

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10530

研究課題名(和文) デジタル薬ケースを用いたフィリピン結核患者における実際の服薬アドヒアランスの理解

研究課題名(英文) Understanding of treatment adherence using digital pillboxes among TB patients in Philippines

研究代表者

鈴木 秀一 (Suzuki, Shuichi)

長崎大学・熱帯医学・グローバルヘルス研究科・戦略職員

研究者番号：60867539

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：薬剤感受性結核菌治療を新規で行うフィリピン患者における実際の服薬アドヒアランス・服薬パターンを、デジタル薬ケースと問診での自己申告を用いて調査。服薬アドヒアランスが非常に良好は、服薬すべき日数のうち服薬した日数が90%以上と定義。デジタル薬ケースでは、100名(68.5%)が非常に良好、直近1週間における服薬の有無の自己申告では、122名(83.6%)が非常に良好な服薬アドヒアランスであり、統計的に有意な差があり(オッズ比2.3)。患者との問診では、自身の服用アドヒアランスを過大評価したり、社会的に望ましい(薬を飲み続けている)報告をしたりする事が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フィリピンの医療従事者は、薬剤感受性結核菌の治療を行なっている担当患者が、実際にどのように薬を飲んでいるのか把握できていないという問題点を抱えており、医療従事者及び行政は、患者のコンプライアンスの把握と向上を課題の一つとしてあげていた。今回の研究で、問診で得た以上に実際に薬を服用できておらず、また、一般的に抗結核治療薬は朝食前に1日1回服用する薬剤であるが、平均して「午前8時以前」に服用ができていたのが半数以下であったり、服用時間のばらつきが多かったことが分かった。アプリやテキストメッセージでのリマインドなど介入の必要性が示唆されるデータとなった。

研究成果の概要(英文)：The treatment adherence and patterns of medicine intake were investigated using a digital pillbox and self-reporting through in-person interviews among Filipino patients who initiated treatment for drug-susceptible tuberculosis. Very good treatment adherence was defined as having taken medication for 90% or more of the prescribed days. With the digital pillbox, 100 individuals (68.5%) showed good treatment adherence, while self-reporting of medication intake in the past week indicated that 122 individuals (83.6%) had very good treatment adherence. There was a statistically significant difference (odds ratio 2.3) between the two methods. The in-person interviews with patients indicated that they tended to overestimate their own treatment adherence and report socially desirable behavior (answering that they take medicines).

研究分野：薬剤疫学、医療経済、創薬研究

キーワード：アドヒアランス 結核 フィリピン デジタル薬ケース

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

結核は世界の10大死因の一つであり、世界保健機関 (WHO) の報告書によると2017年には世界で約130万人が死に至っている¹。フィリピンは世界で4番目に結核の新規発症数が多く、多剤耐性の結核高蔓延国30カ国に含まれている。また、昨年（2020年）の日本での国別外国人労働者数はフィリピンが約16万人と中国、ベトナムに次いで多く、日本における影響も少なくない²。

結核治療では多剤を併用しながら治療が終了するまでの期間薬を飲み続けることが必須である。DOT療法 (Directly Observed Treatment、直接監視下療法) という医療従事者もしくは治療パートナーが、患者が実際に薬を服用しているのを確認することで、適切に薬を飲み続けているかを管理する方法が世界的に推奨されている³。また、薬剤感受性結核菌を持つ結核患者を確実に治療することで、死亡率が高く治療費も高額な薬剤耐性結核菌の出現を抑制することができる。

フィリピンにおける薬剤耐性結核菌の治療現場では、患者は医療従事者の前で薬を服用することが多い。その一方で薬剤感受性結核菌の治療では、患者は1～4週間分の治療薬を結核クリニックで受け取り、治療パートナーの協力のもと服用を続ける。患者との問診では、自身の服用アドヒアランスを過大評価したり、社会的に望ましい（薬を飲み続けていると）報告をしたりする可能性がある⁴。そのため、フィリピンの医療従事者は、薬剤感受性結核菌の治療を行なっている担当患者が、実際にどのように薬を飲んでいるのか把握できていないという問題点を抱えている。また、医療従事者及び行政の担当者との話では、患者のコンプライアンスの把握と向上を課題の一つとしてあげていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、薬剤感受性結核菌の治療を行なっているフィリピン結核患者における実際の服薬アドヒアランスおよび服薬パターンを、デジタル薬ケースと問診での自己申告を用いて明らかにすることである。

<主要評価項目>

服薬アドヒアランス不良、及び、服薬パターンが不規則な結核患者を特定し、患者背景を明らかにする。

<副次評価項目>

- デジタル薬ケースと自己申告で服薬アドヒアランス情報に乖離があるのか。
- 服薬アドヒアランス不良、及び、不規則な服薬パターンが結核治療転帰に相関があるのか、また、関連する因子（患者背景など）を明らかにし、そのような服薬行動をとった原因を探る。

3. 研究の方法

「フィリピンの結核治療における低栄養と糖尿病への栄養介入法の構築に向けた観察研究 (St-ATT コホート研究)⁵」において、フィリピンの都市部2か所、農村部2か所の結核外来で、新規に結核治療を開始する18歳以上のフィリピン人結核患者を対象とした。そのうち、本研究では、そのコホート調査に参加する患者のうち、薬剤感受性結核菌の治療を開始する患者およそ150名に対し、治療が終了するまでの約6ヶ月間、以下の2つの方法で服薬アドヒアランスデー

¹ WHO. Global tuberculosis report 2018.

² 「外国人雇用状況」の届出状況まとめ（平成30年10月末現在）https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_03337.html

³ What is DOTs (Directly Observed Treatment, Short Course) http://www.searo.who.int/tb/topics/what_dots/en/

⁴ Barbara J. Stephenson et al.: Is This Patient Taking the Treatment as Prescribed? JAMA & ARCHIVES JOURNALS, Chapter 15, p173-182, McGrawHill Medical.

⁵ Cox, S. E., Edwards, T., Faguer, B. N., Ferrer, J. P., Suzuki, S. J., Koh, M., Ferdous, F., Saludar, N. R., Garfin, A.-M. C. G., Castro, M. C., & Solon, J. A. (2021). Patterns of non-communicable comorbidities at start of tuberculosis treatment in three regions of the Philippines: The St-ATT cohort. PLOS Global Public Health, 1(11), e0000011.

タを治療 1 サイクル (28 日) 毎に収集した (表 1)。

表 1: 本研究に関連した治療 1 サイクル (28 日) 毎に収集している主なデータ

変数	必要な理由	収集方法
基本特性	性別、年齢、教育、職業、家族構成など	質問票 (対面式インタビュー)
体重	抗結核薬の服用錠数が体重により異なるため	SECA 体重計
副作用	服薬アドヒアランス、服薬パターンとの相関を評価	質問票 (対面式インタビュー)
服用時間、日時	服薬アドヒアランス、服薬パターンの評価	デジタル薬ケース
直近 1 週間の服用の有無	服薬アドヒアランス、服薬パターンの評価	質問票 (対面式インタビュー)
服薬に関する情報	服用しなかった理由の評価	質問票 (MMAS-8)

フィリピン人研究看護師がデジタル薬ケース (EvriMed⁶、図 1) を治療開始時点で配布し、それを用いて服薬管理を行なってもらうよう結核患者に指導した。指導には、研究看護師が対面で説明するだけでなく、その地域で使用されている言語を用いたリーフレットを患者に配布した。デジタル薬ケースは、患者がケースを開けた日にち、時間を自動的に記録することができるが、アラーム機能等、服薬を促す機能は作動しないように設定した。また、対面式の間診を行い、直近 1 週間における服薬の有無を患者の自己申告にて確認した。

図 1: デジタル薬ケース。A、開封前、B、開封後

A.



B.



服薬アドヒアランスが「非常に良好」は、デジタル薬ケース、及び、直近 1 週間における服薬とも「服薬すべき日数のうち服薬した日数が 90% 以上の場合」とし、「良好」は「服薬すべき日数のうち服薬した日数が 80% 以上の場合」と定義した。服薬パターンの分類は、実際の服薬データを元に分類分けを行い、服用時間の平均が「午前 8 時以前」、「午前 8 時から午前 11 時まで」、「午前 11 時から深夜 24 時まで」の 3 分類とした。「非常に規則的な服用時間」は、「服用の 68.3% (±1 標準偏差) が、平均服用時間の前後 2 時間以内に行われた場合」とし、「規則的な服用時間」は、「服用の 68.3% (±1 標準偏差) が、平均服用時間の前後 4 時間以内に行われた場合」と定義した。デジタル薬ケースが 30 分以内に 2 度以上開封された場合、最初の開封を服用時間とした。それ以外にデジタル薬ケースが同一内に 2 度以上開封された場合、不必要な開封とし、平均服用時間、及び、規則的な服用時間の解析から除外した。また、毎月の間診時にはアドヒアランスに関する質問票である尺度 MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale 8 items)を用いて、

⁶ EvriMed <https://www.wisepill.com/evrimed>

服用しなかった理由など服薬アドヒアランスに関連した情報を収集した。

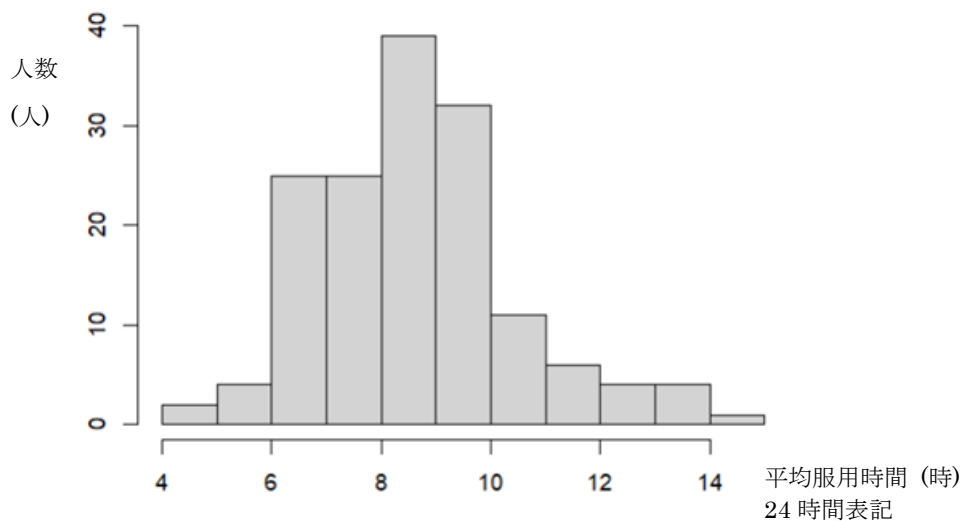
4. 研究成果

St-ATT コホート研究に参加した 903 名の患者のうち、153 名からデジタル薬ケースを回収した。そのうち、7 名がデジタル薬ケースにデータが記録されていない、もしくは、St-ATT コホート研究のデータベースとの突合ができなかった為、146 名のデータを解析した。

解析可能であった患者 146 名の患者背景は、平均年齢 43.6 歳 (標準偏差 16.2 歳)、女性 41 名 (28.1%)、男性 105 名 (71.9%)。登録地域は首都圏マニラが 21 名 (14.4%)、セブが 51 名 (34.9%)、ネグロス・オキシデンタルが 74 名 (50.9%)と、ネグロス・オキシデンタルからデジタル薬ケースのパイロットを開始したことにより、この地域での患者数が多くなった。また、2020 年からコロナウィルスの影響により、首都圏マニラでの患者登録が滞ったことも影響した。また、初等教育のみが 111 名 (76.0%)、被雇用者が 81 名 (55.5%)、過去に結核治療歴のある者 35 名 (24.1%)、BMI 19.4 kg/m² (標準偏差 3.26 kg/m²)であった。結核治療アウトカムは、治療終了が、131 名 (89.7%)、死亡 1 名 (0.7%)、治療中断 10 名 (6.8%)、研究から脱落 4 名 (2.7%)となった。

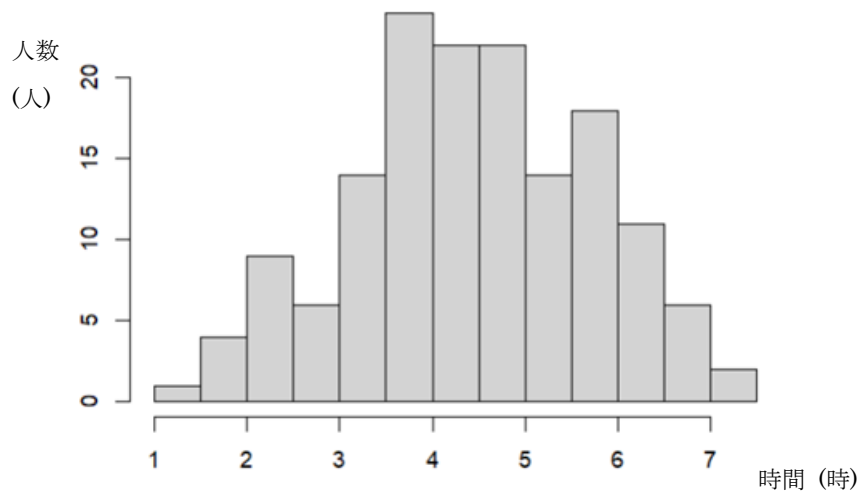
一般的に抗結核治療薬は朝食前に 1 日 1 回服用する薬剤であるが、各患者の平均服薬時間は、午前 8 時 33 分 (標準偏差 1 時間 47 分)、平均して「午前 8 時以前」に服用が 55 名 (37.7%)、「午前 8 時から午前 11 時まで」が 79 名 (54.1%)、「午前 11 時から深夜 24 時まで」が 12 名 (8.2%)であった (図 2)。

図 2、各結核患者の抗結核薬平均服用時間の分布



抗結核薬が規則的な時間に服用されているかについては、「服用の 68.3% (±1 標準偏差) が、平均服用時間の前後 2 時間以内に行われた」、非常に規則的な服用時間の患者が 5 名 (3.4%)、「規則的な服用時間 (服用の 68.3% (±1 標準偏差) が、平均服用時間の前後 4 時間以内に行われた場合)」の患者が 58 名 (39.7%) であった (図 3)。全患者で平均すると、服用の 68.3% (±1 標準偏差) が、平均服用時間の前後 4.42 時間以内に行われていたこととなり、服用時間がかなりばらついている事が分かった。

図 3、抗結核薬服用の 68.3% (±1 標準偏差) が、平均服用時間の何時間以内に行われたか



デジタル薬ケースのデータでは、100 名 (68.5%) が「非常に良好」な服薬アドヒアランス、115 名 (78.8%) が「良好」な服薬アドヒアランスであったのに対し、直近 1 週間における服薬の有無の自己申告のデータでは、122 名 (83.6%) が「非常に良好」な服薬アドヒアランス、133 名 (91.1%) が「良好」な服薬アドヒアランスであり、統計的に有意な差が見られた (オッズ比 0.43 ± 0.19 , p 値 0.39%)。患者との問診では、自身の服用アドヒアランスを過大評価したり、社会的に望ましい (薬を飲み続けていると) 報告したりする事が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 鈴木秀一
2. 発表標題 Preliminary analysis of actual treatment adherence among Filipino with TB by the use of digital pillbox
3. 学会等名 グローバルヘルス合同大会2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	F A G U E R Benjamin (Faguer Benjamin) (00867541)	長崎大学・熱帯医学・グローバルヘルス研究科・特任研究員 (17301)	
研究分担者	コックス シャーロン (Cox Sharon) (80750140)	長崎大学・熱帯医学・グローバルヘルス研究科・教授 (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------