

## 論文の内容の要旨

### 論文題目

潰瘍性大腸炎患者の服薬支援に関する研究  
-服薬ノンアドヒアランスが臨床的再燃に及ぼす影響の検討と  
自記式服薬支援スクリーニングシートの作成-

氏名 川上明希

### 研究 1:潰瘍性大腸炎患者を対象としたアミノサリチル酸製剤のノンアドヒアランスが臨床的再燃に及ぼす影響の検討

#### 背景

潰瘍性大腸炎(UC)は血便、腹痛などの腹部症状を呈する再燃と、症状が消失する寛解を繰り返す原因不明の難病疾患である。UC の疾病管理は薬物療法が中心で、第一選択薬であるアミノサリチル酸製剤の寛解導入・維持効果が確立されており、患者はアミノサリチル酸製剤を処方指示どおりに内服する、いわゆる服薬アドヒアランスを高く保つ必要がある。

欧米では UC 患者の 39-60%、本邦では約 25%が処方指示量 80%未満の内服であるノンアドヒアランスである。UC においてはできるだけ再燃を抑えることが重要になるが、UC の再燃には服薬ノンアドヒアランスなど心理社会的要因に対する影響について検討した報告は少ない。

ノンアドヒアランスが再燃に及ぼす影響について、Kane らは米国の寛解期 UC 患者を対象に、アミノサリチル酸製剤のノンアドヒアランスが臨床的再燃に及ぼす影響を 2 年間の前向きコホート調査にて検討している。その結果、ノンアドヒアランスは 59 名(59.6%)も存在し、再燃のリスクを 5.5 倍高めることが報告されている。

しかし、以上の知見は下記の理由により本邦の結果として適用できないと考えられる。まず、医療制度では、本邦の UC 患者は特定疾患治療研究事業により医療給付を受けているが、米国の医療保険は各自が民間保険会社と契約を行うものであり医療費負担が大きいことが考えられる。また、UC 診療を専門とする施設への受診しやすさでは、本邦の UC 患者は UC を専門とする医療機関を直接受診でき医療環境へのアクセスは比較的充実しているが、英国では GP 制度により UC を専門とする医療を受けることに障害が大きいと考えられる。以上の背景より、本邦と欧米ではアドヒアランスとそれに伴う再燃のリスクが異なると考えられ、本邦の寛解期 UC 患者に対し、アミノサリチル酸製剤のノンアドヒアランスが臨床的再燃に及ぼす影響を明らかにすること目的とした。

#### 方法

単施設での寛解期 UC 患者を対象とした 1 年間の前向きコホート研究で、調査開始時のアミノサリチル酸製剤のノンアドヒアランスが臨床的再燃に及ぼす影響を検討したものである。エンドポイントは「UC による臨床的再燃」とし、臨床的再燃は「医師による UC に対する寛解導入治療の開始が診療録に記載されているもの」と定義した。

アドヒアランス測定には調査日から7日間を振り返り、患者に内服しなかったアミノサリチル酸製剤を申告してもらうセルフレポートアドヒアランスを用いた。Kaneらの報告を参考に、処方指示量80%未満の内服をノンアドヒアランス、80%以上をアドヒアランスと定義した。

再燃に影響が想定される共変量は疾病アウトカムに影響する要因に関する概念枠組みをもとに調査した。アドヒアランスの群間における生存時間分布の差の検定はログランク検定を行い、共変量で調整したアドヒアランスとエンドポイントとの関連の検討は多変量cox回帰分析を行った。

## 結果

適格基準を満たした患者は105名おり、104名から同意取得した。ノンアドヒアランス群は29名(27.9%)であり、全対象者におけるアドヒアランス平均は $84.5 \pm 20.1\%$ 、アドヒアランス群では $95.2 \pm 5.9\%$ 、ノンアドヒアランス群では $57.9 \pm 18.9\%$ であった。累積再燃率は23.1%であった。

アドヒアランスについて各群のハザード比(HR)は追跡期間中はほぼ一定であった。ログランク検定の結果、臨床的再燃率はノンアドヒアランス群はアドヒアランス群に比し、有意に高かった(41.3% vs. 16.0%,  $p < 0.01$ )。多変量cox回帰分析の結果、ノンアドヒアランスであることは臨床的再燃のリスク増加と有意に関連していた(HR=2.30, 95%CI=1.004-5.24,  $p=0.04$ )。

## 考察

本研究では、先行研究と比し全体的にアドヒアランスが高かったものの、ノンアドヒアランスが再燃のリスクを上昇させることは、Kaneらの報告と一致していた。しかし、本結果ではHRが2.3でありKaneらの5.5と比し、小さい結果であった。その理由は2点考えられ、1つは、ノンアドヒアランス群のアドヒアランス平均が本研究の方が高いことが要因と考えた。もう1点は、患者の経済状況など、本研究では再燃に影響が少なく先行研究では影響が大きい共変量に影響している可能性が考えられた。今後は患者の服薬アドヒアランスを定期的に評価するとともに、本結果を内服に対する意識を高めるための教育的支援にも活用可能と考えられた。

## 研究2:潰瘍性大腸炎患者を対象とした自記式服薬支援スクリーニングシートの作成

### 背景

本邦でも再燃予防にアドヒアランス向上のための支援が必要であることが強調された。欧米では支援に内服回数の簡略化などが行われているが有効な効果が得られていない。本邦では内服に伴う困難として、「内服に対する優先意識の低下」などが抽出され、内服に対する認識面を支援することも重要であり、それには認識のアセスメントに優れた健康信念モデル(HBM)が有効となる可能性が考えられた。HBMは主に罹患しやすさ、重大性、有益性、障害の認識の4要素で構成され、第一次予防対象者において、これらを用いた支援の健康行動への有効性が報告されており、服薬アドヒアランスにおいても効果が期待される一方、UCのような疾病イベントを経験している者における各要素と健康行動との関連や有効性の検討は行われていない。

しかし支援に先駆け、臨床現場のマンパワー不足により服薬支援対象者をノンアドヒアランスになっている患者に限定する必要があるが、その把握方法が対面的で直接的な表現であることよりノンアドヒアランスになっている患者を取りこぼすという課題がある。その課題を補強すべく直接的な表現でない服薬行

動パターンを用い質問紙で把握する 8 項目 Morisky Medication Adherence Scale(MMAS-8)が開発され、アドヒアランスの過大評価を避けられることが示唆されている。一方、ノンアドヒアランスになっている患者の特定には、アドヒアランスを低めている要因から特定することが支援に向け重要と言われており、また研究 1 の結果から、追跡期間中服薬に対する意識低下が生じたためアドヒアランスが徐々に低下し、再燃がコンスタントに発生した可能性が推察され、定期的に心理社会的な要因を評価していく必要がある。

したがって、ノンアドヒアランスになっている可能性の高い患者(服薬支援対象者)を直接的な表現を避けたノンアドヒアランスに関連する要因から質問紙で把握し、項目に支援に有効と考えられる HBM を用いて自記式服薬支援スクリーニングシート(スクリーニングシート)を作成し、妥当性を検討することを目的とした。

## 方法

自記式質問紙調査を中心にした 3 施設横断研究で、アミノサリチル酸製剤を処方されている 20 歳以上 UC 患者を対象とした。

アウトカムのアミノサリチル酸製剤のアドヒアランスは研究 1 同様とした。ノンアドヒアランスに関連が想定される要因として HBM4 要素と行動のきっかけ、対象者背景を把握し、診断能の比較には MMAS-8 を把握した。

全データは 3:1 で作成用と検証用に分割し、作成用データを用いてノンアドヒアランスに関連する要因探索はロジスティック回帰分析をし、項目選択と  $\beta$  係数にもとづくスコアリングを行った。カットオフ値は MMAS-8 より診断性能が劣らないこと、アドヒアランスを過大評価している現状より、感度を重視して設けた。検証用データで感度と特異度を計算し、作成用データで算出された値との差を確認した。また、スクリーニングシートは MMAS-8 との関連の検討と、診断能の比較を行った。

## 結果

429 名を分析対象とし、320 名を作成用データとした。全対象者中 127 名(29.6%)がノンアドヒアランス群であった。多重ロジスティック回帰分析より、調査日までの経口副腎皮質ホルモン製剤内服経験なし(オッズ比:OR=2.8)、処方指示錠剤数 8 錠以下(OR=2.1)、血便無し(OR=1.8)、HBM:罹患しやすさの認識の低下(以下、1 点毎の OR=2.0)、重大性の認識の低下(OR=2.4)、有益性の認識の低下(OR=1.2)、行動のきっかけの低下(OR=1.2)、障害の認識の増大:因子 1(OR=1.3)の全 15 項目を採用し、得点は 0-109 点の値を取った。

作成用データにおいて、カットオフ値が 45 点以上の場合、感度と特異度は 87.5%、66.5%で、検証用データでは 87.0%、67.9%であった。スクリーニングシートは MMAS-8 と有意な関連が認められ、診断能に有意な差はなかった( $p=0.32$ )。

## 考察

作成されたスクリーニングシートは診断能が作成用・検証用データでほぼ同等であり、服薬支援対象者を高い感度で特定できることを明らかにした。HBM の多くの項目について、疾病イベントを経験している UC 患者においてもノンアドヒアランスに関連する要因として採用されたことで、今後、疾病イベントを経験している対象においても、HBM の視点を用いた支援がアドヒアランス向上につながる可能性が示唆さ

れ, 支援に向けたアセスメント項目を兼ね備えている点で同程度の診断能を持つMMAS-8より有用な可能性がある. 今後はスクリーニングシートを使った服薬支援システムの構築とその効果を確認する必要があると考えられた.