

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 木村 夕香  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 923 号  
学位授与の日付 令和2年3月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 Characterization of low adherence population in asthma patients from Japan using Adherence Starts with Knowledge-12  
(Adherence Starts with Knowledge-12 (ASK-12) による日本における低アドヒアランス気管支喘息患者の特徴)  
論文審査委員 主査 教授 外山 聡  
副査 教授 鈴木 榮一  
副査 准教授 後藤 眞

### 博士論文の要旨

#### 背景と目的

気管支喘息の病状コントロールにおいて薬剤アドヒアランスは重要な因子である。ASK-12 (Adherence Starts with Knowledge-12) は薬剤アドヒアランスと関連する 12 項目からなる質問表で、日本における喘息患者のアドヒアランスの指標としてその有用性が報告されている。ASK-12 の 12 項目の質問は 3 つのサブスケール (治療に対する不便さ/飲み忘れ、治療に対する意識、治療に対する行動) に分類されており、更に各質問に対しての障壁が確立されており、障壁の数もアドヒアランスの指標となる。

申請者は ASK-12 を用いて、ASK-12 スコア高値群 ( $ASK-12 \geq 28$ ) を薬剤アドヒアランスが低い群と定義し、臨床的・社会的・心理的な側面から対照群と比較し評価を行った。更にクラスター解析を行い低アドヒアランス群の特徴を分類化し、介入を必要とする臨床的なフェノタイプ (表現型) を特定することを目的とした。

#### 方法

2016 年秋に新潟県で行われた質問票による気管支喘息患者の調査において ASK-12 のすべての項目に回答し、また 1 年以内に呼吸機能検査を実施している患者を対象とした。低アドヒアランス群 ( $ASK-12 \geq 28$ ) を対照群 ( $ASK-12 < 28$ ) とを比較し、低アドヒアランス群のクラスター解析を行った。

#### 結果

計 572 人の患者が本研究に登録され、うち低アドヒアランス群は 170 人、対照群は 402 人であった。2 つの群間には年齢、性別、勤務状況、喫煙、呼吸機能 (%FEV1)、asthma control test (ACT)、Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) において有意差が認められた。ロジスティック解析の結果、勤務状況 (就労)、呼吸機能 (%FEV1 < 90%) および抑うつ状態 (PHQ-9 > 5) は低アドヒアランス ( $ASK-12 \geq 28$ ) と独立して関連していることが示された。

また低アドヒアランス群はクラスター解析により3つに分類された(クラスターA、BおよびC)。クラスターAは喫煙歴が高く慢性閉塞性肺疾患(COPD)の有病率の高い高齢の男性で、罹患年数の長い非アトピー型の重症な疾患タイプが多く、約半数が前年内に増悪を経験していた。クラスターBはうつ傾向のある喫煙歴の低い中年女性で、罹患年数が短くコントロール不良のアトピー型で多くが前年内に増悪を経験していた。クラスターCは中年の男女で重症度は低く呼吸機能も保たれており前年内の増悪の頻度も低かった。

すなわちクラスターAおよびBは共に気管支喘息のコントロールが不良で頻回に増悪を起こしていたが、クラスターAは気管支喘息の重症度によって特徴づけられる一方で、クラスターBは社会的な要因(就労)や心理的な要因(PHQ-9)によって特徴づけられていた。対照的にクラスターCは気管支喘息のコントロールにはあまり問題がなく見えた。ASK-12の合計スコア、サブスケールスコアおよび障壁の総数はクラスター間で有意差を認めなかった。

#### 考察

本研究において申請者は、実際の臨床現場において低アドヒアランスに関与する要因を抽出する目的で、ASK-12で定義された低アドヒアランスを呈する気管支喘息患者の特徴を解析した。

疾患の重症度(%FEV1<90%)、社会的な要因(就労)および心理的要因(PHQ-9>5)がアドヒアランス低下の独立した要因であった。このことは低アドヒアランスには気管支喘息の疾患重症度だけでなく、社会的および心理的要因が強く関与していることを示している。社会的な要因である就労は、慢性疾患や吸入薬が治療に必須である気管支喘息やCOPDにおいて薬剤アドヒアランスを低下させることは以前にも報告されている。薬剤アドヒアランスを改善するために患者のライフスタイルに合わせた吸入薬の選択を行うことが重要であると考えられる。アドヒアランスの低下に影響を与える心理的要因としてはうつが挙げられる。うつと低アドヒアランスとの関連に関して将来的には、気管支喘息の治療によるPHQ-9値の変化がアドヒアランスの変化を伴うかどうかを明らかにする必要がある。また気管支喘息の治療戦略を確立するためには、うつが気管支喘息症状によりもたらされたものなのかそれとも気管支喘息とは独立して存在しているのかを判断することが重要である。

また本研究で行ったクラスター解析は、低アドヒアランス群に影響を与えるいくつかの特性と背景因子を明らかにした。例えばクラスターAは多くは高齢な非就労者で構成されており、アドヒアランスの低下に影響を与える因子として認知機能の低下やライフスタイル、人格などが考えられる。クラスターBに関しては心理的要因を考慮する必要があり、また就労者が多いことから吸入頻度がより少ない薬剤を処方するよう心掛けることも重要と考えられる。

クラスターCに関してはアドヒアランスが低いにも関わらず疾患コントロールと呼吸機能が良好であり増悪の頻度も少なかったことから、安定したアドヒアランスを得るために処方する薬剤数を減らすことが可能かもしれない。但し本研究は横断研究であるためこのクラスターが今後も良好な疾患コントロールを維持し続けるかどうかは不明である。

本研究の限界として、薬剤アドヒアランスはASK-12の使用のみで評価されており実際のアドヒアランスとの一致は確認されていない点がある。また一般的に抑うつ状態にある患者は質問票による調査において高いスコアを取る傾向があり、この点において本研究はうつ病の症例を過大評価している可能性がある。更にこの研究における患者は呼吸器医師による治療を受けているため、一般の医師により治療を受けている患者とは異なる可能性が挙げられる。

本研究の結果に基づき、患者のライフスタイルに合わせた治療の選択が薬剤アドヒアランスの改善に重要と考えられる。

## 審査結果の要旨

本論文は気管支喘息の病状コントロールにおいて重要な因子である薬剤アドヒアランスに関して、実際の臨床現場において低アドヒアランスに関与する要因を抽出し、低アドヒアランスを呈する気管支喘息患者の臨床的な特徴を解析することを目的とした研究である。

ASK-12 (Adherence Starts with Knowledge-12) を用いて、ASK-12 スコア高値群 ( $ASK-12 \geq 28$ ) を薬剤アドヒアランスが低い群と定義し、臨床的・社会的・心理的な側面から対照群と比較し評価を行ったところ、2つの群間には年齢、性別、勤務状況、喫煙、呼吸機能(%FEV1)、asthma control test (ACT)、Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) において有意差が認められ、ロジスティック解析の結果、勤務状況 (就労)、呼吸機能(%FEV1<90%)、抑うつ状態(PHQ-9>5)は低アドヒアランスと関連していることが示された。

また低アドヒアランス群はクラスター解析により3つに分類された(クラスターA: 喫煙歴が高く慢性閉塞性肺疾患(COPD)の有病率が高く罹患年数の長い非アトピー型で重症な疾患タイプの高齢男性、クラスターB: うつ傾向があり喫煙歴が低くコントロール不良なアトピー型の中年女性、クラスターC: 中年男女で重症度は低く呼吸機能も保たれている)。

本論文はアドヒアランスの低下には気管支喘息の疾患重症度だけでなく社会的および心理的な要因が強く関与していることを明らかにし、またアドヒアランス不良症例の特徴にはいくつかのタイプがあり、異なるアプローチによる対応が必要であることを示した点に博士論文としての価値を認める。