蓄積されるエビデンスから学習するためのアプローチであり、近年医学論文にも取り入れられるようになってきている⁸⁾⁹⁾。ベイズ分析は、ある研究仮説が新しいデー

タで検証されたときに真である確率を定量化し、問題の各結果について最も正確な確率を提供することができ⁸⁾、ベイズのアプローチは、疑われる結果に関する事前知識を研究デザインに先取りして組み込むことで、少ない資源で研究結果を強化することが可能である⁸⁾。

当研究以外の医学研究においても、ベイズ統計学は従来のデータ解析の代替として使用することができ、多くの重要な疑問のタイプに対して直接的で理解しやすい答えを提供することができている¹⁰⁾。またベイズ統計学は、統計的有意の唯一の判断基準として用いるものと誤解を招きかねないp値に代わり、直感的な選択肢を提供することも可能である¹⁰⁾。

最近の医学論文では、医学の様々な分野におけるベイズ統計の利用が検討されており、ある研究ではPragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios Trialのデータをベイズ統計にて分析し、利用可能な既知のデータに基づいた仮説的な治療効果の蓋然性を付与できるデータを解釈するための代替フレームワークをみつけ出している⁸⁾。別の論文では、クリティカルケア医療におけるベイズ統計の使用について論じ、臨床医が定量的かつ透明性のあるベイズ統計によって、どのように治療効果の確率を決定する機会を提供できるかを論じている¹¹⁾。また、ランダム化臨床試験の主要アウトカムの統計学的有意差のない結果が大きな割合を占めるが、ベイズ統計を用いて尤度比を算出することで、特に主要アウトカムの統計学的有意差がない場合に、臨床試験の解釈を改善できると論じている¹²⁾。

ベイズ統計学は医療データの分析に有用なツールであり、データ解釈に対してより正確で直感的なアプローチを提供することができる。当研究においてもアンケート調査のデータをより直感的に解釈するため、以前より用いてきた統計手法でないベイズ統計を用いて解析を行った。

最後に、ベイジアンネットワークは、システム内の変数間の複雑な関係を表現するために使用できる確率的グラフィカルモデルであり、医療を含む様々な分野で、データのモデル化や分析に応用されている。ここで、ベイジアンネットワークの長所と短所を列記すると、まず長所としては；

柔軟性：ベイジアンネットワークは、連続デー

タ、離散データ、混合データ¹³⁾など、さまざまなタイプのデータを扱うことができる。

透明性：ベイジアンネットワークは、変数間の関係をグラフィカルに表現し、モデルの背後にある理由を説明するのに役立つ¹⁴⁾。

予測：ベイジアンネットワークは、利用可能なデータに基づいて結果を予測するために使用することができる¹⁵⁾。

因果推論：ベイジアンネットワークは、変数間の因果関係を推論するために使用することができる¹⁶⁾。

一方、短所としては；

データ要件：ベイジアンネットワークが正確であるためには大量のデータが必要であり、データが限られがちな医学研究においては制限となりうる¹⁴⁾。

仮定：ベイジアンネットワークは、変数の独立性のようなデータに関する特定の仮定に依存しており、これは実際には常に正しいとは限らない¹⁷⁾。

複雑さ：ベイジアンネットワークは、変数の数や変数間の関係が増えるにつれて非常に複雑になる可能性があり、解釈が難しくなる可能性がある。

専門知識：ベイジアンネットワークは、統計学とモデル化される領域の両方の専門知識を必要とするため、この手法に精通していない研究者にとっては制約となり得る。

以上の長所、短所が存在する。

結論として、医学論文に適用する場合、ベイジアンネットワークは、データをモデル化し分析するための有用なツールとなり得るが、研究者はその限界を認識し、モデルの仮定が分析対象のデータに対して適切であることを確認すべきと考えている。

今回の研究では、データ要件、仮定、複雑さなどの問題点を抱えているが、柔軟性、予測、因果推論などの長所を鑑みベイジアンネットワークを解析方法として採用した。この方法が今後の医学研究で活かされることを願っている。

7. 結 論

ベイジアンネットワークによるパラメータ推定を用いた解析法で行った結果、今までの治療薬に新たな選択肢としてフィルム製剤を使用した場合、意識変化を促す可能性が示唆された。

利益相反：本研究は筆者が独自に実施したが、大正製薬株式会社より論文投稿費用の支援を受けた。

参 考 文 献

- Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care* (2020) **43** (Suppl 1)
- Batalha APDB, Ponciano IC, Chaves G, et al: Behavior change interventions in patients with type 2 diabetes: a systematic review of the effects on self-management and A1c. *J Diabetes Metab Disord* (2021) **20**: 1815-1836
- Koenigsberg MR, Corliss J: Diabetes Self-Management: Facilitating Lifestyle Change. *Am Fam Physician* (2017) **96**: 362-370
- Torbjørnsen A, Jensen AL, Singstad T, et al: Patient-reported outcome measures in diabetes outpatient care: a scoping review. *BMJ Open Diabetes Res Care* (2023) **11**: e003628
- Hood KK, Hilliard M, Piatt G, et al: Ievers-Landis CE. Effective strategies for encouraging behavior change in people with diabetes. *Diabetes Manag (Lond)* (2015) **5**: 499-510
- Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, et al: Behavioral Programs for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* (2015) **163**: 848-860
- Swanson V, Maltinsky W: Motivational and behaviour change approaches for improving diabetes management. *Practical Diabetes* (2019) **36**: 121-125
- Lammers D, Richman J, Holcomb JB, et al: Use of Bayesian Statistics to Reanalyze Data From the Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios Trial. *JAMA Netw Open* (2023) **6**: e230421
- Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials – FDA, Feb 5, 2010 [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-use-bayesian-statistics-medical-device-clinical-trials>]
- Gurrin LC, Kurinczuk JJ, Burton PR: Bayesian statistics in medical research: an intuitive alternative to conventional data analysis. *J Eval Clin Pract* (2000) **6**: 193-204
- Yarnell CJ, Granton JT, Tomlinson G: Bayesian Analysis in Critical Care Medicine. *Am J Respir Crit Care Med* (2020) **201**: 396-398
- Perneger T, Gayet-Ageron A: Evidence of Lack of Treatment Efficacy Derived From Statistically Nonsignificant Results of Randomized Clinical Trials. *JAMA* (2023) **329**: 2050-2056
- McLachlan S, Dube K, Hitman GA, et al: Bayesian networks in healthcare: Distribution by medical condition. *Artif Intell Med* (2020) **107**: 101912

- 14) Kyrimi E, McLachlan S, Dube K, et al: A comprehensive scoping review of Bayesian networks in healthcare: Past, present and future. *Artif Intell Med* (2021) **117**: 102108
 - 15) Kaufmann T, Castela Forte J, Hiemstra B, et al; SICS Study Group: A Bayesian Network Analysis of the Diagnostic Process and Its Accuracy to Determine How Clinicians Estimate Cardiac Function in Critically Ill Patients: Prospective Observational Cohort Study. *JMIR Med Inform* (2019) **7**: e15358
 - 16) Pauran N: Bayesian Networks for Health Care Support [Pauran_Nargis_PhD_Final_12031], Queen Mary University of London [<https://qmro.qmul.ac.uk/xmlui/handle/123456789/13045>]
 - 17) <https://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80464>
-