

主 論 文 要 旨

No.1

報告番号	㊦ 乙 第	号	氏 名	飯野 温
主 論 文 題 名： ウェアラブルデバイスを活用した生活習慣と服薬アドヒアランス評価手法に関する研究				
(内容の要旨) 【背景】 薬物治療において、患者が医療従事者との間で合意された治療方針に基づき適切に服薬を継続すること、すなわち服薬アドヒアランスは極めて重要である。服薬アドヒアランスの低下は、治療効果の減弱や疾病の進行、医療費の増大など、個人および社会的な観点から様々な問題となる。服薬アドヒアランスには、患者の生活習慣、心理状態、社会的環境など、多岐にわたる要因が複雑に関連しているが、これらの要因間の相対的な重要度については十分に検討されてこなかった。服薬アドヒアランス関連要因の相対的な重要度を定量的に評価することは、優先順位の判定など効果的な介入方法の立案に繋がる。 現状では、服薬アドヒアランスの評価には主に自己申告式の質問票が用いられているが、患者の記憶や認知の曖昧さ、社会的望ましきバイアスによる過大報告など、自己報告に特有の問題点がある。このため、客観的かつ日常生活の実態を反映できる指標を利用した評価法の確立が求められている。こうした背景を踏まえ、本研究では日常生活の規則性や行動パターンが服薬アドヒアランスに影響することに着目し、ウェアラブルデバイス（Wearable Device, WD）を用いた服薬アドヒアランスの新たな評価手法の構築を着想した。近年の腕時計型デバイスは内蔵センサーを通じて身体活動量、心拍数、睡眠パターンなどのデータを連続的に取得可能であり、医療分野における活用も増加している。とりわけ、不規則な生活リズムが薬の飲み忘れや服薬タイミングの逸脱につながりやすいとする先行研究がある一方、従来の医療機関内で行われる断続的な測定のみでは、患者の日常生活の詳細や変動を把握しきれない場合が多い。そこで、日常生活データを継続的かつ客観的に取得し、生活習慣の規則性を定量化できる WD を服薬アドヒアランスの指標として活用することは、従来の服薬アドヒアランス評価法の限界を補う有効なアプローチであると考えた。 しかしながら、WD を活用した服薬アドヒアランス評価に関する研究は限定的であり、その研究の動向や課題について体系的な整理が必要である。また、WD を用いた服薬アドヒアランス評価を実現するためには、適切なデータ収集基盤の整備とともに、収				

集したデータを用いた具体的な評価手法の開発が不可欠である。

そこで本研究では、WD が記録する日常生活データを生活習慣の情報源として利用し、これを服薬アドヒアランス評価に結びつけるという独自の観点から、既存研究の系統的な文献レビュー、服薬アドヒアランス関連因子の重要度分析、実際の被験者から取得したWD データを活用した評価手法として服用の忘れを検出するモデルの構築を段階的に実施し、服薬アドヒアランス評価の新たな可能性を提示することを目指すこととした。

【目的】

本研究は、薬物治療において重要な要素である服薬アドヒアランスについて、生活習慣を含めた各関連因子の重要度を定量的に評価するとともに、WD から得られるデータを活用した新たな服薬アドヒアランス評価手法の開発を目的とした。

第1章では、研究の前段階として、服薬アドヒアランスとWD の関連研究についてスコーピングレビューを実施し、本分野における研究事例およびその成果と課題を包括的に整理した。第2章では、2つの機械学習手法（正則化付きロジスティック回帰/LightGBM）を利用して、服薬アドヒアランスに影響する因子の検討を行い、その相対的な重要度を算出した。第3章では、前向きの調査を通じて、服薬アドヒアランスとWD データの関連性解析に必要なデータを収集するための、アプリケーションおよびデータベースから構成されるデータ収集基盤を構築した。第4章では、WD から得られたデータを用いて、患者個々人の服薬アドヒアランスにおいて重要な飲み忘れを検出するモデルの構築を行い、WD を用いた服薬アドヒアランス評価の実現可能性を検証した。

【方法】

1. スコーピングレビューの作成

本研究の第1章では、WD を活用した服薬アドヒアランス管理に関する既存の研究動向と課題を整理するため、スコーピングレビューを実施した。PRISMA-ScR のガイドラインに準拠し、PubMed、Web of Science、Embase を用いて‘wearable electronic devices’ ‘patient compliance’などの用語を軸に検索し、英語の原著論文をスクリーニングした。

2. 服薬アドヒアランスに影響する要因の調査

服薬アドヒアランスに関連する諸要因の相対的な重要度を明らかにすることを目的として、服薬状況ならびに生活習慣や心理的項目を問うアンケート調査を実施した。株式会社インテージのオンラインパネルを用いて、2021年11月から12月にかけて実施し、対象者は3ヶ月以上継続して服薬を行っている20歳以上の成人とした。アンケー

ト項目は、患者背景（年齢、性別、疾患など）、服用している薬剤に関する情報（用法、用量、剤形など）、服薬アドヒアランスの評価、および生活習慣や心理的要因に関する質問で構成した。アドヒアランスの心理的要因や服薬状況の聞き取りの設問については、日本における先行研究で用いられている尺度を引用して設定した。

収集したデータを用いて、服薬状況（飲み忘れの有無）を応答変数、その他の変数を説明変数とする正則化付きロジスティック回帰モデル、および LightGBM による解析を実施し、各要因の重要度（feature importance）を算出した。本研究は慶應義塾大学薬学部人を対象とする研究倫理委員会の審査・承認（承 211111-5）を受け実施した。

3. 服薬情報及び WD データ収集基盤の構築

WD から得られる活動量や生体情報と、患者の服薬状況（自己申告）を同一基盤に蓄積・管理する仕組みを構築し、これを用いてデータ収集を目的とする前向きの調査を行った。対象は、定期的な服薬を行っている Apple Watch 使用者（18 歳以上）とし、研究参加同意日から 30 日間のデータを収集した。こうした情報を収集するためのアプリケーションを構築し、WD から得られる生体情報および活動量データ（心拍数、歩数、睡眠状態など 24 項目）、参加者自身がアプリケーションに入力する日々の服薬状況、患者背景情報（年齢、性別、疾患、服用薬剤、アドヒアランスの心理的要因）を収集した。

収集されたデータを確認するため、一部のデータについて、時系列データの記録状況の確認と加法分解による時系列成分の分析、高速フーリエ変換を用いた周期性の評価を行った。本研究は慶應義塾大学薬学部人を対象とする研究倫理委員会の審査・承認（承 23414-1）を受け実施した。

4. WD データを利用した飲み忘れ検出モデルの構築

第 3 章で収集したデータのうち、調査を完了した 8 名の被験者データを個人単位・用法単位に区分して、1 単位のデータを Arm とした。それぞれの Arm に対して「服用すべき回数に対する飲み忘れ回数の比（飲み忘れイベント発生率）」を算出し、イベント発生率が 20%以上となったデータをモデル構築の対象とした。用法ごとに時間が設定され（朝：6:00–10:59、昼：11:00–14:59、夜：18:00–23:59）、それぞれの Arm ではこの時間帯のデータが抜き出された。WD データを通じて収集されたデータは 1 時間ごとに集計され、平均・分散・最大値・最小値・中央値・合計といった基本統計量と、過去のデータを参照し、直近の履歴や継続的な変化を捉えるための時系列特徴量としてラグ特徴量（6 時間・12 時間）および 24 時間のローリング特徴量が追加された。モデリングには LightGBM を採用し、ローリング特徴量が同日内で類似する可能性を考慮し、同日内のローリング特徴量の学習を防ぐため、以下の 2 種類のモデルを構築した：①同日

データを同じグループ (Fold) として Cross-validation (CV) を行った Group CV model、②ローリング特徴量を除外した non-Rolling feature model。モデルの性能評価には、F1スコア、Accuracy、Recall、Precision を用いた。本研究は慶應義塾大学薬学部人を対象とする研究倫理委員会の審査・承認（承 23414-1）を受け実施した。

【結果】

1. スコーピングレビューの作成

文献検索の結果、重複を除いて 656 件のスクリーニングを行い、最終的に 18 件の論文がレビュー対象として採択された。これらの論文は、①WD を用い、服薬アドヒアランスをアウトカムとする研究、②服薬動作自体を検出する研究、③統合的な服薬管理システムを提案する研究に分類された。①の研究では、WD の使用率やアクティビティ記録の量と服薬アドヒアランスに正の関連が示される一方、研究用に新たにデバイスを配布された集団では、関連が認められないか負の関連が示唆された。②の研究では、多くが 90% 以上の高精度で服薬行動を検出できることを示したが、その大半が独自開発のデバイスを用いていた。③の研究では、WD は主に通知やリマインダー機能として使用され、内蔵センサーの活用は限定的であった。

2. 服薬アドヒアランスに影響する要因の調査

638 名から回答を得た（男性 439 名、女性 199 名）。正則化付きロジスティック回帰モデルの解析では、「毎日ほぼ同じ時間に薬を使用する」（ $p=.016$ ）、「毎日ほぼ同じ時間に食事をする」（ $p=.016$ ）が服薬アドヒアランスに正の影響を、「薬を減らしてもらいたい」（ $p=.012$ ）が負の影響を示した。LightGBM では、重要度 (feature importance) の上位項目として「年齢」、「薬を毎日同じくらいの時間に使用している」、「食事を毎日同じくらいの時間に取っている」が挙げられた。アドヒアランス関連因子のグループ別平均重要度 (feature importance) は、生活習慣関連項目 (77.92) が最も高く、薬への認識 (52.04)、医療従事者との関係性 (20.30) と続いた。

3. 服薬情報及び WD データ収集基盤の構築

前向き調査には 15 名が参加し、そのうち 8 名（完了率 53.3%）が調査を完了した。完了者の使用薬の用法は主に朝食後、夕食後、就寝前であり、服薬回数は 1 日 1 回から 3 回であった。飲み忘れ記録の割合では、日数基準で 0%（飲み忘れ記録なし）から 80%、総服用回数基準で 0%（飲み忘れ記録なし）から 56.7%であった。収集されたウェアラブルデータは 3 分間隔（1 日 480 レコード）で記録され、代表的な指標である活動量データの解析では、加法分解により 24 時間周期の明確な日内変動が確認された。また、高速フーリエ変換によるスペクトル解析では、24 時間または 24 時間の $1/n$ 倍を最大周

期とする有意な周期性が確認され、24 時間を超えた周期は確認されなかった。

4. WD データを利用した飲み忘れ検出モデルの構築

データを個人/用法ごとに分類して 15 の Arm が作成され、このうち飲み忘れイベント発生率が 20%以上であった 4 つの Arm でモデルが構築された (ID1: 朝, 夕, ID2: 夕, ID3: 昼)。

飲み忘れの有無を応答変数とした 2 種のモデルは、内部検証の結果、Group CV model において F1 スコアは 0.435-0.902、Accuracy は 0.711-0.911、Recall は 0.278-0.822 であり、non-Rolling feature model では、F1 スコアは 0.667-0.910、Accuracy は 0.800-0.906、Recall は 0.500-0.835 だった。Precision は全モデルで 1.0 だった。

Feature importance を算出した結果、Group CV model ではローリング特徴量が、non-Rolling feature model ではラグ特徴量が多く上位に列挙された。

【考察】

第 1 章では、スコーピングレビューを実施し、WD の利用と服薬アドヒアランスの関連に関する研究は一定数存在するが、WD から得られる多様なデータを活用した研究は限定的であることが明らかとなった。また、WD を用いた服薬アドヒアランス管理は近年注目を集めているものの、多くは WD を単なる通知手段として用いるにとどまっていることが判明した。

第 2 章では、正則化付きロジスティック回帰モデルと LightGBM を実施した結果、共通して生活習慣の規則性が服薬アドヒアランスに影響を与える要因として抽出された。重要度をグループに分けた場合の結果と合わせて、生活習慣が服薬アドヒアランスに対して最も重要な要素であることが示唆された。また、LightGBM で最も重要な要因として抽出された年齢は、ロジスティック回帰では抽出されなかったが、これは年齢とアドヒアランスの関係が非線形である可能性を示す結果だと考えられる。本章の結果は、日常生活の行動パターンを客観的に記録する WD の活用可能性を支持するものである。

第 3 章では、WD のデータを収集する基盤を構築し、前向き調査によって実際に被験者のデータ収集を行った。加法分解やスペクトル解析から、活動量などのデータには 24 時間、12 時間、8 時間といった 1 日単位または 1 日の 1/n 倍の周期性が含まれ生活習慣を客観的に捉える手段としての WD の利用可能性が示された。一方で、深夜から早朝にかけてのデータ欠損や、被験者募集の困難さ (完了率 8/15[53.3%]) などの課題も明らかとなった。

第 4 章では、朝または夜の飲み忘れを検出するモデルで概ね良好な性能が示され、誤検知が少ないことから (Precision=1.0)、WD データを利用した飲み忘れ検出の有効性

が示唆された。一方で、昼の服薬に対するモデルは相対的に性能が低く、これは薬の不所持や仕事による影響など、WD データでは捉えきれない要因の存在が示唆された。**Feature importance** の分析では特定の変数に限らず時系列特徴量が上位に存在することから、服薬時点の情報よりも、それに至るまでの生活パターンが服薬状況に強く影響することが示唆された。本研究は、一般患者を対象とし、一般に広く利用される WD から得られるデータを利用して薬の飲み忘れの検出モデルを構築した初めての研究である。

本研究で構築した飲み忘れの検出モデルは、大きく二つの方向性で活用可能性がある。第一に、薬剤師などの医療従事者による服薬アドヒアランス向上支援のための情報収集手段としての運用である。来局までの WD データを継続的に取得したうえで来局時に解析結果を確認すれば、薬剤師は処方間隔中の飲み忘れを客観的に把握することが可能となる。第二に、服薬アドヒアランスの維持向上に向けた予防的な取り組みとして、患者の実生活における服薬支援への応用である。服薬時刻が近づいた段階で、その時点における WD データをモデルに入力することで、飲み忘れの可能性を推定し、飲み忘れの可能性が高い場合には通知を送る仕組みが考えられる。ただし、実現に向けては、大規模な患者データでのモデル構築と外部検証を通じて、ハードウェアの違いや取得されるデータのばらつきの影響の検証、長期使用における予測精度の安定性の確認など、さらなる研究開発が必要である。

【結論】

本研究では、WD を活用して服薬アドヒアランスを評価する新たな手法の構築を目指し、服薬アドヒアランスに影響する要因の相対的な重要度の解明、WD データと服薬アドヒアランス情報を統合的に収集・蓄積する基盤の構築、機械学習を用いた服薬状況（飲み忘れ）の検出モデルの構築を行った。これによって、WD データを利用して服薬状況（飲み忘れ）を客観的かつ個別化して評価できる可能性を示すことができた。本研究の成果は、従来の自己申告に依存したアドヒアランス評価（例として、**Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4/8)** など）に対し、これを補完する客観的情報源の組み込みという側面から将来的な活用が期待でき、より精緻かつ患者個々の生活習慣に合わせた服薬支援の実現に向けた基盤となりうる。