

博士学位論文 2025 年度

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

慶應義塾大学大学院薬学研究科

飯野 温

目次

序章	4
1. 服薬アドヒアランスの重要性と課題	4
2. 服薬アドヒアランスに関連する要因について	4
3. 服薬アドヒアランスの評価手法	5
4. 服薬アドヒアランスにおける生活習慣の重要性とその客観的評価について	6
5. 客観的患者モニタリング手法としての WD と服薬アドヒアランスへの応用可能性	7
6. 研究全体の目的	7
第1章 ウェアラブルデバイスを利用したアドヒアランス管理の取り組みに関するスコーピングレビュー	9
1.1 背景	9
1.2 目的	9
1.3 方法	10
1.3.1 利用したデータベース並びに検索経路	10
1.3.2 用語・検索式の設定	10
1.3.3 論文の採択基準/除外基準	10
1.4 結果	11
1.5 考察	17
1.5.1 採択された個別の文献に対する考察	17
1.5.2 研究の限界	19
1.6 小括	20
第2章 正則化付きロジスティック回帰モデルおよび LIGHTGBM を利用した服薬アドヒアランスの要因と服薬状況の関連性調査・解析	21
2.1 背景	21
2.2 目的	21
2.3 方法	22
2.3.1 アンケート調査の設計	22
2.3.3 応答変数の作成	24
2.3.4 ロジスティック回帰モデル	24
2.3.5 LightGBM	25
2.3.6 倫理的事項	25
2.4 結果	26
2.4.1 アンケート調査	26
2.4.2 従来のロジスティック回帰 (Filter method model)	28
2.4.3 正則化付きロジスティック回帰	32

2.4.4 LightGBM	33
2.5 考察	36
2.5.1 Primary Findings	36
2.5.2 LightGBM による変数の重要度の算出.....	36
2.5.3 正則化モデルの利点/多重共線性と変数の移り変わり	36
2.5.4 Complete separation の影響の解消	37
2.5.6 研究の限界	38
2.6 小括	39
第3章 患者の服薬アドヒアランス情報が付与されたウェアラブルデバイスデータの収集基盤の構築	40
3.1 背景	40
3.2 目的	40
3.3 方法	41
3.3.1 研究デザインおよび対象者	41
3.3.2 データベースの設計と構築	41
3.3.3 調査参加者のリクルーティングおよび研究への参加.....	43
3.3.4 被験者参加後のデータ収集のフロー	43
3.3.5 データの概要の可視化	44
3.3.6 倫理的事項	44
3.4 結果	45
3.4.1 構築したアプリケーション及びデータベースの構造（スキーマ）	45
3.4.2 参加者の完了率と背景	46
3.4.3 データの概要の可視化	47
3.5 考察	50
3.5.1 データ収集基盤の構築と意義	50
3.5.2 参加者の特性	50
3.5.3 データの特性と周期性の示唆	50
3.5.4 本データ収集基盤の応用可能性	51
3.5.5 研究の限界	51
3.6 小括	52
第4章 ウェアラブルデバイスのデータを利用した個人に対する薬の飲み忘れ検出モデルの構築..	53
4.1 背景	53
4.2 目的	53
4.3 方法	54
4.3.1 利用したデータ	54
4.3.2 利用するデータの選別	54
4.3.3 応答変数の確認と時系列特徴量の作成	54

4.3.4 飲み忘れ検出モデルの構築	54
4.3.5 倫理的事項	55
4.4 結果	55
4.4.1 イベント発生率の集計	55
4.4.2 検出モデルの構築-モデル性能	56
4.4.3 検出モデルの構築-Feature importance	56
4.5 考察	59
4.5.1 Primary findings	59
4.5.2 昼における性能の低下	59
4.5.3 モデルにおける高 Precision と Recall の低下	59
4.5.4 2つのモデルにおける Feature importance	60
4.5.5 研究の限界	60
4.6 小括	62
総括	63
結語	66
APPENDIX	67
参考文献	115
謝辞	127

序章

1. 服薬アドヒアランスの重要性と課題

服薬アドヒアランス (Medication Adherence) とは、患者が処方された薬物を処方意図通りに適切な時期、適切な量、適切な方法で服用する程度のことを表す^{1,2}。最も広く知られている定義は、WHO (2003)によって発表された “the extent to which a person’s behavior – taking medication, following a diet, executing lifestyle changes – follows medical advice”であり、この定義は服薬のみならず、食事やライフスタイル変容といった患者の日常行動全般を対象としている³。また、Balkrishnan (2005)による “Adherence is the extent to which a patient participates in a treatment regimen after he or she agrees to that regimen.” という定義は、「患者の同意に基づく治療への参加」に言及し、これは医療従事者からの指示に従う程度を示す服薬コンプライアンス (Medication Compliance) とは異なり、患者主体性を明確に示している⁴。現在は服薬コンプライアンスという用語はあまり使用されず、単なる服用を示す場合においても服薬アドヒアランスが使用される傾向にある²。

服薬アドヒアランスは、薬物治療の効果を最大限に引き出すために欠かせない要素である^{2,5}。実際、服薬アドヒアランス低下により、薬物治療の効果減弱、副作用リスクの上昇、さらには医療費増大など、多面的な問題が指摘されている⁶。こうした背景から、薬局における服薬アドヒアランス向上のために多くの取り組みが存在しているが、服薬アドヒアランスに影響を及ぼす要因は多く、患者の個別の要因に大きく影響を受けるため、これらの取り組みにゴールドスタンダードは存在しない^{7,8}。通常、服薬アドヒアランスの把握は、来局頻度と処方間隔の照らし合わせや、簡単な質問によって行われるが、これには時間的な制約や自己申告に起因する限界が存在する⁹。服薬アドヒアランスや、これに影響する患者情報を的確に収集・分析する仕組みを整えることは、服薬アドヒアランス改善に向けた取り組みをより強化するために必要であると考えられる。

2. 服薬アドヒアランスに関連する要因について

服薬アドヒアランスは、患者の生活背景・心理状態・社会的環境といった多面的要素の影響を受ける。例えばWHO (2003) は、アドヒアランスに影響する要因を、(1) 患者要因 (patient-related factors)、(2) 治療要因 (therapy-related factors)、(3) 疾病要因 (condition-related factors)、(4) 医療提供者・医療チーム要因 (health care team and system-related factors)、(5) 社会経済的要因 (socioeconomic factors) の5領域に分類し、包括的な分類の例を示している¹⁰。患者要因は、患者自身の疾病や薬物療法に対する理解度、治療必要性の認識、服薬行動へのモチベーション、メンタルヘルスの状態などが挙げられる^{11,12}。例えば、高血圧や糖尿病など慢性疾患患者が、自らの病態を十分に理解し、薬物治療が長期的な健康維持に不可欠であると納得できれば、服薬行動を維持しやすい。一方で、薬の副作用や長期投与による心理的負担、自己効力感の低下は、服薬アドヒアランス低下につながる可能性がある¹³。また、患者の生活習慣や記憶力、家庭内のサポート状況、薬剤に対する個人的な信念や態度も影響する。本研究における生活習慣とは、日常生活における習慣や行動パターンのことを示すが、食習慣が崩れたり、生活リズムが不規則である場合、服薬時間を安定して確保しにくく、服薬アドヒアランスの低下に繋がる可能性がある¹⁴。また、適度な運動習慣や十分な睡眠が確保されている患者は、自己管理意識の高まりとともに薬

物療法への取り組みやすさが増す可能性が報告されている^{15,16}。治療要因は、薬物療法そのものの性質が影響を及ぼす。投薬回数や服用時刻の制約、複雑なレジメン（多剤併用や特定条件下での服用）、薬剤形態、薬物有害事象の頻度や程度が、患者の服薬継続意欲を左右する^{17,18}。簡略化した投与スケジュールや副作用の少ない薬剤選択は、アドヒアランス向上に有効であることが報告されている¹⁷。疾病要因としては、慢性疾患や無症候性疾患（高血圧や脂質異常症など）では、症状が明確でないため患者が薬物効果を即時に実感しづらく、アドヒアランスが低下することが指摘される^{19,20}。医療提供者・医療チーム要因としては、医師や薬剤師、看護師など医療従事者との良好なコミュニケーション、信頼関係の構築、患者教育の充実、フォローアップ体制などが挙げられる^{21,22}。最後に、社会経済的要因としては、患者の経済的負担（薬剤費用、受診コスト）、社会的支援の有無、教育レベル、職業状況、家族・地域コミュニティからの援助などが該当する^{23,24}。経済的に困難な患者が高価な薬剤を長期的に服用することはアドヒアランス低下につながりやすく、社会的孤立や支援ネットワークの欠如も服薬継続を妨げる要因となりうる。

前段で述べた様に、服薬アドヒアランスには多種多様な要因が存在する。そのため、個別の要因の解決だけで服薬アドヒアランスに対処することは十分ではないとされる^{10,25}。一方で、数多く存在する要因のすべてを聴取することは困難であり、優先順位をつけて聴取を行う必要がある。しかし、様々な要因について明確な重要度の違いは示されておらず、各要因がアドヒアランスに及ぼす寄与度は未だ不明瞭である^{20,24}。各要因の相対的重要度を明らかにすることで、より少数の質問で効率的なアドヒアランス評価を実現でき、さらに、介入策の優先順位付けにおいても有用となると考えられる。

3. 服薬アドヒアランスの評価手法

従来、服薬アドヒアランスの評価手法としては、自己申告式質問票、薬剤カウント、処方履歴、電子モニタリングデバイス、バイオマーカー測定など、多様な手法が用いられてきた^{2,26}。これらは、服薬アドヒアランスにおける主要なアウトカムである薬の服用を直接測定する直接法と、患者の治療への積極性や患者の選好を含め間接的に服薬アドヒアランスを評価する間接法に分類される²。

直接法の代表的な方法として、血中・尿中薬物濃度測定（Therapeutic Drug Monitoring: TDM）や体内センサーを用いた電子錠剤（ingestible sensors）、直接観察下服用（Directly Observed Therapy: DOT）などが存在する^{27,28}。これら手法を用いる場合、アドヒアランスは「一定期間内に実際に薬物が体内に取り込まれた（または観察された）という物理的証拠」に基づいて定義されるため、報告バイアスや記憶依存を最小化できる。しかし、医療従事者や測定のための機器が必要であり、経済性などの観点から慢性疾患患者の日常管理ではあまり利用されない²。

間接法は、服薬行動を実測することなく、外部から観察可能な行動指標や記録を通じてアドヒアランスを評価する手法である。代表例として、患者自己申告（self-report）、薬剤カウント（pill count）、処方履歴の解析（pharmacy refill data）、電子モニタリングデバイス（MEMS: Medication Event Monitoring System, スマートボトルなど）が存在する。間接法のうち、最もよく利用される患者自己申告による評価は、患者本人が自らの服薬行動や治療方針への参加度合いを直接回答する方法であり、標準化された質問票やインタビュー形式で実施される¹⁴。Morisky Medication

Adherence Scale (MMAS)や Brief Medication Questionnaire (BMQ)、Medication Adherence Rating Scale (MARS)などの疾患を絞らない尺度や、CQR (Compliance-Questionnaire-Rheumatology)など疾患特異的・目的特異的な尺度など数多くのものが開発・報告されている²⁹⁻³²。本手法では、各質問票によって算出されたスコアが患者の服薬アドヒアランスを表す指標として利用される。本手法は容易に実施可能であり、低コストかつ、患者の認知的・社会心理的要因（服薬/生活習慣、患者の信念・価値観）も含む複合的な側面を捉えることが可能であるため、実際の介入に際して服薬アドヒアランスの低下の原因を特定する助けとなりうる利点が存在する^{14,23}。しかし、自己申告であることから、患者の記憶や認知のあいまいさ、社会的望ましきバイアス（Social-desirability bias）による過大報告などの問題点が指摘されている³³。一方、間接法の中でも薬剤カウントや処方履歴ベースの評価法では、処方薬がどの程度消費され、手元にあるかを指標にする。そのため、一般的にこの手法における服薬アドヒアランスは「特定の期間のうち、薬が処方されていた日数または薬を所有していた日数の割合」として定義され、Medication possession rate (MPR)や Proportion of Days Covered (PDC)と呼ばれる³⁴。MPR や PDC では、客観的データに基づいた長期的なアドヒアランス傾向を算出可能だが、一方で実際の服用行動を必ずしも正確に反映しない限界がある³⁵。

近年注目を集めているのが、電子的手法による評価である。MEMS (Medication Event Monitoring System)やスマートボトル、ウェアラブルデバイス（Wearable Device, WD）など、電子デバイスを用いて薬の服用やそれに伴う開封等の動作を検出する方法がある^{36,37}。これを服薬のシグナルとして一定期間測定をつづけ、期間内にあるべき服用回数との比較によってアドヒアランスを算出する。本手法は継続的かつ客観的な服用記録を提供し、従来の手法で問題とされてきた記憶依存や報告バイアスを軽減しうる。また、WD などのモニタリングデバイスを用いた方法でも、身体活動に影響する薬であれば、歩行の変化の測定を通して服薬を推定することが可能である³⁸。

ここまで述べた通り、服薬アドヒアランスの測定では、研究や臨床現場において多様な評価手法が用いられている。直接法は高い正確性が期待できるが、実用上の制約が大きい。一方の間接法は、実用性・簡便性に優れる反面、真の服薬行動を必ずしも正確に捉えられない。実務上は、研究目的、対象疾患、患者特性、利用可能なリソースに応じて適切な評価手法を選択し、必要に応じて複数の手法を組み合わせることが推奨されている²⁶。

4. 服薬アドヒアランスにおける生活習慣の重要性とその客観的評価について

前節までに、服薬アドヒアランスには様々な要因が関与すること、また、服薬アドヒアランスに影響する要因として生活習慣があることを述べた。服薬アドヒアランスは生活習慣と密接に関わり、先行研究では、規則的な生活習慣と高い服薬アドヒアランスの関連が報告されている³⁹⁻⁴¹。さらに、生活習慣は医療従事者が介入可能な要因であり、適切な指導や支援を通じて改善が期待できる点においても重要である。

一般的な現行のアドヒアランス評価手法においては、アンケート項目の中に生活習慣に関する項目が設置されている^{31,42,43}。これらの設問は、食事の回数の他、自分の生活習慣の正しさについての主観的な評価が含まれる。しかしながら、現在、食事の回数などの限られた項目を除くと、個人の包括的な生活習慣を定量的に測定・把握する実用的な手法は存在しない。一方で、感情や選好と異なり、患者の実際の動きの記録を取得することで、客観的・定量的に測定可能な部分が

あるのではないかと考えた。患者の包括的な生活習慣を客観的・定量的に捉える仕組みを実現することで、服薬アドヒアランスに影響する重要な情報を得られる可能性がある。

5. 客観的患者モニタリング手法としての WD と服薬アドヒアランスへの応用可能性

前節で述べたように、生活習慣は服薬アドヒアランスに一定の影響を与えているが、現行手法では限界が存在した。そこで、本節では、客観的かつ継続的なデータ取得を可能とするツールとして WD に着目し、生活習慣評価への応用可能性について述べる。

近年、WD の急速な発展と普及は、医療分野における患者モニタリングのあり方に大きな変革をもたらしつつある。WD とは、腕時計型、指輪型、パッチ型、衣類型など、身体に装着・着用可能な電子機器の総称であり、内蔵されたセンサーによって心拍数、活動量、睡眠パターン、皮膚温、血中酸素飽和度といった多様な生体情報を継続的かつ自動的に取得することが可能である⁴⁴⁻⁴⁷。これらのデータは、従来の断片的な測定では捉えきれなかった日常生活における継続的な状態変化を記録し、客観的かつ包括的な患者理解に繋がる新たな情報源となりうる。

WD を用いた患者モニタリングの利点はいくつか考えられるが、第一に、客観性である。従来の患者報告に基づく主観的な評価とは異なり、WD はセンサーによって生体情報を直接測定するため、記憶バイアスや報告バイアスの影響を排除し、客観的なデータとしての記録ができる⁴⁸。第二に、連続性である。WD は、長期間にわたってデータを継続的に収集し続けることが可能であり、日常生活における患者の状態変化を時系列で捉えることができる。これにより、医療機関受診時の限られた情報だけでは見逃されがちな、症状の日内変動や生活習慣との関連性を明らかにすることが期待される。第三に、包括性である。多くの WD は、複数のセンサーを搭載し、心拍数、活動量、睡眠時間といった複数の生体情報を同時に測定する。これにより、単一の指標では捉えきれない、患者の健康状態を多面的に評価することが可能となる。第四に、利便性である。多くの WD は小型軽量であり、装着時の負担が少ない。最後に、安全性である。WD は侵襲性がなく、すぐに着脱可能であるため、重大な有害事象が少ないと考えられる⁴⁵。

以上のことから、WD は日常生活における患者の様々な活動を継続的に測定する便利な手段であり、生活習慣を反映した客観的なデータ取得を継続的に行うことが可能である⁴⁹。そして、前節で述べたように、生活習慣は服薬アドヒアランスと密接に関連している。したがって、着用者の生活習慣を日常生活データとして客観的かつ継続的に記録する WD を利用することで、間接的に服薬アドヒアランスの変動を捉える新たなアプローチを構築できる可能性がある。

6. 研究全体の目的

以上の背景を踏まえた本研究全体の目的は、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項目の重要性を明らかにするとともに、客観的指標となる WD のデータを活用した服薬アドヒアランスの評価手法の開発である。

具体的には、各章ごとに以下の目的を設定し、上記の目的達成を目指す。

第1章 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する。これにより、本研究の学

術的な位置づけを明確にし、既存研究の限界と未開拓の研究領域を明らかにする。

第2章 本項目では、アドヒアランスの関連要因に関する解析方法における従来の問題を解決した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と関連する要因の検討と、その相対的な重要度を明らかにする。

第3章 前向き調査を通じて、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する。この基盤構築により、本研究の目的に合致したデータの収集を可能とする。

第4章 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試みる。この試みにより、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する。

第1章 ウェアラブルデバイスを利用したアドヒアランス管理の取り組みに関するスコーピングレビュー

1.1 背景

現在の WD には様々なセンサーが搭載されるようになっており、一般的なジャイロセンサーによる活動量や睡眠の記録だけでなく、心拍数や血中酸素濃度、血糖値や血圧の測定が可能なデバイスも登場している^{44,45,50-57}。多くの WD が登場する中、これらの WD をヘルスケアに活用する取り組みが増えてきている。ClinicalTrials.gov によると、2016 年に開始された WD をアウトカム指標として用いた医薬品 (Drug or Medicament) を介入とする臨床試験は 5 件だったが、2021 年には 21 件と、4 倍以上の数に増加している⁵⁸。臨床試験の他にも、特定の疾患における WD を用いた介入の事例は他にも多く、肥満や糖尿病、パーキンソン病などの慢性疾患の管理や、COVID-19、心血管疾患などの検出、化学療法における副作用管理など多くの介入に利用が広がっている⁵⁹⁻⁶⁵。

このような中で、薬物治療において重要な服薬アドヒアランス向上に WD を活用する取り組みも見られている。服薬アドヒアランスについては序論で述べた通りであるが、実際に WD を利用した服薬アドヒアランスに関する過去の研究として、WD の利用と服薬アドヒアランスの関連を検討した研究や、モーションセンサを使って服薬の動作を検出した研究が行われている⁶⁶⁻⁶⁸。

本博士研究を含め、新たな技術の応用可能性や活用方法を探求し、未知の課題に対して研究を進める際には、その領域の現状を包括的に概観し、課題を整理したレビュー論文が重要な役割を果たす。しかしながら、近年増加傾向にある WD を用いた服薬アドヒアランス管理に関する研究を網羅的に調査し、それらの成果と限界を明らかにすることで、今後の研究の方向性を示したレビューはこれまで存在しない。

1.2 目的

上記の背景を踏まえ、本章では服薬アドヒアランスと WD の関連する研究についてスコーピングレビューを作成することで、本分野における研究事例およびその成果と課題を整理する。

1.3 方法

調査は全て PRISMA-ScR に則り実施された (Appendix 1-1) ⁶⁹。

1.3.1 利用したデータベース並びに検索経路

MEDLINE (PubMed 経由)、Web of Science Core Collection (Web of Science 経由)、Embase (ProQuest Dialog 経由)を利用した。

1.3.2 用語・検索式の設定

WD に関連する用語、アドヒアランスに関連する用語をそれぞれ設定し、以下の表の通り検索を行った。設定した用語は Mesh Term とフリーワードに分けられ、Mesh Term では、Wearable electronic devices と Patient compliance を採用した。特に、Patient compliance は下位に Medication adherence が含まれていることを確認した (Appendix 1-2)。検索期間は 2010/01/01 から 2022/09/30 に限定され、さらに検索フィルターが利用できる場合、文献タイプのうち Review 及び Editorial Material は除外された。詳細な検索手順を補足資料に示す (Appendix 1-3)。文献の管理と重複の削除は、Zotero Version 6.0.30 (Open Source project of the Corporation for Digital Scholarship) によって行われた。

1.3.3 論文の採択基準/除外基準

本調査で関連する可能性のある幅広い研究を収集するため、研究デザインやアウトカムについて明確な基準を定めていないが、採用された各研究は、以下の条件のうち少なくとも 1 つを満たしており、これらの項目は結果のセクションにおいて研究タイプの分類として利用されている；(1)服薬アドヒアランスや薬の使用をアウトカムとして WD のデータまたはデバイスの使用との関連を報告している研究、(2)WD を用いて着用者の服薬そのものを検出している研究、(3)統合的な服薬管理システムを提案し、その中で服薬管理に WD を利用している研究。特に(3)では、単純に患者のバイタルや生体情報を取得する目的で WD を使用している文献は除外しており、少なくとも通知などの機能によって服薬管理に対して WD の寄与が明記されている研究のみを組み込むこととした。また、研究の主な目的ではないが、サブ解析として上記の調査を行っている場合も本レビューに採用することとした。今回の文献検索は英語で実施しており、本文が英語で記載されている文献のみを採用した。

今回のレビューでは Original の Research article のみを含めるため、文献タイプとして、レビュー/メタアナリシス/Editorial/学会報告/Protocol/Preprint については除外した。

1.4 結果

文献検索、スクリーニングの結果、最終的に 18 件の文献を得た（図 1-1）。抽出した文献の概要を表 1-1 に示す。

抽出された文献のうち、2 件（11.1%）が 2014 年以前、8 件（44.4%）が 2015 年から 2019 年、8 件（44.4%）が 2020 年から 2022 年に発表されていた。研究が行われた地域別では、北米が 8 件（44.4%、すべて米国）、欧州が 2 件（11.1%、すべて英国）、アジア太平洋地域が 3 件（16.7%、中国 2 件、韓国 1 件）であった。ただし、5 件（27.8%）の研究では実施地域が明記されていなかった。サンプルサイズについては、50 名以下が 6 件（33.3%）、51 名から 100 名が 4 件（22.2%）、101 名から 200 名が 2 件（11.1%）、201 名以上が 4 件（22.2%）であり、2 件（11.1%）ではサンプルサイズが明記されていなかった。また、3 件（16.7%）の研究では特定の疾患を対象としていなかったが、15 件（83.3%）の研究では特定の疾患が対象とされていた。その内訳は、神経精神疾患が 4 件、生活習慣病が 6 件（33.3%）、感染症が 3 件（16.7%）であった。

本レビューでは、各研究を以下の 3 つのタイプに分類した。(1) 服薬アドヒアランスや薬の使用をアウトカムとして WD のデータまたはデバイスの使用との関連を報告している研究（タイプ 1）、(2) WD を用いて服薬行動そのものを検出している研究（タイプ 2）、(3) 統合的な服薬管理システムを提案し、その中で服薬管理に WD を利用している研究（タイプ 3）。以下に各タイプの概要と、分類された研究例を示す。

タイプ 1: 服薬アドヒアランスや薬の使用をアウトカムとして WD のデータまたはデバイスの使用との関連を報告している研究

Quisel T ら（2019）は、高血圧、糖尿病、脂質異常症の患者において、WD の使用が服薬アドヒアランスを向上させることを示した⁶⁸。また、Cochran JM ら（2021）は、WD のデータから算出された活動リズムスコアと服薬アドヒアランスとの間に相関があることを報告した⁷⁰。

タイプ 1 に分類された研究は、服薬アドヒアランスのアウトカムと WD の使用またはそのデータとの関係を調査しており、WD の服薬アドヒアランスへの関与を明らかにするための方法論を直接的に示している。これらの研究は、日常における WD の使用がアドヒアランスに与える潜在的な影響や、WD から記録されたデータと服薬アドヒアランスとの関連性を示唆している。

これらの研究では、WD の使用と服薬アドヒアランスとの間に正と負の両方の関連性が示唆されている。ただし、アドヒアランスへの負の影響を示した研究では、自発的な使用ではなく、研究開始時に新たに WD を配布していた。自発的に WD を使用している大規模なコホートでは高いアドヒアランスが示唆された研究もあるが、他のデータベースを用いた追加検証が必要である。WD のデータを利用した研究では、データから導出された特徴量が服薬アドヒアランスと関連していることが報告されており、WD のデータからアドヒアランスを推定できる可能性が示唆されている。

タイプ 2: WD を用いて服薬行動そのものを検出している研究

Browne SH ら（2019）は、摂取可能なセンサーと WD を組み合わせたシステムが、高い精度で服薬行動を検出できることを示した⁷¹。Kalantarian H ら（2016）は、ネックレス型の WD を用い

て、喉の動きから服薬行動を検出し、90.17%の精度を達成した⁷²。

タイプ2に分類された研究は、WDを用いた服薬行動そのものの検出に焦点を当てている。服薬行動の検出には、動作、映像、薬剤との位置関係など、様々な方法が提案され、服薬アドヒアランスの理解に貢献する実用的な試みとして検証されている。

これらの研究のほとんどすべてで、服薬行動を90%以上という高い精度で検出できることが示されている。これは実用化に向けて必要な要素である。しかし、使用されたデバイスの多くは独自開発されたものであり、市販のWDを利用した研究は1件のみであった。

タイプ3: 統合的な服薬管理システムを提案し、その中で服薬管理にWDを利用している研究

Spaulding EM ら (2019) は、スマートフォンアプリとWDを組み合わせたシステムが、急性心筋梗塞後の患者の服薬アドヒアランスを改善することを示した⁷³。このシステムは、リマインダー機能を通じて定期的な服薬を促進し、再入院率の低下に貢献した。

タイプ3に分類された研究は、WD単体に焦点を当てるのではなく、IoT技術を用いて服薬アドヒアランスを管理するシステムを提案しており、WDはそのインターフェースの一つとして機能している。これらの研究では、WDを活用した服薬アドヒアランス管理システムの開発、具体的な使用方法、および検証結果について議論されており、実用化を視野に入れている。

これらの研究は、WDが患者のアドヒアランスを記録するための有用なインターフェースであることを示している。しかし、ほとんどの研究では、WDを主に通知や記録機能のために使用しており、WDに組み込まれている複数のセンサーを活用していない。

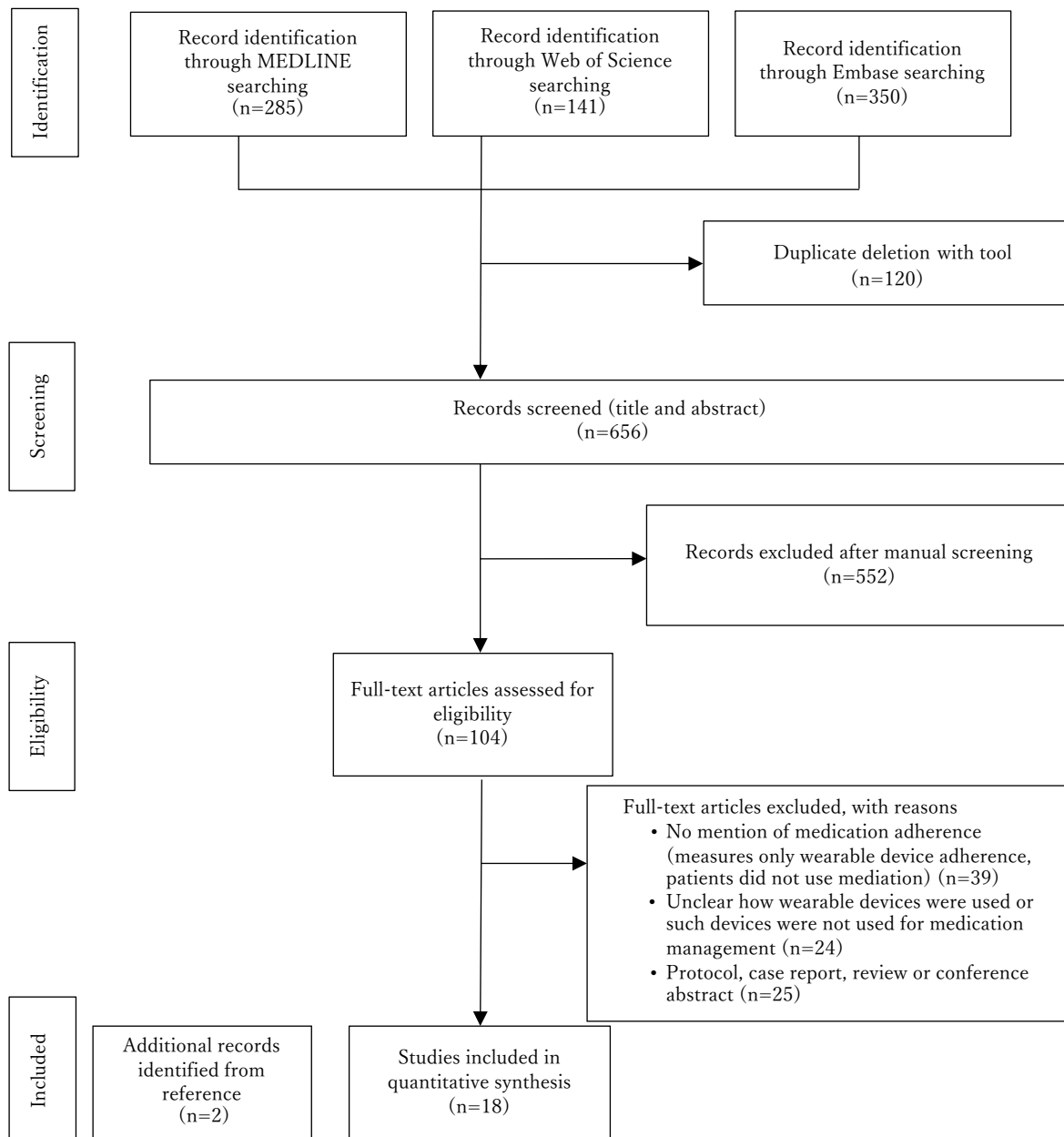


図 1-1. 文献抽出のフロー

表 1-1. 選択された文献一覧

著者 (出版年)	対象者	服薬アドヒアランスに関する所見	WD の種類	対象者数	WD の使用法	国	研究タイプ
Agurto C et al. (2021) ⁷⁴	パーキンソン病	身体の動きの速度、加速度、対称性から、患者の服薬状態（オン/オフ）を定量的に決定することが可能であった。	バンド（足、手首、腰、胸骨）	33	加速度の記録	米国	1, 2
Quisel T et al. (2019) ⁶⁸	高血圧、糖尿病、脂質異常症	慢性疾患を持つ個人において、服薬アドヒアランスとアクティビティトラッキングの間には有意な関係がある。アクティビティトラッキングを使用している人は、使用していない人よりも服薬アドヒアランスが高い。	腕時計型	791-10,499	アクティビティトラッキング（歩数、睡眠時間）	米国	1
Zhang Y, Yang N, et al. (2020) ⁷⁵	高血圧	WD 非使用者は、使用者に比べて服薬スコアが高い (<.001)。一方で、服薬はデバイスの使用に対するアドヒアランスに悪影響を及ぼす（有意差なし）。	腕時計型	317	血圧モニタリング	中国	1
Zhang Y, Fang Y, et al. (2020) ⁷⁶	高血圧	WD 非使用者は、使用者に比べて服薬スコアが高い（p = .003）。	腕時計型	212	血圧モニタリング	中国	1
Cochran JM et al. (2021) ⁷⁰	重度の精神疾患患者（大うつ病性障害、統合失調症、双極性障害 1 型）	前日の活動リズムスコアと活動強度スコアの両方の特徴において、高い値は翌日の服薬率の高さと関連する傾向があった。患者レベルの中央値より高い平均活動リズムスコアを持つ患者は、低い活動リズムスコアを持つ患者よりも全体的な服薬率が高かった（p = 0.004）。	粘着パッチ	113	服薬摂取の検出、アクティビティトラッキング（歩数、心拍数）	N/A	1
Belknap R et al. (2013) ⁷⁷	結核	服薬行動の陽性検出率は 95.0% [95% CI: 93.5–96.2%]であり、特異度は 99.7% [95% CI: 99.2–99.9%]であった。	粘着パッチ	30	服薬摂取の検出	米国	2
Browne SH et al. (2019) ⁷¹	結核	ワイヤレス服薬監視療法（WOT）の陽性検出精度（正しく識別された服薬の割合）は 99.3% [95% CI: 98.1–100%]であった。	粘着パッチ	61	服薬摂取の検出	米国	2, 3

		た。 WOT の服薬アドヒアランスは、直接服薬監視療法 (DOT) に劣っていなかった (WOT 95.6% vs. DOT 92.7% [p = 0.31]) 。					
Lee H et al. (2021) ⁷⁸	一般患者 (日常的に服薬している人)	開発されたモデルによる服薬行動認識の精度は 92.7%、適合率は 0.909、再現率は 0.949 であった。	腕時計型 (カメラ付き)	89	服薬摂取の検出	韓国	2
Kalantarian H et al. (2016) ⁷²	一般被験者	構築されたモデルは、咀嚼、唾液嚥下、薬のカプセル、会話、飲水を平均精度 90.17%、再現率 88.9%で正確に分類することができた。	ネックレス型	N/A(135レコード)	センサーを用いた服薬嚥下の検出	N/A	2
Fozoonmayeh D et al. (2020) ⁶⁶	一般患者	服薬行動 (錠剤、液剤) と非服薬行動 (テキストメッセージの送信、歩行、筆記、ボトルの開栓と飲水) の分類における F1 スコアは最大 0.983 であった。	腕時計型	24	加速度、心拍数、気圧の追跡	N/A	2
Spaulding EM et al. (2019) ⁷³	急性心筋梗塞後	Corrie アプリと Apple Watch の統合により、参加者は服薬のリマインドを受け、WD 上で直接追跡することができた。	腕時計型	60	服薬記録、リマインダー (通知) *	米国	1, 3
da Silva VJ et al. (2019) ⁶⁷	高血圧	市販のスマートフォンとスマート TV を介して患者に自動リマインダーを送信することで、服薬の飲み忘れ回数が減少し、治療遵守が改善された。	腕時計型	N/A	リマインダー (通知)	N/A	3
Levine D et al. (2019) ⁷⁹	腎臓/脾臓/肝臓移植レシピエント (免疫抑制剤使用者)	本研究におけるモバイル医療アプリの使用は、服薬遵守の向上を示さなかった。	腕時計型	108	リマインダー (通知)	米国	3
DiCarlo LA et al. (2016) ⁸⁰	高血圧	陽性検出精度 (正しく識別された服薬の割合) は 98% [CI 95%: 96.4%, 99.1%] であった。	粘着パッチ	37	服薬摂取の検出	英国	2, 3

Noble K et al. (2016) ⁸¹	高血圧	WD のデータから、不適切な薬の使用が明らかになった。調査対象となった 15 名の追加患者のうち、87%がデバイスが遵守の改善に役立ったと回答した。	粘着パッチ	54 (15 の市中薬局と 39 名の患者)	服薬摂取の検出、アクティビティトラッキング（休息、活動、運動）	英国	2,3
Cochran JM et al. (2022) ⁸²	統合失調症	服薬アドヒアランスとデバイスアドヒアランスを指標として、システムへの関与を中程度および高関与に分類した場合、平均服薬アドヒアランスは中程度群で 0.62、高関与群で 0.87 であった。	粘着パッチ	277	服薬摂取の検出、アクティビティトラッキング（休息、活動、運動）	米国	2,3
Profit D et al. (2014) ⁸³	重度の精神疾患患者（大うつ病性障害、統合失調症、双極性障害 I 型）	摂取検出テストにおいて、ウェアラブルセンサーによる摂取センサーの検出率は 96.6%であった。	粘着パッチ	29	服薬摂取の検出、アクティビティトラッキング（休息、活動、運動）	N/A	2,3
Daar ES et al. (2020) ⁸⁴	HIV	このシステムは、ARV 治療を受けている HIV 患者のリアルタイムの服薬データを収集し、リマインダーのテキストメッセージを自動的に送信する能力を実証した。	粘着パッチ	15	服薬の検出	米国	2,3

*文献には"Medication adherence is also measured from the smartphone and smartwatch app usage data."のみの記述であり詳細は記載されていなかったため、アプリケーション概要についての外部のサイトから機能を確認した。

略語; HIV: Human Immunodeficiency Virus.

1.5 考察

1.5.1 採択された個別の文献に対する考察

はじめに、服薬アドヒアランス/薬の使用をアウトカムとして WD のデータまたは WD の使用との関連を報告している研究について述べる(タイプ(1))。

Agurto C ら(2021)の研究は、服薬によってパーキンソン病患者の身体活動が変化することに着目し、身体活動状況を WD による客観的なデータを指標とすることで投薬状態と非投薬状態を判別可能であるとした⁷⁴。パーキンソン病はレボドパなどドパミンアゴニストの投与によって身体活動が速やかかつ顕著に変化するという特徴があるため、身体活動を客観的データとして精密に計測することのできる WD の活用が盛んに行われている分野の1つである⁸⁵⁻⁸⁷。ただし、投薬の状態の判別にまで踏み込んだ研究は他になく、この調査の明確な特徴と言える。

Quisel T ら(2019)の研究では、WD の使用者やデバイスによる Activity Tracking の量、さらに Activity の強度が高いほど服薬アドヒアランスがよいことを示唆した⁶⁸。WD の利用/非利用だけでなく、Activity の強度に着目し、服薬アドヒアランスとの関連性を調査した研究は本調査と、Cochran ら(2021)のみである^{68,70}。この調査は保険のデータベースを解析したものであるため、服薬アドヒアランスの指標として PDC を利用している。この指標は単純に処方を受けている日数を算出しており、患者の服用を保証しないため、患者が薬をもらっているにも関わらず実際に服用を怠っている状態を検出出来ないという限界がある^{88,89}。同様の限界として、別の会社の保険で薬を購入している場合、利用したデータベースに記録されないため、服薬アドヒアランスの計算から除外されてしまうことがある⁶⁸。

Cochran JM ら(2021)の研究では、WD のデータを利用して人の活動リズム/パターンをスコアリングし、服薬率との関連を解析した⁷⁰。慢性疾患における服薬パターンは生活と密接に関わるため、服薬アドヒアランスは生活習慣と関連することが予想されるが、実際に生活リズムやライフスタイルを客観的に測定し、服薬との関連を解析した研究は存在しなかった。Cochran ら(2021)の調査によって、WD のデータから算出された活動リズムが一定に近いほど服薬率が高いことが示されたが、研究の限界として、7 日間のデータのみであることや、活動リズムのグループ分けの閾値設定が明確ではないことが言及され、より自然なケア環境でより多くの患者集団に適用するためにさらなる検証が必要だとしている⁷⁰。

Zhang Y, Yang N ら(2020)、そして Zhang Y, Fang Y ら(2020)の2つの論文は、どちらも同時期に同じ場所で実施されており、論文の中で同じ調査であることが示されている^{75,76}。ただし、解析に組み込まれる対象者は異なり、Zhang Y, Yang N ら(2020)が調査に参加した全ての対象者を組み入れている一方で、Zhang Y, Fang Y ら(2020)では 60 歳以上の高齢者に対象を絞っている。興味深いことに、これらの研究は Quisel T ら(2019)の調査と逆の結果を示唆しており、WD の非使用のほうが有意に Medication use のスコアが高いことを示している⁶⁸。ただし、この研究では調査のために新しくデバイスを配布しており、自発的に普段から着用している集団とは異なる可能性があることに注意が必要である。また、あくまでデバイス着用のアドヒアランスに着目した研究であるため、薬の使用は副次的な調査項目に過ぎず、デバイスまたは周辺のシステムによる服薬管理は一切言及されていない。また、この調査では総合コンプライアンススコアという高血圧に関連する指標を定義し、総合コンプライアンススコア、血圧の値およびデバイスの利用に正の関

係があることを報告した一方で、Medication use とこれらの指標に対して負の関係を報告している。Medication use と血圧の値や高血圧の指標に対して負の関連があることは考えにくく、年齢など重要な要因を見逃している可能性がある。

タイプ(1)の研究では、WD の利用と服薬アドヒアランスの関係においては対象としている集団の性質が異なり、結果も相反することから一貫した結果を見出すことは現時点では難しい。WD を普段から利用している集団においては、比較的大規模なサンプルに対してデバイスの記録の量と服薬アドヒアランスについて正の関係が示唆されている。WD を配布した集団の結果を考慮すると、WD を利用する人々の気質が服薬アドヒアランスに現れており、WD の利用自体は服薬アドヒアランスを向上する要因にはならない可能性が考えられる。一方で、WD のデータから行動に関連する適切な特徴量を作成した場合には、個人の服薬状況を捉えられる可能性がある。今後、WD が患者行動を客観的に捉えることで、個人のアドヒアランス管理を効果的に行う一助となりうる。

次に、服薬行動を検出している研究について述べる(タイプ(2))。それぞれの研究において利用されるデータやデバイスの種類は様々であるものの、いずれも高い精度での検出を達成しており、これらの服薬検出の技術的な実証はすでに確立していると考えられる。これらの研究ではデバイス並びにソフトウェアを独自に開発している研究と、ソフトウェアのみが独自開発である研究がある。独自のハードウェアを利用することで利用できるデータが多くなり、結果や患者の実態に合わせた精度の高い予測モデルを構築することが可能な一方で、開発コストやデバイスの認知度の面から一般市場への浸透は難しくなると考えられる。

Noble K ら(2016)、Belknap R ら(2013)、Browne SH ら(2015)、DiCarlo LA ら(2016)、Cochran JM ら(2022)、Rohatagi S ら(2016)そして Daar ES ら(2020)の調査ではパッチ型が使われていた^{71,77,80-84}。これらは服用する薬剤側にもセンサーが搭載され、服用を検知した後に体外に着用しているパッチ型デバイスに信号が伝達されることで服用を検出する。これらの取り組みでは服薬した結果を検出するため、類似の研究で利用されるスマートピルボトルや腕の動きによる服薬行動の検出と異なり、非常に頑健性の高い計測が可能である。実際に、服薬検出の精度に関して報告された4つの研究すべてで、95%以上の精度が記録されている^{71,77,80,83}。この手法は結核や統合失調症など薬を服用し続けることが治療戦略上重要である疾患において非常に有用な一方で、服用する薬ごとにセンサーと発信機が必要であるため実用には比較的高価になる可能性があり、高血圧等の慢性疾患における費用対効果の検証が必要である。Kalantarian H ら(2016)の調査も、同様に服薬した動作の検出のため、喉の動きに着目した研究であり、精度も90.17%と非常に高い値を記録している⁷²。また、スマートピルボトルとの併用することで、さらなる精度の向上を図れるとしている。ただし、喉の動きを検出するこのデバイスは、一般的には利用されていないため、その見た目と着用感が実用における壁となる可能性がある。

Fozoonmayeh D ら(2020) および Lee H ら(2021)の調査では一般的に利用される Wristband 型のデバイスを利用した腕の動きによる服薬行動検出を行っている^{66,78}。特に Fozoonmayeh D ら(2020)の研究では市販の Smartwatch を利用しており、価格と流通の面から臨床における実用のハードルが低いと考えられる⁶⁶。腕の動きのみによる投薬行動認識は、水を飲むなどの行動と類似していることが困難となる要因だが、F1 スコアは最高で0.983 と非常に高い値を記録しており、実用に

達する水準のモデルであると考えられる。一方で Lee H ら(2021)では、さらなる精度向上のためにデバイスにカメラを装着し、動きだけでなく画像認識によるモデルを組み合わせる試みを行った⁷⁸。モデルの精度は 92.7%と Fozoonmayeh D ら(2020)と比較すると低いが、飲み薬だけでなく他の多様な剤形に対応するために画像が必要な情報となる可能性がある⁶⁶。

最後に、統合的な服薬管理システムを提案し、その一部として WD を利用している研究について述べる。総合してこの分野の研究では、ユーザーが容易に利用可能なインターフェースとして包括的な服薬管理をサポートしている。主眼となる機能は通知やリマインダーであり、服薬管理における WD の役割は限定的といえる。一方で Spaulding EM ら(2019)では服薬後の記録を WD のディスプレイから行えるようになっており、服薬の記録としての機能も担っている⁷³。WD はソフトウェアやシステムに対して最も身近となるインターフェースを提供できるため、疾病管理における機能を充実させておくことでシステムの効率的な利用を助ける可能性があると考えられる。

これらの服薬管理システムは、基本的にソフトウェアが本体であり、WD は一般に流通している商品を用いる研究が多いが、Daar ES ら(2020)のようにデバイスの開発から独自に行っている研究も存在する^{84,90-92}。一般に流通している WD は低廉で入手が容易であるというメリットがあるが、規格や取れるデータが既に決まっているため、より疾患や患者に合わせたデータの取得や疾患管理を実現したい場合、WD を独自に開発する必要性が生じる可能性がある^{46,93}。

タイプ(3)の研究では、タイプ 1 や 2 の研究のように WD の持つ様々なセンサーやデータを十分に活用できている服薬管理システムは見つからなかった。タイプ 1 または 2 の研究では実際に商品として一般の人が活用できるまで至っているものは少なく、すでに述べたように基礎的な理論の実証やデバイスの開発、費用対効果の検証など多くのギャップが存在する。今後のこれらのギャップを解消することで、より多くの WD の機能を利用した新たな服薬管理システムを実現することが期待される。

1.5.2 研究の限界

本研究の限界としては、英語で書かれ、学術雑誌に掲載された原著論文に限定したこと、研究の分類（研究タイプ）に改善の余地があることが挙げられる。WD を用いた服薬アドヒアランス管理の分野は比較的新しく、この分野のプロジェクトは小規模な検証から始まることが予想される。このような研究は、必ずしも英語で書かれたり、国際的な学術雑誌に掲載されたりするわけではない。我々の調査では、関連する会議発表や、適切と思われる英語以外の文献の抄録を多数スクリーニングした。しかし、これらの情報源の全文を入手することは困難であることが多く、レビューに含めることは現実的ではない。

さらに、WD を用いたアドヒアランス管理に関する研究の多様な性質から、一部の研究タイプが重複する結果となった。これは研究の特徴を理解する上では役立つかもしれないが、多くは重複しており、明確な分類とは言えない。今回の分類は、本レビューの結果の解釈に大きな影響を与えるものではないと考えているが、今後この分野が発展していく中で、より明確な研究の方向性を定義することが、先行研究の理解を深めることに繋がる可能性がある。

1.6 小括

WD を用いた服薬管理は、現在、主に患者への通知のための単純なインターフェースとして、経験的な研究に基づいて実施されている。技術的には、服薬行動の検出は高精度で達成されており、この技術をさらに活用するためには、実社会での実証研究が必要である。注目すべきは、特定の服薬行動と日々の活動リズムが服薬アドヒアランスに関連していることが示唆されていることである⁷⁰。これらの知見は、WD が、単に服薬行動を個別に認識するだけでなく、日常活動を通じて患者の服薬アドヒアランスの予測や評価ができることを示唆している。今後の研究で WD からの行動データを探索し、患者の生活習慣と服薬状況との関係を明らかにすることで、服薬アドヒアランス管理における WD の有用性が大きく広がると期待される。

第2章 正則化付きロジスティック回帰モデルおよび LightGBM を利用した服薬アドヒアランスの要因と服薬状況の関連性調査・解析

2.1 背景

序章で述べたとおり、服薬アドヒアランスは薬学的管理を遂行する上で極めて重要な概念であるが、数多く存在する服薬アドヒアランスに関連する要因の相対的な重要度は判明していない^{20,24}。また、アドヒアランスに影響する要因は患者の心理的特性や社会経済的背景など多岐にわたり、これらの要因の多さや関係性によって従来の解析手法では問題が起こる可能性がある。例えば、変数が多い場合には過剰適合のリスクが高まり、従来の回帰分析でよく用いられるステップワイズ法や単変量解析による変数選択 (Filter method と呼ばれる) は、開始条件や変数の追加・削除の順序によって結果が左右される可能性がある⁹⁴⁻⁹⁹。また、アドヒアランス関連要因の間には相互の関連が存在することが多く、多重共線性が生じる可能性が高い¹⁰⁰。さらに、一般化線形モデルによる解析は、要因と応答変数との関係を線形結合で表すという性質上、非線形性や相互作用を捉えきれないという限界もある¹⁰¹。

こうした状況を踏まえ、本研究では二つの機械学習手法を導入する。第一に、正則化項を導入したロジスティック回帰モデルを用いる。正則化による変数選択は、学習過程で変数選択を自動的に行い、多重共線性による影響を緩和することが出来、例えば遺伝子解析など応答変数と比較して多数の従属変数がある場合に効果を発揮する¹⁰²⁻¹⁰⁵。具体的には、L1 正則化 (Lasso) 及び L2 正則化 (Ridge) を組み込むことで、余分な変数を係数縮小またはゼロに近づける仕組みを活用し、より堅牢な推定を可能にする¹⁰⁵⁻¹⁰⁸。第二に、非線形性や相互作用を表現しやすい LightGBM を用いることで、従来の線形モデルでは捉えきれなかった要因関係を解析し、Feature importance を算出することで、どの要因が服薬アドヒアランスに大きく寄与しているかを客観的に評価する¹⁰⁹。LightGBM は近年開発された複数の決定木を利用した高性能な機械学習手法であり、同様の手法と比較して計算コストが少なく、性能が良いという利点がある¹¹⁰。両者を組み合わせることで、数多くの潜在的要因を含むアドヒアランス解析において、変数選択や多重共線性、非線形性の問題を一体的に解決することが期待される。

2.2 目的

本章では、正則化付きロジスティック回帰モデルと LightGBM の二つの機械学習手法を用いて、服薬アドヒアランスに関連する要因の解析を行い、それぞれの相対的な重要度を評価することを目的とする。これにより、従来の手法では扱いづらかった複数の要因を統合的に評価し、服薬アドヒアランス向上のために注目すべき要因を客観的に抽出することを目指す。

本章以降、本論文における服薬アドヒアランスの指標は、主に患者の自己申告に基づく服薬状況を聴取したものである。

2.3 方法

2.3.1 アンケート調査の設計

アンケート項目は、患者背景、服用している薬剤、アドヒアランス関連要因、服薬状況の4つの大項目から作成された。患者背景の項目では、年齢、性別、有している疾患、居住地について聴取した。服用している薬剤の項目では、服用している期間、服用している薬の剤形、種類、服用しているタイミングごとの種類および用法について聴取した。特に、治療に対する気持ちなどを表す服薬アドヒアランスの心理的要因は Hiratsuka (2000)および Ueno (2014)で特定されている項目を抽出し、質問の重複がないように設定された^{111,112}。今回引用した質問票では、4段階の尺度が利用されていたが、一部の項目に対して天井効果が認められたことが報告されている。そのため、現在一般的に用いられるアドヒアランススケールと同様に5段階の尺度を利用することとした。一方で、医療従事者との共同性においては天井効果が認められていないことや、明確な行動行動を実施しているかどうかを問う性質に近い質問については、実施しているかどうかの回答が求められており、5段階評価に存在する「どちらでもない」といった中間の項目を選択された場合に結果の解釈が難しくなると考えられたことから、今回は二値変数を利用することとした。日本人の質問項目の draft 作成は2名（飯野・木崎）が、最終的なチェックは3名（飯野・木崎・堀）で行われ、最終的に16のアドヒアランスの心理的要因に関する設問が設定された（表2-1）。さらに、服用状況の設問として、a)飲み忘れがない、b)意図しない飲み忘れがある、c)意図している飲み残しがある、d)飲む意思はあるが薬が手元に無いために飲み逃すことがある、の4つの選択肢が用意された。これらの選択肢は Hiratsuka (2000)より引用され、それぞれ独立した要素として互いに相関係数が0.3以下であることが判明している¹¹¹。今回はaの選択肢を排反とし、その他を複数選択可とした。この設問の回答は本章で聴取する服薬アドヒアランスにおけるアウトカムであり、解析において応答変数として利用された。変数の作成方法は2.3.3に記載した。

表2-1. アドヒアランス関連要因（心理的要因）16 項目とその回答方法

Note: V18-V23 全てに当てはまらない場合、[当てはまるものはない]という選択肢を選択する。

項目	回答方法
[V18]自分の思いや目標を共有できる ^{b)}	はい/いいえ
[V19]自分の今までの治療経過を共有できる ^{b)}	はい/いいえ
[V20]自分の質問を気兼ねなくできる ^{b)}	はい/いいえ
[V21]必要な情報を探したり、利用したりしている ^{b)}	はい/いいえ
[V22]薬を継続するための対処をとっている ^{b)}	はい/いいえ
[V23]いつもと違う症状について医療従事者に報告している ^{b)}	はい/いいえ
薬の必要性について納得している ^{b)}	5 段階評価
薬がなければ自分は元気でいられないと思う ^{a)}	5 段階評価
薬を飲みたいと思う ^{a)}	5 段階評価
薬をやめたいと思う ^{a)}	5 段階評価
薬を飲むことについて不安に思う ^{a)}	5 段階評価
薬を減らしてもらいたいと思う ^{a)}	5 段階評価
薬の使用は食事、歯磨きのように自分の生活習慣の一部となっている ^{b)}	5 段階評価
薬を毎日同じ個数・回数を服用している ^{b)}	5 段階評価
薬を毎日同じくらいの時間に使用している ^{b)}	5 段階評価
食事を毎日同じくらいの時間に取っている ^{b)}	5 段階評価

a) 主に Hiratsuka (2000)からの引用; b) 主に Ueno (2014)からの引用。

2.3.2 アンケート調査の実施

調査は株式会社インテージに委託し、株式会社インテージの保有するインターネットパネルを利用した無記名のオンラインアンケートとして、2021 年 11 月から 12 月にかけて実施された。対象者は 3 ヶ月上継続して服薬を行っている 20 歳以上の成人とした。調査会社のインターネットパネルに登録している人に対して募集が行われ、スクリーニング調査で 3 ヶ月以上服薬を継続していると回答した人のみ本調査が実施された。回答者は調査実施会社から報酬として換金性のあるポイントを受け取った。

2.3.3 応答変数の作成

服用状況の設問に対し、「a)飲み忘れがない」を選択した人を正しく服用している群、それ以外の選択肢を選択した人を正しく服用できていない群として二値分類を行った。これを応答変数とし、その他のアンケート項目を説明変数としてロジスティック回帰および LightGBM を構築した。アンケートをもとに被験者の背景や服薬、ライフスタイルに関して特徴量を作成した。今回実施されたアンケートは全 36 問であり、回答が二値となる質問では選択肢に対応する one-hot 表現を行い、最終的に 64 の特徴量が作成された。

2.3.4 ロジスティック回帰モデル

計 64 個の特徴量が作成された。ロジスティック回帰を構築するにあたり、今回の応答変数のイベント発生数と比較すると過剰な数であるため、特徴量の選択が必要となる¹¹³。本研究ではまず、従来の手法である Filter method を利用したモデルとして、事前に単変量解析を元に特徴量選択を行い、ロジスティック回帰モデルを構築する。単変量解析としては、2 値変数はカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定（イベント発生数が 1 群中で 10 例以下の場合）を、リッカート尺度の回答に対しては連続変数とみなし、マンホイットニーの U 検定を行い、有意水準 5 % として有意差の生じた特徴量を採択した。

2-1 背景でも述べたように Filter method にはいくつか問題があるため、変数選択や多重共線性に対する Filter method の欠点を解消した正則化項付きモデルを導入した^{107,114}。本研究では、特徴量の適切な選択と安定性を両立させるため L1、L2 ノルムと呼ばれる 2 つの正則化を組み込んだ。L1 ノルム（Lasso）は不要な係数を完全に 0 にすることで変数選択を行うことが可能である。一方で変数間の相関が高い場合にはそのうち 1 つを選択し、他の変数を切り落とすため、すべての重要な変数を必ずしも選択できるとは限らない。L2 ノルム（Ridge）は変数選択を行わないが、係数の大きさを全体的に縮小させることで、多重共線性の問題を緩和し、過学習を抑制することができる。これら二つの正則化を組み合わせるモデルは Elastic-Net と呼ばれ、双方の利点を活かしつつ、欠点を補完することができる。具体的には L1 のみを利用した場合と異なり、変数を切り落としすぎずに相関のある変数群を適切に選択することが可能であり、同時に係数の縮小を通して L2 のノルムの効果も付与される¹¹⁴。ただし、この正則化モデルでは解析的に標準誤差を算出することができないため、bootstrap 法を用いて標準誤差を推定し、統計的検定を行った¹¹⁵⁻¹¹⁷。

多重共線性が生じている場合においてもモデルの性能が大幅に変わるわけではなく、変数のグループ内で共変量が調整され、個々の変数のモデルにおける説明力が分散されている可能性があ

る。そこで、モデルにおける多重共線性に変数の重要度について考察するため、サブ解析として正則化を利用したモデル、Filter method を利用したモデル両方について多重共線性の指標である VIF を算出し、一般的な多重共線性を解消する手法である変数の切り落としを行った¹¹⁸。具体的には、入力変数の中で最も VIF が高いものを切り落とし、再度 VIF を計算するという手順を、すべての変数に対する VIF が 10 未満になるまで繰り返した。

2.3.5 LightGBM

LightGBM は多くのパラメータを持ち、それぞれのパラメータをチューニングする必要がある。今回は近年のハイパーパラメータのチューニング手法として最も良い結果を残している Tree-structured Parzen Estimator (TPE)を利用しているパッケージである Optuna を利用した^{119,120}。チューニングに際して 5-fold の cross validation を行った。パラメータ決定後、最終的なモデルにはすべてのデータを投入し、Feature importance を算出した。今回用いた Feature importance の一種である「Gain」と呼ばれる指標は、決定木に各特徴量で枝分かれを追加した際に分類精度がどれだけ向上したかを累計した値であり、変数の相対的な重要度を意味する。

また、Feature importance の解釈を促進するため、アドヒアランスの心理的要因を 1.生活習慣に関連する項目、2.薬・服用に対する意識（受容・拒否・期待感）、3.医療従事者との関係性、4.その他、の 4 つのグループに分類し、項目毎の Feature importance の平均値を算出した。グループの設定は、アンケート項目の引用元である Ueno (2014)が因子分析で利用した 4 グループを参考にし、これを改変して設定した。Ueno (2014)では、服薬における医療従事者との協働性、服薬に関する知識情報の入手と利用における積極性、服薬の納得度および生活との調和度、服薬遵守度の 4 グループを定めている。本研究で設定した 16 項目の服薬アドヒアランスに関連する設問（表 1）を Ueno (2014)由来の設問は元のグループに、Hiratsuka (2000)由来のものは新たに Ueno (2014)の 4 グループに分類し直した。分類の結果、今回薬の飲み忘れについては別途聴取していたため、服薬遵守度[どのくらい薬を正しく飲んでいるか]に関する項目がほぼ該当せず、一方で、16 項目のうち 10 項目が服薬の納得度および生活との調和度に分類された。一つの項目に分類が偏っていると考えられ、また、Ueno (2014)では存在しなかった服薬に対する納得感以外の服薬に対する意識が含まれていたため、当該のグループを、薬・服用に対する意識及び生活習慣に関する項目グループに分類した。服薬における医療従事者との協働性のグループは同様に、医療従事者との協働性とし、服薬に関する知識情報の入手と利用における積極性は Ueno (2014)における同グループの項目しか含まれていないものの、2 変数のみの分類であったこと、また、本分類の拡張性を意識してその他と称した。

2.3.6 倫理的事項

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（承認番号 211111-5）を受けた。アンケート調査は Web による匿名形式を用い、事前に説明文書および同意文書を提示し、同意の得られた参加者のみが回答する方式を採用した。

2.4 結果

2.4.1 アンケート調査

スクリーニング調査の後、638 名から回答を得た。回答者の内訳は、男性が 68.8% (n=439)、女性が 31.2% (n=199) であった (表 2-2)。年齢階層別では、20 代が 1.3% (n=8)、30 代が 6.4% (n=41)、40 代が 13.2% (n=84)、50 代が 26.6% (n=170)、60 代が 27.0% (n=172)、70 代が 22.6% (n=144)、80 代以上が 3.0% (n=19) という分布になった (表 2-2)。回答者のうち、サンプル全体の 5%以上を占める主な疾患としては、高血圧が 42.2% (n=269) で最も多く、次いで脂質異常症 (20.1%、n=128)、2 型糖尿病 (13.2%、n=84)、便秘 (8.6%、n=55)、精神・神経系疾患 (8.6%、n=55)、胃炎または胃食道逆流症 (8.2%、n=52)、不眠症 (6.0%、n=38)、心疾患 (5.0%、n=32) が続いた (表 2-3)。薬剤の使用期間に関しては、3 か月以上 6 か月未満が 2.7% (n=17)、6 か月以上 1 年未満が 5.0% (n=32)、1 年以上 3 年未満が 16.3% (n=104)、3 年以上が 76.0% (n=485) と報告された (表 2-4)。その他、薬の用法や服薬状況などアンケート項目の詳細について Appendix に記載した (Appendix2-1~2-7)。

表 2-2. 被験者の年齢、性別 [n (%)]

	女性	男性	合計(%)
20 代	8(1.3%)	0(0%)	8(1.3%)
30 代	24(3.8%)	17(2.7%)	41(6.4%)
40 代	38(6%)	46(7.2%)	84(13.2%)
50 代	59(9.2%)	111(17.4%)	170(26.6%)
60 代	43(6.7%)	129(20.2%)	172(27%)
70 代	27(4.2%)	117(18.3%)	144(22.6%)
80 代以上	0(0%)	19(3%)	19(3%)
合計	199(31.2%)	439(68.8%)	638(100%)

表 2-3. 有している疾病 [n (%)]

疾患	合計(%)
高血圧	269(42.2%)
脂質異常症	128(20.1%)
2 型糖尿病	84(13.2%)
便秘	55(8.6%)
精神神経系疾患	55(8.6%)
胃炎・逆流性食道炎	52(8.2%)
不眠症	38(6.0%)
心疾患	32(5.0%)
アレルギー性疾患（喘息を除く）	27(4.2%)
緑内障	15(2.4%)
喘息・慢性閉塞性肺疾患（COPD）	13(2.0%)
1 型糖尿病	9(1.4%)
リウマチ性疾患	7(1.1%)
腎疾患	3(0.5%)
炎症性腸疾患・潰瘍性大腸炎	1(0.2%)
その他の疾患	119(18.7%)

COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

表 2-4. 薬の服用期間 [n (%)]

服用期間	合計(%)
3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	17(2.7%)
6 ヶ月以上 1 年未満	32(5.0%)
1 年以上 3 年未満	104(16.3%)
3 年以上	485(76.0%)

2.4.2 従来のロジスティック回帰 (Filter method model)

正則化ロジスティック回帰では単変量解析で 25 の変数が選択され、モデルの AUC (Area Under the Curve) は 0.69 であった。単変量解析の結果を表 2-5, 2-6 に、構築したモデルの結果を表 2-7 に示す。また、VIF で多重共線性を確認し、解消する過程を Appendix 2-8, 2-9 に示す。「1 型糖尿病」および「目薬」は、変数の削除とともに有意差が認められなくなる現象が見られた。

単変量解析の結果、炎症性腸疾患・潰瘍性大腸炎と喘息・慢性閉塞性肺疾患 (COPD) においては片方の群における人数が 0 名となる complete separation を起こしていることが判明した (表 2-4)¹²¹。complete separation を起こしている変数を除いた場合のモデルも構築し、Appendix 2-12, 2-13 に提示した。

表 2-5. 単変量解析（二値変数, カイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定）

	飲み忘れあり n=464	飲み忘れなし n=174	p-value
1 型糖尿病	5(2.9%)	4(0.9%)	0.067
2 型糖尿病	24(13.8%)	60(12.9%)	0.774
高血圧	64(36.8%)	205(44.2%)	0.092
脂質異常症	39(22.4%)	89(19.2%)	0.364
心疾患	6(3.4%)	26(5.6%)	0.267
便秘	16(9.2%)	39(8.4%)	0.752
胃炎・逆流性食道炎	13(7.5%)	39(8.4%)	0.701
炎症性腸疾患・潰瘍性大腸炎	1(0.6%)	0(0.0%)	0.273
リウマチ性疾患	1(0.6%)	6(1.3%)	0.680
喘息・慢性閉塞性肺疾患（COPD）	0(0.0%)	13(2.8%)	0.024*
アレルギー性疾患（喘息を除く）	8(4.6%)	19(4.1%)	0.779
緑内障	6(3.4%)	9(1.9%)	0.254
不眠症	14(8.0%)	24(5.2%)	0.172
精神神経系疾患	18(10.3%)	37(8.0%)	0.342
腎疾患	1(0.6%)	2(0.4%)	≥0.99
その他の疾患	31(17.8%)	88(19.0%)	0.820
自分の思いや目標を共有できる	64(36.8%)	232(50.0%)	0.003**
自分のこれまでの治療経過を共有できる	85(48.9%)	246(53.0%)	0.348
自分の質問を気兼ねなくできる	89(51.1%)	255(55.0%)	0.390
必要な情報を探したり、利用したりしている	46(26.4%)	121(26.1%)	0.927
薬を継続するための対処をとっている	42(24.1%)	94(20.3%)	0.287
いつもと違う症状について医療従事者に報告している	32(18.4%)	91(19.6%)	0.728
この中にはない	20(11.5%)	33(7.1%)	0.074
毎日3食食べている	123(70.7%)	365(78.7%)	0.034*
朝食を食べないことがある	40(23.0%)	73(15.7%)	0.033*
昼食を食べないことがある	18(10.3%)	31(6.7%)	0.122
夕食を食べないことがある	6(3.4%)	10(2.2%)	0.395
錠剤・カプセル剤	161(92.5%)	448(96.6%)	0.030*
散剤	26(14.9%)	52(11.2%)	0.200
貼付剤	10(5.7%)	23(5.0%)	0.688
吸入剤	1(0.6%)	16(3.4%)	0.052
塗り薬	14(8.0%)	26(5.6%)	0.257
注射剤	4(2.3%)	10(2.2%)	≥0.99
目薬	22(12.6%)	44(9.5%)	0.243
点鼻薬	8(4.6%)	11(2.4%)	0.141
剤形その他	3(1.7%)	2(0.4%)	0.128
使用していない（朝）	32(18.4%)	48(10.3%)	0.006**
起床時	15(8.6%)	29(6.3%)	0.293
食前・食直前（朝）	31(17.8%)	69(14.9%)	0.362
食後（朝）	113(64.9%)	351(75.6%)	0.007**
使用していない（昼）	121(69.5%)	316(68.1%)	0.728
食前・食直前（昼）	19(10.9%)	36(7.8%)	0.205
食後（昼）	38(21.8%)	122(26.3%)	0.248
使用していない（夕）	48(27.6%)	162(34.9%)	0.079
食前・食直前（夕）	21(12.1%)	50(10.8%)	0.644
食後（夕）	115(66.1%)	277(59.7%)	0.140
性別（女性）	60(34.5%)	139(30.0%)	0.272

*: p<0.05, **: p<0.01.

表 2-6. 単変量解析（連続変数, Wilcoxon の順位和検定）

項目名	p-value
年齢	0.009**
服用期間	0.031*
薬の必要性について納得している	<0.001**
薬がなければ自分は元気でいられないと思う	0.008**
薬を飲みたいと思う	0.308
薬をやめたいと思う	0.001**
薬を飲むことについて不安に思う	<0.001**
薬を減らしてもらいたいと思う	<0.001**
薬の使用は食事、歯磨きのように自分の生活習慣の一部となっている	<0.001**
薬を毎日同じ個数・回数を服用している	<0.001**
薬を毎日同じくらいの時間に使用している	<0.001**
食事を毎日同じくらいの時間に取っている	<0.001**
処方数	0.182
薬の数（朝）	0.016*
薬の数（昼）	0.705
薬の数（夕）	0.618
薬の数（就寝前）	0.068

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

表 2-7. ロジスティック回帰モデルの結果 (filter method model)

	Coefficient [95%CI]	p-value
1 型糖尿病	-1.6655 [-3.177, -0.154]	0.031*
高血圧	0.0517 [-0.402, 0.505]	0.823
喘息・慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	25 [-83700, 83800]	≥0.99
自分の思いや目標を共有できる	0.3802 [-0.041, 0.802]	0.077
毎日 3 食食べている	-0.3829 [-1.253, 0.487]	0.389
朝食を食べないことがある	-0.1426 [-1.08, 0.795]	0.766
錠剤・カプセル剤	0.4889 [-0.446, 1.424]	0.305
吸入剤	-0.6281 [-3.001, 1.745]	0.604
朝に薬を使用していない (用法)	-0.0376 [-0.855, 0.78]	0.928
朝食後 (用法)	-0.0698 [-0.637, 0.497]	0.809
年齢	-0.0009 [-0.019, 0.017]	0.923
夕に薬を使用していない (用法)	0.4053 [-0.06, 0.87]	0.087
服用期間	-0.0486 [-0.341, 0.244]	0.744
薬の必要性について納得している	-0.1422 [-0.498, 0.214]	0.434
薬がなければ自分は元気でいられないと思う	0.014 [-0.238, 0.266]	0.913
薬をやめたいと思う	0.002 [-0.236, 0.24]	0.987
薬を飲むことについて不安に思う	-0.1304 [-0.362, 0.102]	0.271
薬を減らしてもらいたいと思う	-0.3546 [-0.608, -0.101]	0.006**
薬の使用は食事、歯磨きのように自分の生活習慣の一部となっている	0.1441 [-0.144, 0.432]	0.326
薬を毎日同じ個数・回数を服用している。	0.1342 [-0.154, 0.422]	0.361
薬を毎日同じくらいの時間に使用している	0.471 [0.113, 0.828]	0.010*
食事を毎日同じくらいの時間に取っている	0.5143 [0.194, 0.834]	0.002**
薬の数 (朝)	0.1063 [-0.078, 0.291]	0.259
薬の数 (就寝前)	-0.1564 [-0.402, 0.09]	0.213

*: p<0.05, **: p<0.01.

2.4.3 正則化付きロジスティック回帰

正則化ロジスティック回帰では 19 の変数が選択され、AUC は 0.76 であった。結果を表 2-8 に記す。また、VIF で多重共線性を確認し、解消する過程を Appendix 2-10, 2-11 に示す。従来のロジスティック回帰と異なり、有意差が認められなくなる現象は確認されなかった。

表 2-8. 正則化付きロジスティック回帰モデルの結果

	Coefficient [95%CI]	Standard. Error	p-value
1 型糖尿病	-1.973 [-4.6478, 0.8447]	2.0589	0.10
脂質異常症	-0.4205 [-0.9943, 0.0532]	0.2649	0.092
炎症性腸疾患・潰瘍性大腸炎	-12.0342 [-26.4995, -1.1646]	7.6823	0.012*
喘息・慢性閉塞性肺疾患（COPD）	10.0897 [8.1453, 12.3255]	1.1333	<0.001**
自分の思いや目標を共有できる	0.4099 [-0.1096, 0.853]	0.2547	0.152
薬を継続するための対処をとっている	-0.3899 [-0.9594, 0.2318]	0.2922	0.228
錠剤・カプセル剤	0.2955 [-0.7555, 1.4321]	0.5376	0.616
目薬	-0.6208 [-1.3086, 0.0618]	0.3398	0.068
剤形その他	-1.5979 [-13.282, 17.6281]	7.5491	0.892
使用していない（朝）	0.2064 [-0.5805, 1.0894]	0.4216	0.592
使用していない（夕）	0.3823 [-0.1545, 0.8039]	0.2354	0.172
薬を飲むことについて不安に思う	-0.113 [-0.3982, 0.2171]	0.1479	0.44
薬を減らしてもらいたいと思う	-0.4097 [-0.7082, -0.0746]	0.1608	0.012*
薬の使用は食事、歯磨きのように自分の生活習慣の一部となっている	0.0883 [-0.2058, 0.322]	0.1433	0.744
薬を毎日同じ個数・回数を服用している	0.0937 [-0.1313, 0.4191]	0.1464	0.384
薬を毎日同じくらいの時間に使用している	0.4791 [0.0613, 0.7715]	0.1834	0.016*
食事を毎日同じくらいの時間に取っている	0.407 [0.09, 0.7654]	0.1655	0.016*
薬の数（朝）	0.2608 [-0.0269, 0.5514]	0.1456	0.08
薬の数（就寝前）	-0.1059 [-0.3318, 0.1148]	0.1114	0.336

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

2.4.4 LightGBM

LightGBM の AUC は 0.69 であった。算出された Feature importance の結果を図 2-1 に示す。算出された Feature importance の上位 5 変数は、「年齢」(Feature importance=179.1)、「薬を毎日同じくらいの時間に使用している」(Feature importance=148.4)、「食事を毎日同じくらいの時間にとっている」(Feature importance=109.0)、「薬を減らしてもらいたいと思う」(Feature importance=77.48)、および「薬を飲みたいと思う」(Feature importance=70.85)であった。さらに、アドヒアランス関連要因を 4 つのグループに分け、それぞれの変数について Feature importance を算出・平均した結果（表 2-9）では、生活習慣関連項目が 77.92、薬への認識（受容・拒否・期待感）が 52.04、医療従事者との関係性が 20.30、その他が 5.05 であった。

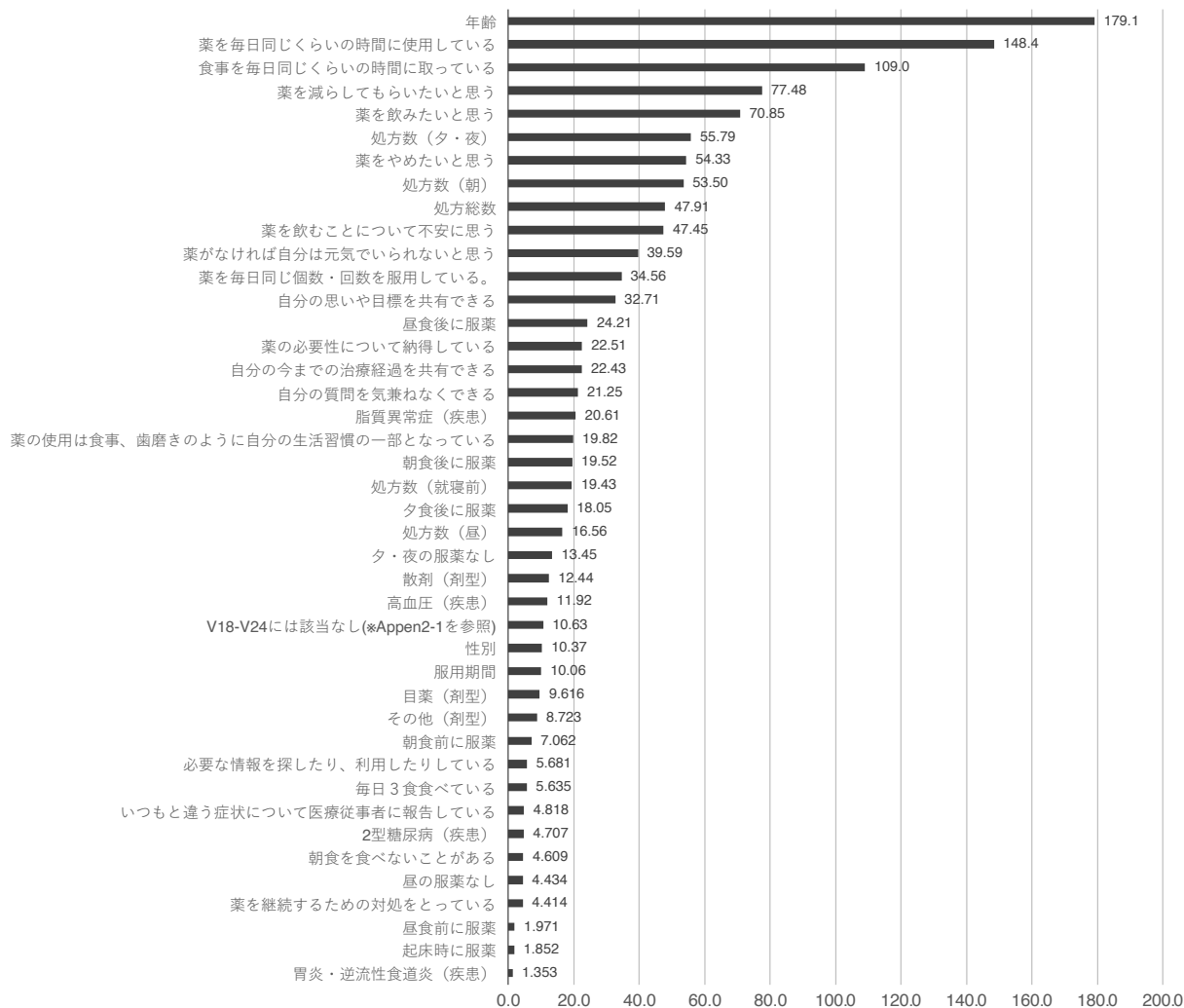


図 2-1. 服薬アドヒアランスの関連要因に対する Feature importance 一覧

表 2-9. 服薬アドヒアランス関連要因の Feature importance 順位とグループごとの平均

服薬アドヒアランス関連要因のグループ		全ての変数の中 の Feature importance 順位	心理的要因の中 の Feature importance 順位	Feature importance	グループ内の Feature importance 平均
生活習慣に 関連する項目	薬を毎日同じくらいの時間に 使用している	2	1	148.4	77.92
	食事を毎日同じくらいの時間 に取っている	3	2	109	
	薬を毎日同じ個数・回数を服 用している	12	8	34.56	
	薬の使用は食事、歯磨きのよ うに自分の生活習慣の一部と なっている	19	13	19.82	
薬・服用に対 する意識 (受容・拒 否・期待感)	薬を減らしてもらいたいと思 う	4	3	77.48	52.04
	薬を飲みたいと思う	5	4	70.85	
	薬をやめたいと思う	7	5	54.33	
	薬を飲むことについて不安に 思う	10	6	47.45	
	薬がなければ自分は元気でい られないと思う	11	7	39.59	
医療従事者と の関係性	薬の必要性について納得して いる	15	10	22.51	20.3
	自分の思いや目標を共有でき る	13	9	32.71	
	自分の今までの治療経過を共 有できる	16	11	22.43	
	自分の質問を気兼ねなくでき る	17	12	21.25	
その他	いつもと違う症状について医 療従事者に報告している	35	15	4.818	5.05
	必要な情報を探したり、利用 したりしている	33	14	5.681	
	薬を継続するための対処をと っている	39	16	4.414	

2.5 考察

2.5.1 Primary Findings

本研究では、インターネットパネルを利用して、日本の一般的な患者集団を対象に、服薬アドヒアランス要因と実際の服薬アドヒアランスに関するアンケート調査を実施し、複数のモデルを用いて要因間の関連を解析した。これまで、服薬アドヒアランスに関する多くの要因が示唆されてきたが、それらの相対的な重要度については十分に示されていなかった。本研究では、Feature importance や表 2-9 などを通じて、服薬アドヒアランス関連要因の相対的重要度を提示した。

回答者を正しく服用できている群とそれ以外に分類し、LightGBM の Feature importance を算出した結果、重要度の高い変数は上位から「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」であった。これらの変数は 2 種類のロジスティック回帰分析で唯一共通して有意差を認めた変数であり、食事および薬の服用する時間の定期性が服薬の継続に対して重要であることを示唆している。

2.5.2 LightGBM による変数の重要度の算出

一部の変数（たとえば年齢）は、ロジスティック回帰では有意差を示さなかったが、LightGBM では上位の重要度を示した。これは、一般化線形モデルが一次式（線形結合）を前提としているため、高次多項式や特別な関数で表されるような非線形関係を捉えにくいという性質によると考えられる。先行研究でも、年齢が上昇するにつれて多くの疾患でアドヒアランスが高まる一方、70 歳を超えると認知機能の低下などの影響でアドヒアランスが低下することが示されており、非線形な年齢依存が複数の疾患で観察されている²⁰。本研究で年齢が上位の Feature importance に位置づけられたことは、年齢を考慮した臨床介入の有効性を裏付けるものである^{122,123}。

表 2-9 では、服薬アドヒアランスの心理的要因に関する項目について Feature importance の順位と値を Group ごとに提示し、Feature importance の平均を計算したものである。Feature importance の平均から、服薬アドヒアランスと関連するアドヒアランスの心理的要因では、1.生活習慣に関連する項目、2.薬・服用に対する意識（受容・拒否・期待感）、3.医療従事者との関係性、4.その他の順に重要である可能性がある。生活習慣に関連する項目の下位 2 変数が上位 2 変数と乖離している要因は明らかではないが、生活習慣に関連する項目のなかでも、食事や服薬の規則性が重要であると考えられる。

2.5.3 正則化モデルの利点/多重共線性と変数の移り変わり

本研究で作成したモデルの AUC を比較すると、通常のロジスティック回帰モデルで 0.69 であり、対して正則化付きロジスティック回帰モデルでは 0.76 と改善していた。また、表 2-7 および表 2-8 において、算出された asthma・COPD の Coefficient と信頼区間を比較すると、正則化項による Coefficient の過大推定抑制が効果を発揮していることが示唆された。加えて、正則化には過学習を抑える効果もあるため、適切な変数選択を行えたことで、精度の向上につながったと考えられる¹²⁴。

変数選択手法としての正則化を考える。正則化モデルでは、多重共線性グループ内における偏相関係数が過小推定されることで、本来関連のある変数が見逃されるリスクがある（有意差が

きにくい)^{125,126}。Appendix 2-8, 2-9, 2-10, 2-11 は正則化によって選択された変数で通常のロジスティック回帰モデルを作成し、さらに VIF を基準に多重共線性を解消するまで変数を削った場合の結果である。有意となる変数が削られると、その他の変数に有意差が生じた。この順番は LightGBM の結果における Feature importance の順番と類似しており、モデルの中で重要である変数に移り変わっていると考えられる。今回の結果においては、「薬を飲むことについて不安に思う」など、ロジスティック回帰分析において多重共線性が解消されることで有意差が認められた変数では、他の変数と似たような影響を及ぼす性質を持っていたため、その関連性が他の変数に隠れていたが、それらの変数がモデルから除外されることで、本来有していた関連性が顕在化したと考えられる。

同様に Filter 法で選択された変数に対しても VIF を基準に変数を削った。正則化モデルとは異なり、多重共線性が解消される過程で、一度有意となった変数が有意となくなると、p 値が変動し、モデルが安定していない。これは、filter 法ではノイズとなる変数を選択してしまっていることに起因しており、交絡など関係性が複雑である変数の選択は、正則化手法を用いた変数選択が有用であると考えられる。

2.5.4 Complete separation の影響の解消

今回、2つのロジスティック回帰モデルに投入された変数のうち、炎症性腸疾患・潰瘍性大腸炎および喘息・慢性閉塞性肺疾患（COPD）の変数については、応答変数の二群に分類された際に、片方の群におけるサンプル数が 0 となった（表 2-5）。これらの2つの変数が投入されてしまったことで、回帰係数および信頼区間が通常見られない数値に計算され、他の変数に影響を与えた可能性がある¹²⁷。そこで、我々はこの2つの変数を除いたモデルを新たに作成した（Appendix 2-12, 2-13）。正則化モデルでは、今回削除した2つの変数のほか、剤形に関する2つの変数（錠剤・カプセル剤、その他の剤形）が選択されなくなった代わりに、2つの変数（吸入剤、薬をやめたいと思う）が新たに選択され、17の変数が残された。大部分となる15の変数は同じ変数であり、統計的に有意である変数に関しても目薬（剤形）が新たに有意となったが、それ以外は同様に生活習慣に関する変数が有意であった。Filter method model では有意差のある変数は変わらなかった。以上の結果から、今回のデータにおいては、Complete separation の影響は限定的であったと結論づけられる。一方で、正則化付きモデルでは回帰係数の過大推定を抑制する効果によって Complete separation を起こしている回帰係数の値の範囲が狭まっていた。このことから、Complete separation が生じているようなデータに対しても正則化を利用することで、モデルの安定性が高められる可能性が示唆された。

2.5.5 用いた手法の比較

本研究では、服薬アドヒアランスに関連する要因を特定するために、ロジスティック回帰、正則化付きロジスティック回帰、LightGBM の3つの異なる解析手法を用いた。これらの手法を比較すると、変数重要度の算出と非線形関係の考慮という点で、LightGBM が最も優れていると考えられる。LightGBM は、簡便に利用可能で、非線形関係を柔軟に表現できるだけでなく、Feature importance を算出することで、各要因が服薬アドヒアランスに与える影響の大きさを定量的に評

価できる。また、本データでは多重共線性が強く生じており、5段階の尺度の回答には分布の歪みが見られた (Appendix 2-6)。一般化線形モデルでは、このような分布の歪みに対して適切なリンク関数や誤差構造を選択する必要があるが、LightGBM のような決定木ベースのアンサンブル手法は、特定の分布を仮定しない非線形モデルであるため、多重共線性や分布の歪みに対して、GLM と比較して予測性能やモデルの安定性への影響が小さいと考えられる。一方で、LightGBM の Feature importance は、あくまでモデル内部での重要度であり、どこまでが意味のある変数であるのかを判定することはできない。また、回帰係数のように、そのままでは応答変数に対する寄与の方向を判別することができない。ロジスティック回帰の場合は各変数の影響をオッズ比として解釈しやすく、統計的な有意差検定も可能である。更に正則化付きロジスティック回帰は、多重共線性の問題を緩和しつつ、変数選択を行うことができる。ただし、正則化ロジスティック回帰であってもモデルの安定性が増すといった利点だけでなく、2.5.3 で述べたような欠点が存在する。このように、3つの手法はそれぞれ異なる特徴を持つため、総合的に LightGBM が優れるものの、実務的には単一の手法の結果のみに依存するのではなく、複数の手法の結果を総合的に比較検討することで、より妥当性の高い結論を導き出すことができると考えた。

2.5.6 研究の限界

今回調査を行った集団は、インターネットパネルに登録している患者集団から募られたものであり、実際の人口動態との乖離によって結果にバイアスが生じている可能性がある¹²⁸。今回の調査において年齢は70代前半を最多とする分布となったが、より詳細には50代後半の人数とほぼ変わらず、50代後半から70代前半あたりを広く頂点とする分布である。また、疾病においては高血圧が4割、高脂血症が2割、2型糖尿病が1割強であった。また、男女比は約7:3 (Male:Female) である。これらと患者の背景を日本における実際の人口動態を比較すると、年齢においては70代までほぼ正比例の関係で服薬を行っている人数は増えている¹²⁹。これは60代を超える場合にはインターネットの利用が障壁となり、今回の解析に反映されていない可能性がある。また、疾病の有病率では、現在の日本において何らかの疾病をもつ人に対する割合が、高血圧では約75%、高脂血症では約60%、糖尿病では16%であり、本調査の手段では高血圧および高脂血症の割合が低くなっていた¹²⁹。今回の解析ではこれらの3つの慢性疾患の割合がそもそも高く、現在はモデルの変数として重要な役割を担っている。サンプル数を増やすなどの試みによって現実の人口動態に近くなる場合、この傾向はより強くなっていくと考えられる。性別では男女比はほぼ2:1であり、男性が女性の約2倍と今回の結果と近い。一方で、性別は服薬アドヒアランスに影響する要因として過去に示唆されているが、今回は重要な要因として抽出されてはいない。このように、今回抽出されていない変数については、母集団の数や偏りが影響している可能性が排除できないため、その変数（例えば性別）が重要ではないということを意味しないことに注意を要する。

2.6 小括

服薬アドヒアランスの維持において最も重要な要因として、食事/服薬時間の定期性が明らかになった。またそれに続く要因として、服薬する薬の数や薬を受容/拒否する気持ちが挙げられた。これらの要因は先行研究においても挙げられているが、本研究では従来用いられなかった機械学習モデルを活用することで、新たに変数の重要度を算出した。

また、アドヒアランス要因を特徴量とする場合、それぞれの性質が似ていることにより、多重共線性が強く生じている可能性を示した。そのため一般化線形モデルを用いて応答変数との関連性を論じる場合には注意が必要であり、多重共線性を解決した場合における関連性の検討や、正則化や決定木など多重共線性の問題を解決できるモデルの検討が必要になると考えられる。

第3章 患者の服薬アドヒアランス情報が付与されたウェアラブルデバイスデータの収集基盤の構築

3.1 背景

WD データの活用には、解析すべきデータの収集およびデータの蓄積を行う基盤となるデータベースが必要である。統計手法、機械学習手法の発展に伴い、医療におけるデータの活用は加速度的に発展しつつある^{130,131}。同時に、データ活用の元となるデータセットそのものの整備も進み、研究利用が可能であるオープンソースのデータも多く公開されている^{132,133}。

WD データにおいても研究利用のために公開されているデータセットは存在し、ヘルスケア分野においては、がん、血圧、メンタルヘルス、睡眠、感情など様々な領域に関連するデータが整備・公開されている¹³⁴⁻¹³⁸。一方で、解析を行い、データから示唆を得るためには WD のデータがどのような意味を持つのかというラベリングや、そのための疾患関連データなどが必要になる。このため、同じ WD を利用した研究であってもその目的によって必要なデータは異なる。今回の研究課題においては、WD を利用した服薬アドヒアランスの客観的指標の開発が目的であるため、WD のデータと服薬アドヒアランス関連のデータが両方必要である。類似のデータセットを公開している研究としては、米国のパーキンソン病患者に対して、WD による身体活動データと服薬状況のデータを記録したデータが存在し、利用目的の申請、利用条件へ同意することで利用可能である^{139,140}。しかし、これらの研究では観察期間が4日と服薬アドヒアランスの観察期間としては不十分である。同様にパーキンソン病患者に対して服薬情報と WD のデータ取得を行っている研究が存在するが、データは公開されておらず、資金提供元である財団によって管理されており、利用に際しての条件は不明である¹⁴¹。さらに、データは Apple Watch Series2 によって取得されており、現在一般に利用されるデバイスと比較すると取得できるデータの種類が少なく、その精度も低い可能性がある。また、パーキンソン病は服薬状況が身体活動に直接的な影響を及ぼし、一般的な身体活動が通常慢性疾患とは大きく異なることが想定されるため、通常身体活動状況指標として服薬状況との関連を観察するという本研究課題の主旨を達成できない可能性がある。

そのため、本研究では服薬アドヒアランス関連の情報と WD のデータに対して取得するデータの項目を検討し、一般の患者を対象として1次情報の収集、蓄積を行うこととした。

3.2 目的

服薬アドヒアランスと WD データの関連性解析を行う上で必要な項目を検討し、データ収集アプリケーションおよびデータベースを作成する。

3.3 方法

3.3.1 研究デザインおよび対象者

本研究は、Apple Watch などの WD と iPhone 上の調査アプリケーションを用いて、被験者の健康情報や生活習慣に関するデータを取得する前向きの観察研究である。同時に、同一アプリケーション上でアドヒアランスの関連項目に対するアンケート調査（無記名自記式）を行い、得られたデータと WD 由来のライフログデータを統合的に収集する。データの収集期間は、研究参加同意日から 30 日間とした。調査期間の設定根拠としては、WD のデータを利用した機械学習モデル構築を行っている先行研究⁵²において、8-10 日間のデータを利用していること、また、服薬アドヒアランスの良し悪しは 80%以上の割合で正しく服薬出来たかどうかを判定することがあり、そのためには応答変数として最低 10 日-2 週間程度のデータが必要であると考えられたこと。その上で、今回の調査では WD の着用規定を設けないことや、十分な性能を持つモデル構築のために必要なデータ量が未知であることなどの理由から、余裕を持って 30 日と設定した。

対象となる被験者は、(1)病院で処方された薬を最低 1 種類以上、3 か月以上継続して服薬していること、(2)iOS 8 以降の iPhone と watchOS 7 以降の Apple Watch を日常的に使用していること、(3)満 18 歳以上であること、(4)App Store から専用の調査アプリをダウンロードし、操作が行えることの 4 つの条件をすべて満たす者とした。

3.3.2 データベースの設計と構築

本研究で収集するデータは、以下の 3 種類に大別される。①WD データ：Apple Watch で計測される各種生体情報および活動量データであり、タイムスタンプとともに時系列データとして記録される。②服薬情報：調査アプリを介して収集する、自己申告に基づく服薬状況（飲み忘れの有無および、もし飲み忘れがあった場合 1 日のどのタイミングだったか）に関するアンケートデータであり、被験者は前日までの服薬情報を任意のタイミングで入力することが可能である。③患者背景情報：調査アプリを介して収集する、年齢、性別、疾患情報、服用している薬の用法や種類などのアンケートデータであり、被験者は研究参加同意後に 1 度のみ入力する。

これらのデータを統合的に管理し、解析に利用するため、Google Cloud Platform (GCP)上にデータベースを設計・構築した。データベース管理には、スケーラビリティ、セキュリティ、可用性等の面から、NoSQL データベースである Firestore を採用した¹⁴²。Firestore は、ドキュメントとコレクションを用いてデータを構造化する NoSQL 型のデータベースであり、ドキュメントは JSON 形式に似たキーと値のペアで構成され、コレクションは複数のドキュメントをグループ化したものである¹⁴³。今回、WD データ、服薬情報、患者背景情報をそれぞれ別のコレクションで管理し、被験者ごとに発行される一意の ID で紐づけた。被験者 ID は、登録時に UUID (Universally Unique Identifier, 36 桁) を用いてランダムな英数字文字列を自動生成した¹⁴⁴。

実際に収集した WD のデータを表 3-1 に示す。また、患者背景情報としては、生年月日 [yyyy/mm/dd]、使用している薬剤について（用法・種類）、アドヒアランスの心理的関連要因に関する質問（5 段階・10 問）、休日/平日と曜日の関係について聴取した（Appendix3-1）。

表 3-1. WD データの収集項目一覧

項目名	HealthKit*における変数名
エクササイズ時間	appleExerciseTime
スタンド時間	appleStandHour
スタンド時間累積	appleStandTime
アクティブエネルギー	activeEnergyBurned
安静時エネルギー	basalEnergyBurned
ウォーキング+ランニングの距離	distanceWalkingRunning
歩数	stepCount
上った階数	flightsClimbed
最大酸素摂取量	vo2Max
歩行非対称性	walkingAsymmetryPercentage
歩行時両足支持時間	walkingDoubleSupportPercentage
歩行速度	walkingSpeed
歩幅	walkingStepLength
マインドフル時間	mindfulness
心拍数	heartRate
心拍変動	heartRateVariabilitySDNN
安静時心拍数	restingHeartRate
歩行時平均心拍数	walkingHeartRateAverage
血中酸素飽和度	oxygenSaturation
睡眠開始時刻	sleepStart
睡眠終了時刻	sleepEnd
睡眠状態	sleepAnalysis
6 分間歩行距離	sixMinuteWalkTestDistance
階段を上る速度	stairAscentSpeed
階段を下る速度	stairDescentSpeed
周囲の音の曝露レベル	environmentalAudioExposure

*HealthKit: Apple 社が提供するフレームワークであり、iPhone や Apple Watch で収集された健康やフィットネスに関するデータを一元的に管理し、ユーザーの許可に基づいてアプリ間で共有することができるプラットフォーム¹⁴⁵。歩数や心拍数など着用者のヘルスケアデータは全て HealthKit から共有される。

3.3.3 調査参加者のリクルーティングおよび研究への参加

本研究では、慶應義塾大学薬学部医薬品情報学講座のウェブサイトにも協力依頼書を掲載するとともに、東京都港区の区立図書館に、施設の管理者を通して本研究のチラシを設置し、調査参加者を募集した。WD のデータを利用した機械学習モデル構築を行っている先行研究で合計の症例数が 16 名であったことから、余裕を含め、本調査のプロトコルにおける予定症例者数は 20 名とした⁵²。

ウェブサイトまたはチラシを閲覧した参加希望者は、App Store から専用の調査アプリをダウンロードし、研究内容およびデータ収集に関する説明文書と同意文書を確認した。説明文書には、研究の目的、方法、期間、研究の対象者（3.3.1 参照）、データ収集項目、データの取り扱い、個人情報保護、研究参加に伴うメリット・デメリット、研究責任者および実施者の連絡先などの情報を明記した。

参加希望者の研究参加に際しては、アプリ内の同意文書に表示されたチェックボックスにチェックを入れ、同意ボタンをタップすることで電磁的な同意の取得とした。チェックボックスは、調査内容への理解や調査対象者への適合（3.3.1 参照）など複数設置され、全てのチェックボックスにチェックが入っていない場合には同意ボタンは反応せず、研究参加へ進むことの出来ない仕様とした。

研究責任者および実施者は、参加希望者がアプリを通じて同意を完了した後に初めて、被験者として登録された情報を確認できるものとした。同意取得前にデータ共有が行われることがないよう、実際に収集を開始するのは同意後とした。調査を完了した被験者に対し、希望する場合には謝礼として 3000 円分の QUO カードが送付された。なお、謝礼の送付を希望する被験者の個人情報（氏名、送付先住所など）は、本研究の解析データとは完全に分離して Google Form で取得し、個人情報管理者のみがアクセス可能な運用体制を敷いた。

3.3.4 被験者参加後のデータ収集のフロー

図 3-1 に本研究におけるデータ収集の全体像を示した。データ収集期間中、調査アプリは、被験者が装着した Apple Watch から、HealthKit フレームワークを介して、許可された健康データ項目を自動的に収集した。なお、HealthKit には、Apple Watch だけでなく、iPhone 本体や他の HealthKit 対応デバイスで計測されたデータも統合されるため、本研究で収集されたデータには、Apple Watch 以外のデバイス(iPhone を含む)からのデータも含まれる。データは、調査アプリがバックグラウンドで起動している場合に限り、ペアリングされている iPhone の HealthKit に保存された後、安全な通信プロトコル (HTTPS) を用いて、Firestore データベースに送信・格納された。調査アプリを介して回答されたアンケートデータも同様であった。Firestore に蓄積されたデータは解析する際など、適宜専用のパソコンにダウンロードされ、研究に利用された。

データ収集の開始に先立ち、開発者を含む 3 名の協力者によって、データ入力、蓄積、および出力のテストを実施し、システムのバリデーションを行った。テストでは、協力者ごとに異なる Apple Watch と iPhone の組み合わせを使用し、想定されるデータ収集期間 (30 日間) をシミュレートした。具体的には、協力者には、調査アプリをインストールした iPhone とペアリングされた Apple Watch を一定期間装着してもらい、日常生活を送ってもらった。その間、調査ア

プリアを通じて、ウェアラブルデバイスデータ（HealthKit データ）およびアプリ経由で入力されたアンケートデータが適切に収集され、Firestore データベースに格納されることを確認した。

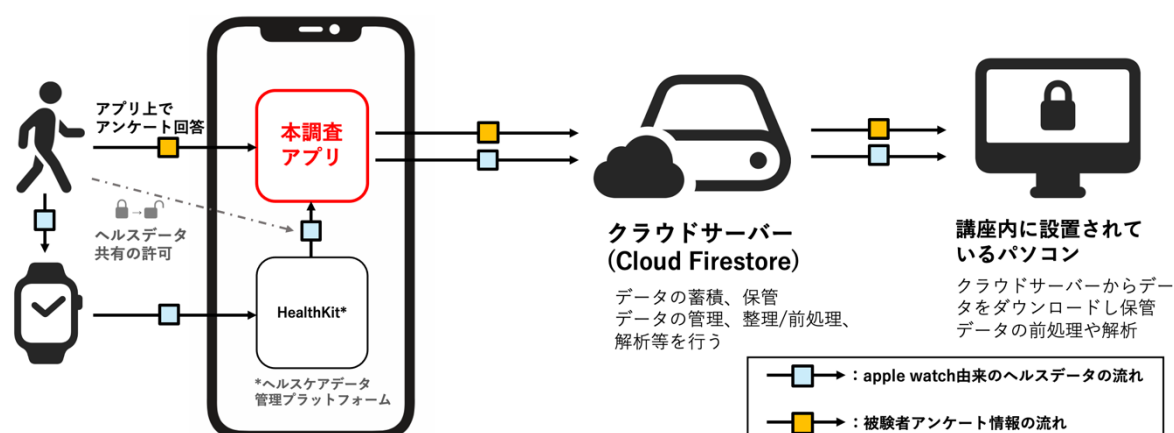


図 3-1. 本研究で構築したデータフローの全体像

3.3.5 データの概要の可視化

収集されたデータの概要を把握するため、WD データの可視化を行った。最初に、WD から取得された時系列データがどの程度記録されているのかについて図示を行った。これにより、十分に記録されていない種類のデータが個別に特定され、後の解析から除外された。

次に、含まれている時系列成分とその周期についての図示を行った。時系列成分の解析では、データを 1 時間単位に集計した後、単純移動平均を用いて加法分解を行った。加法分解とは、時系列データを、トレンド成分、季節成分、残差成分の 3 つの成分に分解する手法である。トレンド成分は、データの長期的な変動傾向を示し、季節成分は、一定の周期で繰り返される変動パターンを示す。残差成分は、トレンド成分と季節成分では説明できない不規則な変動を示す。加法分解後、周期の長さを定量的に評価するため、高速フーリエ変換を利用したスペクトル解析による周期の長さの確認を実施した^{146,147}。スペクトル解析では、各周波数成分の強度を Power として算出し、その周波数を Frequency、対応する周期を Period として算出した。また、各周波数成分が偶然発生したノイズではなく、意味のある信号であるかどうかを評価するために、ブロックブートストラップ法を用いて、各周波数成分の Power が、ランダムに生成したデータから得られるパワーと比較して有意に大きいかどうかを検定し、統計的有意性の有無 (Significant) を確認した¹⁴⁸。

3.3.6 倫理的事項

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（承認番号 23414-1）を受けて実施した。

3.4 結果

3.4.1 構築したアプリケーション及びデータベースの構造（スキーマ）

実際に作成したアプリケーションの画面を図 3-1 に示す。また、構築したデータベースの構造を図 3-2 に示す。まず、各被験者 1 名分のデータを下位に持つ users コレクションを最上位に設置し、各被験者にランダム生成の UUID を付与したドキュメントを作成した。その下位には、データの種類（例:activeEnergyBurned）ごとにサブコレクションを定義し、時系列データであれば、それぞれの日単位のドキュメントを作成し、実際のデータを格納する構造とした。



図 3-1. 本研究で構築しアプリケーション画面（抜粋）。a) 起動画面、b) 初回アンケート画面、c) 同意文書・同意画面、d) 研究説明文書、e) 定期調査画面（服薬状況入力）

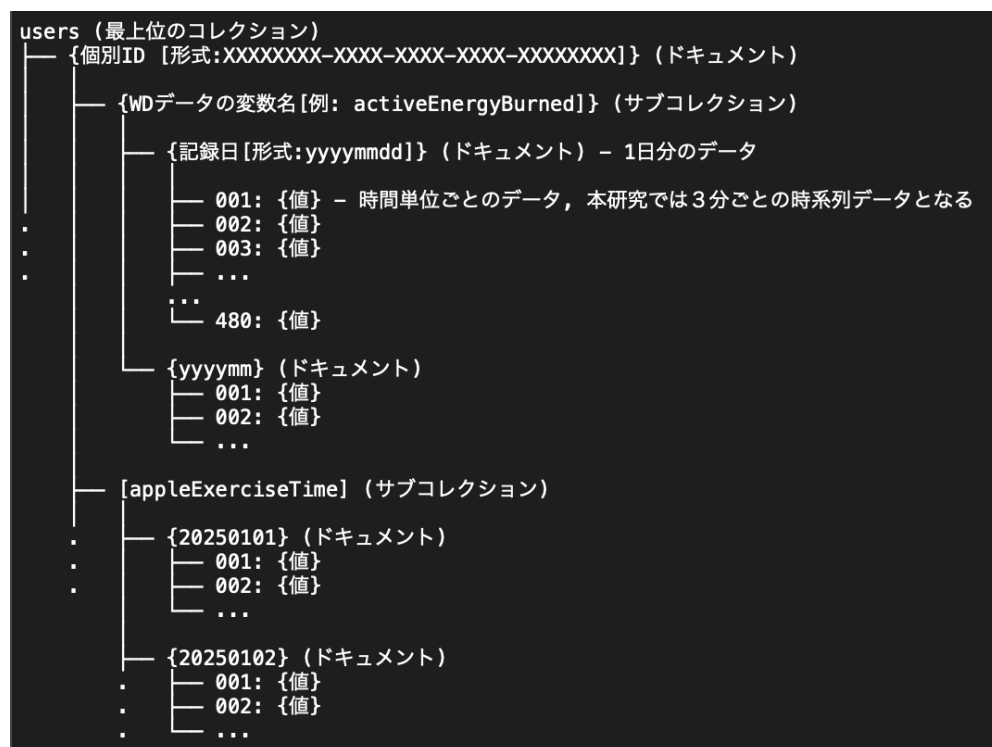


図 3-2. 本研究で構築したデータベースの構造

3.4.2 参加者の完了率と背景

研究に同意し、参加した人が 15 名、そのうち最終的に 8 名の参加者が調査を完了し、脱落者は 7 名であった（完了率：53.3%）。完了した人それぞれの年代および薬の用法、飲み忘れイベントの数について表 3-2 に示す。20 代が 4 名（50%）、40 代が 2 名（25%）、50 代が 1 名（12.5%）、無回答が 1 名（12.5%）であった。完了した人のうち、朝食後/昼食後/夕食後/就寝前以外の用法で薬を使用していると答えた人はいなかった。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。

調査は一律 30 日が想定されていたが、アプリの不具合によって、完了した人の内、2 名は 29 日で完了の処理が行われた。しかし、これらは 30 日と比べ、著しくデータの量が少ない訳では無いため、調査を完了した人として有効なデータとした。

表 3-2. 調査を完了した人の背景

IDs	年代	用法ごとに服用している薬の種類				記録日数のうち、飲み忘れが記録された日数（記録日数）	観察期間中の総服用機会数のうち、飲み忘れが記録された回数（総服用機会数）
		朝食後	昼食後	夕食後	就寝前		
1	20 代	1	0	2	1	24 (30)	32 (90)
2	20 代	0	0	1	0	17 (30)	17 (30)
3	20 代	6	1	9	0	13 (29)	15 (87)
4	20 代	5	0	0	1	4 (30)	4 (60)
5	40 代	1	0	2	0	1 (29)	1 (58)
6	50 代	4	0	3	0	0 (30)	0 (60)
7	回答なし	4	0	3	1	0 (30)	0 (90)
8	50 代	2	0	0	0	0 (30)	0 (30)

3.4.3 データの概要の可視化

WD データの種類が多いため、本節では Active Energy Burned (ID2)を代表例とし、その他のデータについては Appendix3-2, 3-3, 3-4 に記載した。

まず、データの概要だが、本研究では各 WD データを 3 分間隔で収集し、1 日あたり 480 のレコードとしてデータベースに保存している。被験者 1 名につき 30 日分のデータが記録された場合、 $[480] \times [30 \text{ 日}]$ の時系列情報が構築されることになる。データの可視化にあたり、1 レコード(3 分のデータ)を 1 本の緑の棒とし、棒を水平方向に $[00:00-00:02]$, $[00:03-00:05]$,..., $[23:57-23:59]$ となるよう並べ、各一行を 1 日分のデータとした (図 3-3)。観測値が存在する場合は緑色のバーが描画され、欠損値の場合は表示されない。緑色の濃淡はデータの大きさを示し、値が大きいほど濃く表示される。

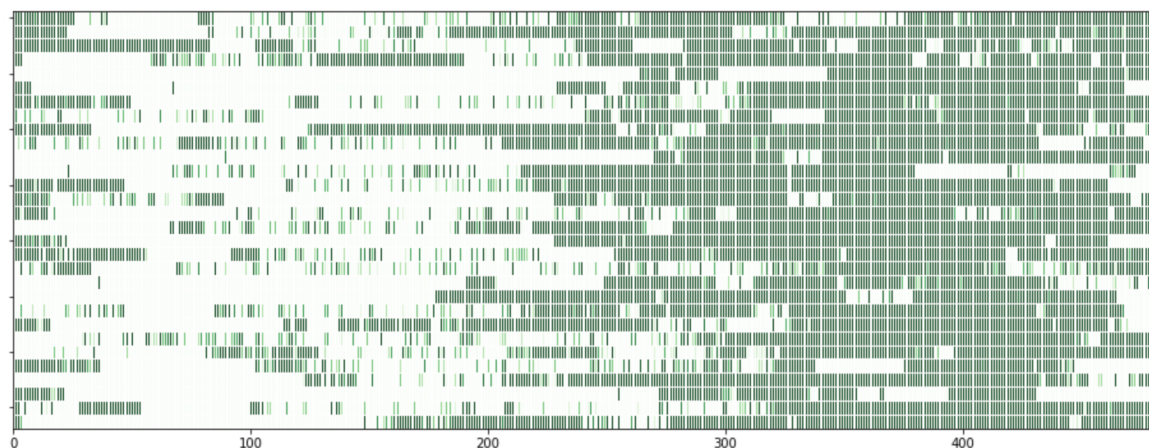


図 3-3. データの記録に関する可視化

縦軸は日、横軸は記録のレコード数を表す。一行には 1 日分のデータが列挙され、各行の左から 1 つの棒が $[00:00-00:02]$, $[00:03-00:05]$, ..., $[23:57-23:59]$ のデータ記録を表す。緑の濃さはデータの大きさを示し、値が 0 の場合には描画されない。

次に、時系列成分を観察するため加法分解を行い、元の観測値・トレンド成分・季節成分・残差成分の4つに分解した（図3-4）。図の各パネルには、上段から順に「元のデータ（Original）」「トレンド成分（Trend）」「季節成分（Seasonal）」「残差（Residual）」を表示している。

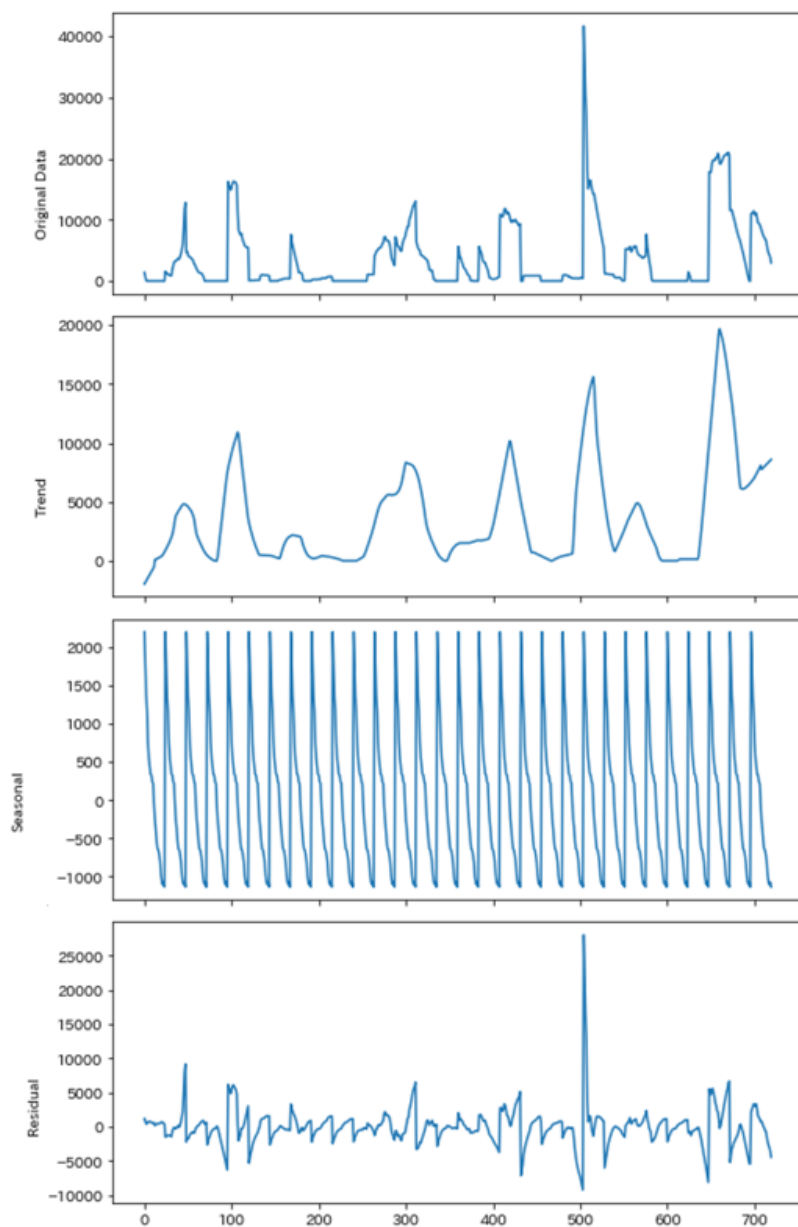


図 3-4. 加法分解による時系列成分の観測

図の横軸はレコード数を表す。本データは1時間単位に区切られており、全レコードとして720レコードとなる（24×30日分）。縦軸は各成分の変動を表す。本データはエネルギー量のデータであり、解析のために任意の定数倍したため、単位は cal×n となる。

データを1時間単位に集計し、スペクトル解析を通して周期成分を定量的に評価した。パワースペクトラムを図3-5に、抽出したFrequency（周波数）とPower（信号の強さ）、Period（周期）、統計的有意性の有無（Significant）の一覧を表3-3に示す。

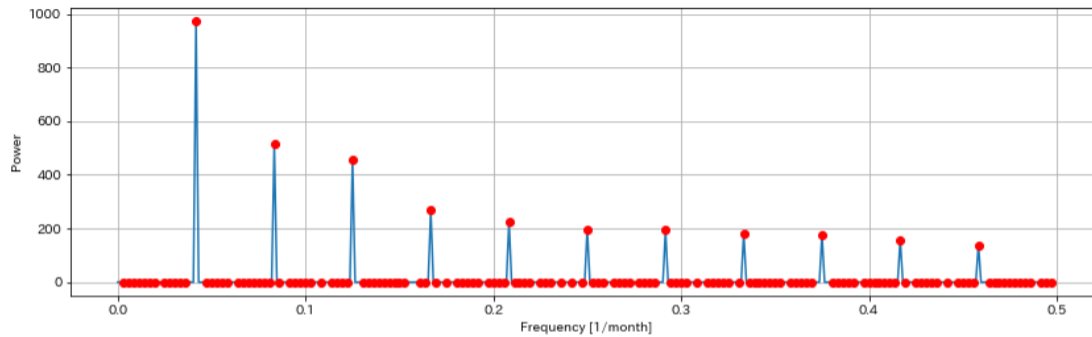


図 3-5. パワースペクトラム

表 3-3. スペクトル解析の結果

Index	Frequency [1/month]	Power	Period [hour]	Significant
12	0.042	973.3	24.0	TRUE
25	0.083	515.2	12.0	TRUE
37	0.125	455.1	8.00	TRUE
49	0.167	267.9	6.00	TRUE
61	0.208	225.7	4.80	TRUE
72	0.250	198.0	4.00	TRUE
84	0.292	193.3	3.43	TRUE
96	0.333	181.4	3.00	TRUE
109	0.375	176.2	2.67	TRUE
122	0.417	156.9	2.40	TRUE

3.5 考察

3.5.1 データ収集基盤の構築と意義

本研究では、iPhone 上の調査アプリケーションと HealthKit フレームワークを利用して、日常的に Apple Watch を着用している被験者から生活習慣に関する時系列データを連続的に取得した。さらに、同一アプリ内で服薬アドヒアランスに関するアンケートも行い、これをクラウド上のデータベースに保存する仕組みを整えた。このような基盤は、WD デバイス由来の客観的データと患者が入力するデータの継続的な収集と、一元的な管理を可能にする。現在、日々蓄積されていたスマートウォッチのデータの多くはユーザー個人の健康管理に限られ、服薬管理には利用されてこなかった。本研究は、こうした未利用のリアルワールドデータ (RWD) を活用し、医療や薬学研究への発展可能性を示す試みといえる。本研究では、従来の研究用アプリケーションで用いられてきた専用デバイスの装着や一定時間の装着といった制約がなく、より自然な生活環境下でのデータ収集を行った点に優位性がある。なお、国内の調査会社によると、日本におけるスマートウォッチの所有率は約 17%、うち Apple Watch のシェアが 60.1%と報告されている^{149,150}。

3.5.2 参加者の特性

今回の前向き調査において、完了率は 53.3%であった。本研究は健康に対する介入効果を目的としていないので一概には比較できないが、先行研究によるとモバイルアプリなどデジタルヘルスにおける患者の離脱率は概ね 25-50% (完了率 75-50%) であり、これと比較すると本研究の完了率は比較的低いと言える¹⁵¹⁻¹⁵⁴。デジタルヘルスにおけるユーザーの関与や定着は治療効果、デジタルヘルスの有効性に関連していることが報告されており、本調査においては、治療効果のない単純なデータ収集であったために、ユーザーの定着となる事由が少なかったことが影響したと考えられる¹⁵⁵⁻¹⁵⁸。飲み忘れの頻度については、半数がイベント発生率 20%以下であり、3/8 名 (ID6, 7, 8) が飲み忘れなしであった。年齢が高い人において飲み忘れが少ない傾向が観察されており、今回の調査において過大な申告がないとはいえないが、先行研究によると疾病によらず 70 代まで、特定の疾病においても概ね 45 から 60 歳までは年齢とともに服薬アドヒアランスが上昇する傾向が報告されており、今回も同様の傾向が見られた可能性がある²⁰。

3.5.3 データの特性と周期性の示唆

収集された時系列データを図 3.4.3 および Appendix 3-2 において、横軸の左端は 00:00 を、中央は正午を、右端は 23:59 のレコードを表し、深夜から朝の時間帯にかけて記録が欠損する傾向が見られた。これは被験者が就寝時に Apple Watch を装着していないか、睡眠時に活動量が減少することで、多くの記録値が 0 とされる時間帯が存在するためと考えられる。深夜から朝の時間帯にかけたデータの欠損は、睡眠や入眠・起床時刻等のデータを正しく取得できていないため、解析時にその影響や限界を考慮する必要がある。

加法分解およびスペクトル解析の結果 (図 3.4.4) から、顕著な長周期は観察されず、24 時間や 12 時間、8 時間といった、1 日または 1 日の[1/整数]倍の周期が強く現れる傾向がスペクトル解析から示唆された。この結果から、今回収集した WD データは行動の周期性を反映しており、生活習慣と関連する解析に対して活用できると考えられる。

3.5.4 本データ収集基盤の応用可能性

本研究で構築したデータ収集基盤は、WD から得られる客観的な生活データと、アプリケーションを通じて収集する主観的データを統合的に管理できる特徴を持つ。このような基盤は、服薬アドヒアランス以外の医学研究にも応用可能である。すなわち、対象疾患や研究目的に応じて患者から収集するアンケート項目（主観的データ）を柔軟に設定することで、主観的データと WD データを統合的に収集・蓄積し、様々な臨床研究への展開が期待される。今回は Apple Watch のみを対象としたが、Apple Watch 以外のデバイスについても、iPhone を利用している場合、内部で変数の名称や形式が自動的に統合されるため、同じアプリケーションを通じて利用可能である。一方で、収集されるデータは WD の種類によって異なる可能性があり、アンドロイドなど iOS 以外のデバイスでは、データ形式に適応する必要がある。ただし、本研究で構築したデータベースは拡張性に優れており、柔軟にデータを格納できるため、他 OS にも対応することが可能である。このような特徴により、本基盤は幅広いデバイスやプラットフォームでの活用が期待できる。

3.5.5 研究の限界

本研究にはいくつかの制約が存在する。第一に、研究対象者が限定されていたことである。本調査の対象者は、継続して服薬をしており、かつ特定のスマートウォッチを日常的に利用している人に限られていた。また、今回は観察期間を 30 日と設定したことで、1 名分のデータであっても少なくないデータ量を収集できたが、一方で 30 日という観察期間の長さが調査の参加および完了の障壁となりえた。実際に完了率は約 50%であった。また、これらの障壁によって対象者が絞られることでサンプリングバイアスが生じ今後の解析に影響する可能性は高い。自発的に WD を利用している群とデータの特徴が異なる可能性があるが、より多量のデータ収集を行うためには、WD を配布してのデータ収集も検討する必要がある。具体的には、地域の医療機関や薬局、特定の疾患を持つ患者会と能動的に連携し、対象となる患者へ直接アプローチすること、更に、臨床研究専門のオンラインプラットフォームや SNS 広告を活用することで、地理的な制約なく、より広範な層へ効率的に研究参加を募ることが可能となる。第二に、データ欠損や装着率のばらつきが解析に影響を与える可能性がある。本研究では着用時間や外すタイミングを被験者に委ねたため、深夜帯や着用していない日のデータ欠損が存在した。データの欠損は、デバイス機種の違いや OS のバージョンの違いによっても起こるが（取得項目の差異）、このような場合、データの欠損の他に精度の差異が生じる可能性も考えられる。第三に、自己報告による聴取データの限界がある。本研究では当初、服薬状況の評価手法としてピルカウントの導入を検討していた。しかし、ピルカウントでは「飲み忘れ」が発生した具体的な日やタイミングを特定することが難しく、服薬アドヒアランスと WD データとの関連を日単位で検討する本研究の目的にはそぐわない可能性があった。そのため、最終的には自己申告方式を採用した。さらに、研究の設計上、すべての記録を被験者本人に依頼する必要があるため、観察期間中に新しい処方挟まれた場合、服薬スケジュールが変わって被験者が混乱し、試験完了の障壁となることも懸念された。また、本研究は参加人数や完了率が不確定であったため、まずは参加や完了のハードルを下げる必要性があったことも自己申告に一本化した要因である。しかしながら、自己申告方式は被験者の記憶へ

の依存や入力漏れなど、報告バイアスのリスクを伴う点も否定できず、今後の研究ではピルカウントや電子的な服薬記録ツール等、客観的指標を補完的に用いる検討が必要となる。

3.6 小括

本研究では、WD として Apple Watch から得られるデータと服薬アドヒアランス情報を統合的に収集・蓄積する基盤を構築し、一般患者を対象とした前向き調査を実施した。これにより、WD による客観的データおよび患者アンケートを継続的に収集可能となる枠組みを示した。WD は、日常生活における客観的データを継続的に収集する強力なツールであり、本研究で示した基盤は、多様な臨床研究に応用できる可能性がある。収集されたデータは、加法分解およびスペクトル解析により、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 日単位の周期性が含まれることが示唆され、これらの WD データを利用することで、個々人の生活の周期性を内包した解析ができる可能性が示された。将来的な服薬アドヒアランスと WD の関連に関する今後の展望として、集団ベースでの服薬リスク予測モデルの開発や、服薬アドヒアランス低下を早期に検出するリアルタイムアラートシステムの構築、他の IoT デバイスとの連携（例：スマートピルボトル、音声対話型 AI）などが挙げられる。これにより、WD を単なるデータ収集ツールに留めず、動的な介入支援システムの一部として活用することが期待される。

一方で、データ欠損、デバイス装着率のばらつきなどの限界も存在する。これらの課題を克服し、より大規模かつ長期間のデータ収集を実現することで、より応用範囲の広いデータベース構築の実現が期待できる。

第4章 ウェアラブルデバイスのデータを利用した個人に対する薬の飲み忘れ検出モデルの構築

4.1 背景

序章で述べた通り、服薬アドヒアランスに関連する要因である患者の生活習慣のうち、行動パターンなどの身体活動に関わる部分は、WD を活用することで、客観的なデータとして収集可能であると考えられる。また、第2章において、服薬アドヒアランスに関連する要因の相対的な重要度について調査を行い、生活習慣の定常性が最も重要な要因の一つである可能性を示した。さらに、第3章では、WD を利用している一般の患者を対象として、WD データと服薬状況（飲み忘れの発生）の情報収集基盤の構築を行った。実際に収集されたデータは、1日単位の行動の周期性が見られた。これらの知見から、行動パターンの中に、生活習慣が大きく影響する服薬アドヒアランスに関する情報が含まれる可能性が高い。

服薬アドヒアランスのアウトカムのなかでも、薬の飲み忘れは薬剤の効果減弱や副作用リスクの増大に繋がるため、臨床上重要な意味を持つ¹⁵⁹。先行研究では、服薬行動の生活習慣への組み込みや生活習慣自体の調整、さらには周囲のサポートが意図しない飲み忘れの改善に大きく影響し、加えて意図的な薬の中断と比較して医療従事者による介入の効果が大きいことが報告されている^{10,25,160}。したがって、薬の飲み忘れは服薬アドヒアランスの管理において重要な位置を占め、更に生活習慣との関連が強いアウトカムである。こうした背景を踏まえると、薬の飲み忘れデータと生活習慣を客観的に捉える WD を利用することで、生活習慣の逸脱と関連する服薬状況の変化を検出できる可能性がある。

4.2 目的

本章では、前向きデータ収集（第3章）によって得られた WD データと薬の飲み忘れデータを利用して、各個人の飲み忘れの発生を検出するモデルを構築する。

4.3 方法

4.3.1 利用したデータ

本章にて利用したデータは第 3 章を通して前向きに収集した WD および服薬情報のデータである。

4.3.2 利用するデータの選別

検出モデル作成のためにはイベント発生数が十分確保され、かつ応答変数の分布が極端に不均衡ではないことが望ましい。そのため、応答変数となる飲み忘れイベントに関して集計を行った。イベント発生割合の算出方法は以下の通りである。

$$\text{飲み忘れイベント発生率} = \frac{\text{飲み忘れイベントが発生した数}}{\text{期間中における服用すべき数}} \dots (1)$$

4.3.3 応答変数の確認と時系列特徴量の作成

モデルの学習に利用されたデータは 1 時間ごとに分割され、その時間における各データの平均/分散/最大値/最小値/中央値/合計が算出された。また、その時点より前の状態がイベントと関連するという想定から、時系列に関連する特徴量として、前 6 時間・12 時間のラグ特徴量(Lag features) および 24 時間のローリング特徴量 (Rolling features) を追加した。さらに、個人ごと、かつ服用のタイミングとして用法ごと (朝/昼/夕および就寝前) にデータを分類し、十分なイベント発生数 (>20%) が確保できている部分に対して、WD データから飲み忘れイベントを検出するモデルを作成した。用法では、イベントの発生する可能性のある時間帯として、朝に対して AM6:00-10:59、昼に対して AM11:00-14:59、夕および就寝前に対して PM18:00-23:59 を割り当てた。例えば、夕のイベントを検出するモデルを構築する場合、1 日のうち PM18:00-23:59 のデータが抽出され、これが 1 時間ごとに分割されることで 1 日に対して 1 時間×6 つのデータが作成される。次に、これに対してイベントが発生した日であれば 1、そうでなければ 0 が応答変数としてラベル付けされた。記録されたデータが 30 日である場合、最終的には 6×30=180 のデータがモデル構築に利用された。

4.3.4 飲み忘れ検出モデルの構築

モデル構築には LightGBM を利用した。今回はデータを 1 時間ごとに分割しており、新たに作成したローリング特徴量は、過去 24 時間分に対して作成される。つまり、隣合う時間に対するそれぞれのローリング特徴量は、1 時間のデータが異なり、残りの 23 時間分は同じデータを利用するため、あまり変化がない可能性がある。そのため、無作為の Cross validation (CV)を行ってしまうと同日の別のローリング特徴量を学習し、それを検出時のテストデータとして利用してしまう可能性がある。これを防ぐために、以下の 2 種類のモデルを構築した。(1)同日のデータを 1 つのグループとして、Group CV を行ったモデル (Group CV model)、(2).ローリング特徴量を変数から除き、Leave-one-out CV (LOOCV)を行なったモデル (Non-rolling feature model)。モデルは F1 スコアを最適化するように構築された。評価指標として F1 score, Accuracy, Recall, Precision を算出した。また、これらのモデルに対して Feature importance を算出した。Feature importance は CV の各 fold に

対して算出され、モデルごとの平均を提示した。

4.3.5 倫理的事項

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（承認番号 23414-1）を受けて実施した（第3章と同一）。

4.4 結果

4.4.1 イベント発生率の集計

第3章で収集したデータのうち、調査を完了させた8名のデータがモデル構築に利用された。これらのデータは、個人ごと、用法（服用のタイミング）ごとに分けられ、15のArmが作成された（表4-1）。これらのarmに対し、イベント発生率が80%未満であったのは4つであった（ID1: 朝/夕, ID2: 夕, ID3: 昼）。これらのイベント発生率は41.4-56.7%と大きい偏りが無く、応答変数として検出モデル構築に利用された。ID4, ID5の人はどちらも夕にわずかなイベントの発生が見られたものの、朝におけるイベント発生率は0%であった。ID6, 7, 8の人はイベントの発生が見られなかった。

表 4-1 飲み忘れイベントの発生回数とイベント発生率

IDs	用法	服用している薬の種類	想定服用回数	イベント発生回数	イベント発生率
ID1	朝（食後）	1	30	17	56.7%
	夕（食後/就寝前）	3	30	15	50.0%
ID2	夕（食後）	1	30	17	56.7%
ID3	朝（食前/食後）	6	29	2	6.9%
	昼（食後）	1	29	12	41.4%
	夕（食後）	9	29	1	3.4%
ID4	朝（食後）	5	30	0	0.0%
	夕（就寝前）	1	30	4	13.3%
ID5	朝（食後）	1	29	0	0.0%
	夕（食後）	2	29	1	3.4%
ID6	朝（食後）	4	30	0	0.0%
	夕（食後）	3	30	0	0.0%
ID7	朝（食後）	4	30	0	0.0%
	夕（食後/就寝前）	4	30	0	0.0%
ID8	朝（食後）	2	30	0	0.0%

4.4.2 検出モデルの構築-モデル性能

Group CV model の結果を表 4-2 に、non-Rolling feature model の結果を表 4-3 に記載した。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、non-Rolling feature model において F1 スコアは 0.667-0.910、Accuracy は 0.800-0.906、Recall は 0.500-0.835 であった。Precision は全てのモデルで 1.0 であった。

表 4-2. Group CV model の結果

IDs	用法	F1 score	Accuracy	Recall	Precision
ID1	朝（食後）	0.902	0.911	0.822	1.0
	夕（食後/就寝前）	0.784	0.807	0.659	1.0
ID2	夕（食後）	0.793	0.806	0.657	1.0
ID3	昼（食後）	0.435	0.711	0.278	1.0

表 4-3.non-Rolling feature model の結果

IDs	用法	F1 score	Accuracy	Recall	Precision
ID1	朝（食後）	0.910	0.906	0.835	1.0
	夕（食後/就寝前）	0.816	0.844	0.689	1.0
ID2	夕（食後）	0.867	0.867	0.765	1.0
ID3	昼（食後）	0.667	0.800	0.500	1.0

4.4.3 検出モデルの構築-Feature importance

ID1 における Group CV model モデルにおける Feature importance を図 4-1 に、non-Rolling feature model の Feature importance を図 4-2 に示した。また、他の ID に関する結果は Appendix4-1 および 4-2 に記載した。

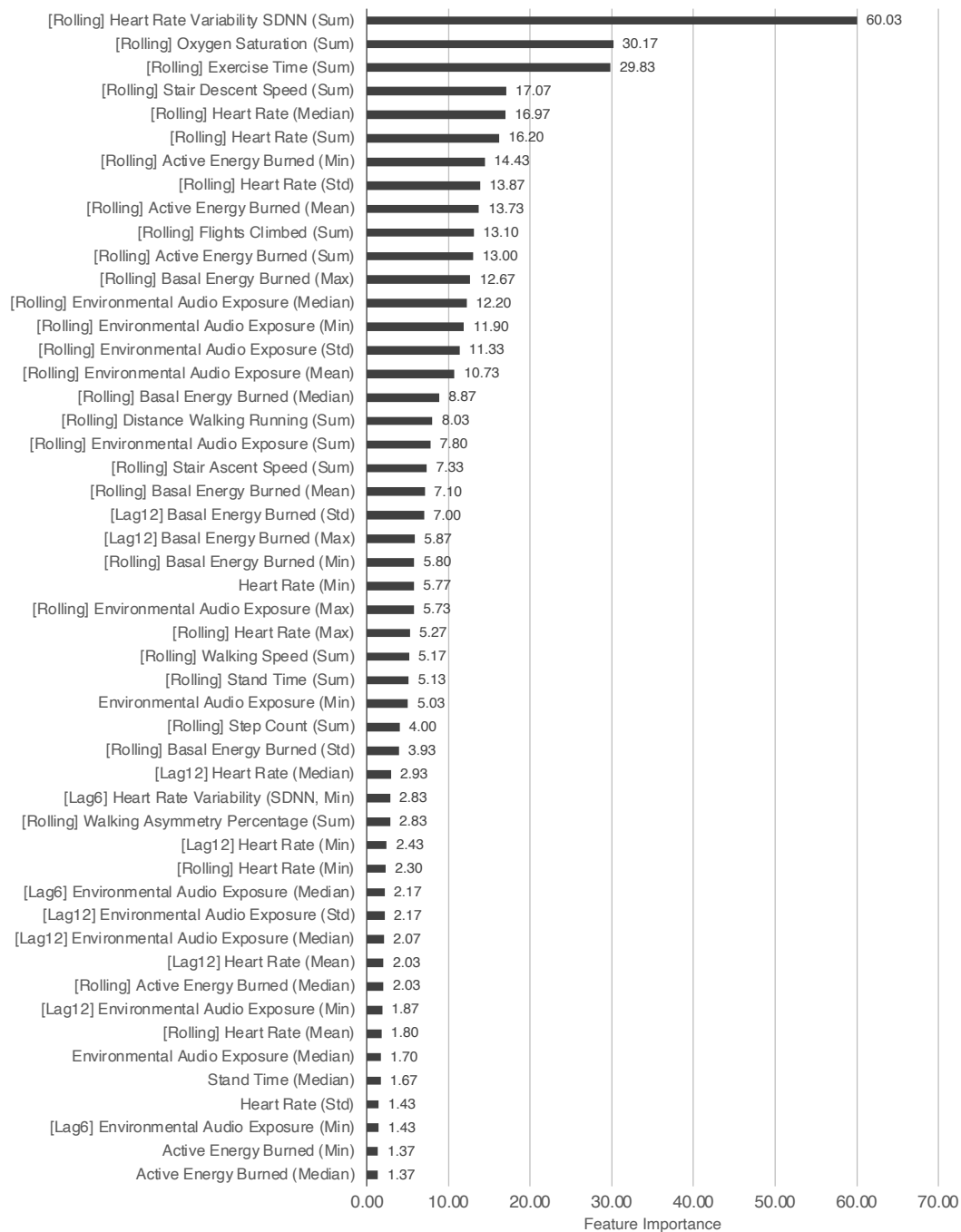


図 4-1. Feature importance (Group CV model, ID1: 朝 (食後))

[Rolling]: rolling 特徴量, SDNN: standard deviation of all normal to normal R-R (NN) intervals, [Lag6]: ラグ特徴量 (Lag = 6 h), [Lag12]: ラグ特徴量 (Lag = 12 h), Std: standard deviation

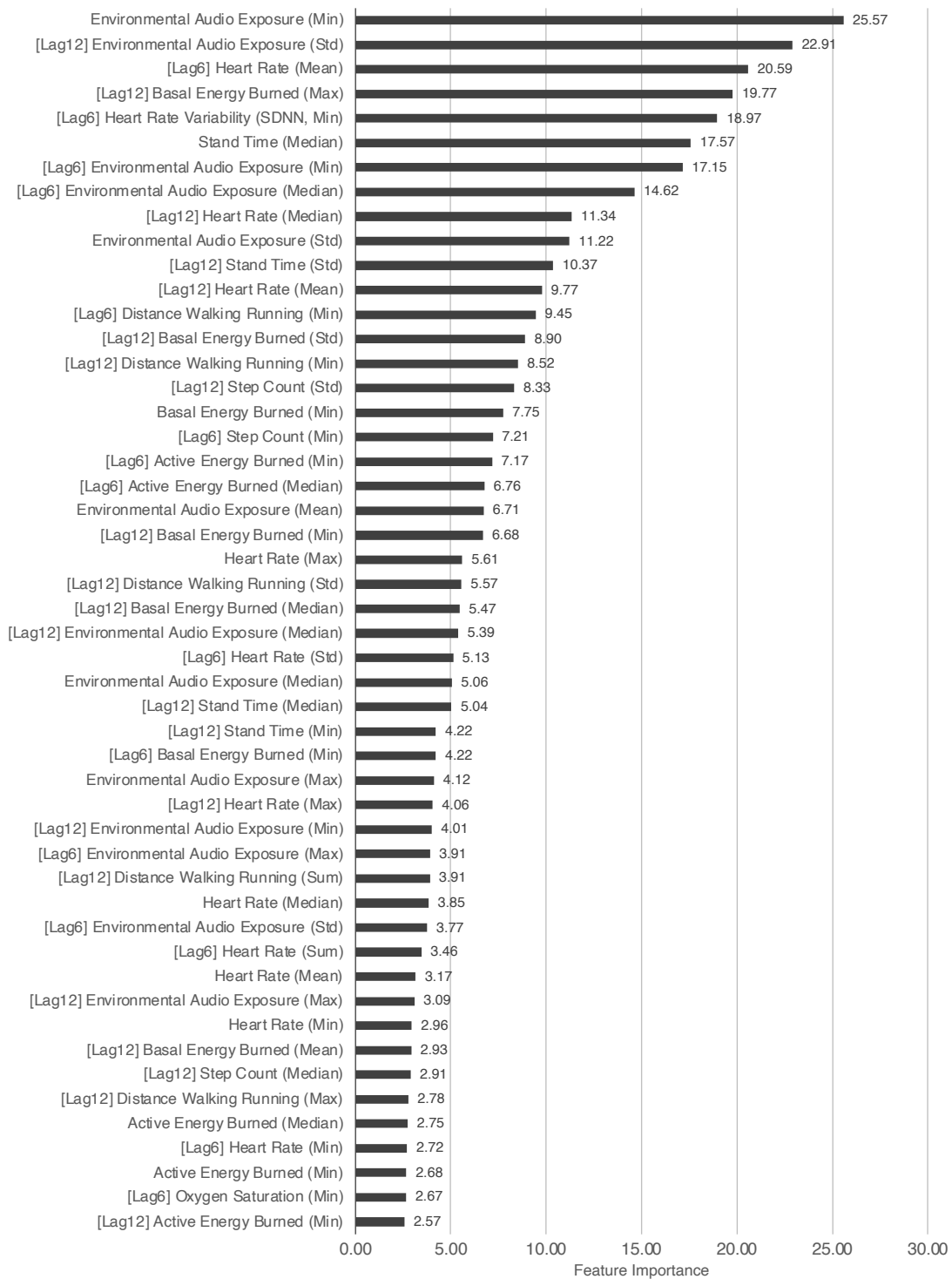


図 4-2. Feature importance (non-Rolling feature model, ID1: 朝 (食後))

[Rolling]: rolling 特徴量, SDNN: standard deviation of all normal to normal R-R (NN) intervals, [Lag6]: ラグ特徴量 (Lag = 6 h), [Lag12]: ラグ特徴量 (Lag = 12 h), Std: standard deviation

4.5 考察

4.5.1 Primary findings

本章では WD データ収集のために前向き観察研究を実施し、そのデータを用いて各個人・用法に対する飲み忘れイベントを応答変数とした 2 種類のモデルを構築した。本モデルはすでに存在する時系列データと飲み忘れの Association（関連性）を利用した特徴の検出である。内部検証の結果、概ね精度の高いモデル構築を達成したが、用法として昼に対するモデルの評価は相対的に低かった。昼に対するモデルを除き、朝または夕に対するモデルに限定した場合、F1 スコアは 0.793-0.902、Accuracy は 0.806-0.911、Recall は 0.657-0.822 であった。Precision は全て 1.0 であり、高い識別性能を有していた。用法による性能の差としては朝>夕>昼であった。また、2 種類のモデルにおいては概ね性能は同等であった。Feature importance においては時系列特徴量が上位となる傾向が見られた。本研究は、一般患者を対象とし、一般的に利用されている WD から得られるアクティビティや心拍等の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。WD によって学習データを収集できた人では、特に朝および夕の時間帯に対して、高い精度で飲み忘れの検出を行うことが可能であった。

4.5.2 昼における性能の低下

昼の性能低下の原因は 2 点考えられる。まず 1 点目は昼の服薬には朝や夕とは異なる要素が大きく影響した可能性である。昼間は、外出や仕事、学校などの活動があり、薬の不所持や仕事・外食による影響が存在する¹⁶⁰⁻¹⁶²。患者の行動パターンが大きく変化しない中で薬を所持していない場合、WD が計測するデータからは十分に捉えることは難しく、検出モデルの精度を低下させる要因となりうる。

2 点目はデータ量の問題である。今回、各用法に対してはイベントが発生すると考えられる別々の時間帯を割り振っており、朝 5 時間、夕 6 時間（就寝前含む）に対して、昼の服薬時間は 4 時間を設定した。昼の服薬に割り当てられた時間が短いため、データの収集量が相対的に少なく、モデルの学習に十分なデータを利用できなかった可能性がある。一方でデータの量の観点から論じる場合、朝より夕のモデルの性能が良くなるべきだが、今回の結果では逆であった。これは、一般的に夕の時間帯においては行動の幅が朝よりも多く、朝よりも検出の難易度が高いのではないかと考えられる^{163,164}。

4.5.3 モデルにおける高 Precision と Recall の低下

本研究における Group CV model と non-Rolling feature model の結果から、いずれのモデルにおいても Precision が非常に高いスコアを記録していた。Precision は、検出された「飲み忘れイベント」のうち、実際にイベントがあったものの割合であり、モデルが飲み忘れイベントを正しく検出する能力が非常に高く、誤検知が少ないことを表している。一方で Recall が比較的低いことに注意が必要である。これは、実際に飲み忘れイベントが発生したにもかかわらず、それをモデルが見逃してしまうことを意味する。昼間や夕の時間帯において検出性能が低くなる傾向が見られ、これは、服薬パターンや生活習慣のばらつきが大きくモデルが十分に学習しきれていないこ

と、さらに、WD によって計測できない、活動自体と関係のない飲み忘れが起きている可能性がある。

今回のモデルは Precision と Recall のバランスを考慮し、F1 スコアを最適化するように構築した。結果として Precision が高く、Recall が低くなっていた。免疫抑制剤や抗凝固薬などアドヒアランスを特に気にすべき状況においては飲み忘れをより重要なものとして飲み忘れの検出を行う必要性が高い。このような薬剤を対象とする場合、Cost-Sensitive Learning など、Recall を重視したモデル構築を行うことを検討すべきである¹⁶⁵。

4.5.4 2つのモデルにおける Feature importance

Group CV model の Feature importance の結果では、ローリング特徴量が上位にランクインしており、特に過去 24 時間以内のデータが飲み忘れ検出において影響力を持っていることが示唆された。同様に non-Rolling feature model では、ラグ特徴量（6 時間並びに 12 時間前）が重要な特徴量として上位に見られた。これら 2 つの時系列特徴量がイベント発生時の他の特徴量より上位にきていることは、飲み忘れ時点そのものよりも、飲み忘れ前の生活状態が重要な要因である可能性を示している。

今回各モデルの Feature importance から明確に共通して抽出された変数は見られていないが、周囲の環境音や心拍数など、継続して記録されている傾向にある変数が上位に利用されている傾向がある。欠損値が少なく、継続して記録可能であるという性質は、上位に列挙されているローリング特徴量も同様であり、このような変数が有用である可能性がある。

本研究で構築した 2 種モデルの性能には大きな差はないが、わずかに Non-Rolling feature modelの方が良好な傾向が見られた。non-Rolling feature model では、Group CV モデルにおいて上位に見られたローリング特徴量を除いたにもかかわらず精度が向上した。Non-Rolling Feature model に投入された変数は 270 であり、180 の目的変数に対して比較的多くの変数が存在した。Group CV model の変数は 360 あり、Non-Rolling Feature model よりも 90 多い変数を投入されたことで、変数が過剰になりモデルの性能低下に影響した可能性がある。

4.5.5 研究の限界

本研究における限界は、まず、被験者数の少なさと観察期間の 30 日という設定により、複数の患者を束ねた共通モデルの検討や、より長期的な服薬アドヒアランスの変動を十分に捉えることが難しかったことである。収集されるデータが多様であることから、個人内モデルを用いる意義は大きいものの、多人数のデータを統合的に学習させた集団に対するモデルの構築は現状では難しい。一般化可能性という観点からは、被験者の年齢層の偏りも考慮する必要がある。今回の研究では若年層の被験者が多く、実際に服薬している割合の多い高齢者の割合が少なかった。以上の点を考慮し、今後十分な精度をもつ集団に対するモデルを構築する場合、大規模のデータ収集が必要になると考えられる。実際の実施においては、まず、発症頻度の多い疾患に対象を限定して前向き調査（データ収集）を行い、特定の疾病に対する集団モデルを構築する。次に、複数の調査が完了した後にデータを統合し、疾病を特定しない集団モデルの構築を行うといった手順が考えられる。

次に、学習データの限界が挙げられる。データ収集期間は1ヶ月あり、時系列データとしては1変数あたり10000を超えるデータの取得が可能であったため、現状WDから収集されるデータとしては十分であると考えられる。一方でそもそもWDによって測定できる変数は限られている。例えば薬の所持忘れや外的な環境要因（例：外食や仕事の都合による服薬の中断）を今回取得したWDのデータから推定することは困難であると考えられる。WD以外の変数を測定する手段を検討することはできるが、これは患者負担とのトレードオフであることが多く、実用性の妨げとなることに留意が必要である^{166,167}。実際に、患者負担の観点から今回の研究では収集しなかったが、収集を検討した項目として薬剤の種類、適応、レジメンの複雑さ、副作用歴といった要素が挙げられる。これらは服薬アドヒアランスに影響を与えることが知られており、これらを収集し、モデルに組み込むことで、より性能の高いモデル構築が出来る可能性がある。また、今回は一定の時間単位でデータが集約されるため、単純な欠損値補完を利用したが、この手法は、特に心拍数のような生理学的指標においてゼロが意味のある値ではないことや、非装着期間が服薬行動と体系的に関連している場合にバイアスを導入する可能性があるという限界がある。今後のモデル開発においては、平均値補完や内挿といったより高度な補完手法の導入を検討する必要がある。

今回のモデル構築では外部検証および人物をまたいだモデルの検証は行っていない。これは、人によって取得されるデータに特色があり、どのデータが重要かにばらつきがあると考えられるからである。特殊な例として、ハードウェアのバージョンが異なることで、そもそも取得できるデータの種類の違いが出てしまうことがあった。また、アドヒアランスをモニタリングするようなモデルでは長期の運用が見通されるが、その場合同一人物であっても患者の生活習慣が徐々に変化し、当初の学習データでは対応できなくなる可能性がある^{168,169}。今後、個人内における外部検証を通し、実世界での応用可能性を詳細に検討していく必要がある。

最後に、本章で構築したモデルは、ウェアラブルデバイスから得られた時系列特徴量と、同時帯における飲み忘れのAssociation（関連性）を評価するものであり、因果関係やデータの範囲を超える将来の時点のイベント予測ではない（あくまで存在するデータを利用した特徴の検出である）。時系列特徴量（ラグ特徴量、ローリング特徴量）をモデルに組み込むことで、過去の生活習慣や身体活動のパターンが、その時点の飲み忘れ発生に影響を与える可能性を考慮しているが、これらは同一期間内のデータを用いた分析結果であり、時間的な前後関係から因果関係を推論できるものではないことに注意が必要である。

4.6 小括

本研究では、WD のデータを用いて個人ごとおよび用法ごとの飲み忘れの発生を検出する 2 種類のモデル（Group CV model および non-Rolling feature model）を構築し、朝と夕における時間帯において高い検出性能を示した。全体として、これらのモデルは高い Precision を示し、飲み忘れイベントの誤検出が少ないことが確認された。一方で、昼の服薬時間帯では検出精度に課題が残った。これは、薬の不所持など WD によって測定できない要素が関連していると考えられる。

また、Feature importance の解析から、飲み忘れを検出する上で、直近数時間以内の生活状態や身体の変化が重要な要素であることが示唆された。これは、服薬の時点だけでなく、生活の流れが服薬状況に深く関わっている証拠になりうる。

今後は、より多くの人のデータを収集し、外部検証を行うことで、今回の結果を一般化し、より強固なものにする必要がある。また、Recall を重視したモデル構築や外部検証を行うことで、実世界での応用可能性を検証し、患者の服薬アドヒアランス低下のモニタリングに貢献できるシステムの実現が期待される。

総括

本博士論文では、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の評価と管理の改善を目指し、WD 由来の客観的データを用いた新たな評価方法の可能性を探った。

第 1 章では、服薬アドヒアランスと WD の関連研究に関するスコーピングレビューを実施し、本分野の現状と課題を包括的に整理した。その結果、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おり、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。第 2 章では、アドヒアランス関連要因の相対的な重要度を算出した。我々の知る限り、服薬アドヒアランスの各関連要因に対して、機械学習手法を利用することで相対的な重要度を提示したのは本研究が初めてである¹⁷⁰。各要因をグループごとに分けた場合の重要度比較では、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)と続いており、個別の重要度の結果と合わせて、服薬アドヒアランス低下に際して各関連要因の優先順位を判断するための材料となる情報を提示出来た。また、第 2 章の結果は日常生活の行動パターンを客観的に記録できる WD データの活用可能性を支持するものであると考えられる。第 3 章では、第 4 章の研究に必要なデータ収集基盤の構築のため、実際に WD の時系列データと自己申告による服薬情報を一元的に収集・管理するためのデータベースを構築し、実際に前向き調査を行った。データ収集基盤を構築したことで、必要な一次情報収集から解析までを一貫して実施することが出来た。加法分解やスペクトル解析から、WD データには日内変動や生活リズムを反映する特徴が存在することが確かめられ、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と考える。第 4 章では、第 3 章で得られた WD データと服薬情報を用い、飲み忘れを検出するモデルを構築した。朝や夕の時間帯に対するモデルの性能は概ね高く (F1 スコア: 0.793-0.902, Accuracy: 0.806-0.911, Recall: 0.657-0.822, Precision: 1.0)、WD のデータを利用した薬の飲み忘れ検出の可能性を示した。また、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、服薬忘れの予測には直近 24 時間以内の生活状態が重要な要素となることが示唆された。類似の先行研究として、パーキンソン病における体の動きに影響のある服薬に対して、直接的な動きを表す WD の加速度データを利用した機械学習モデルを構築することで、患者の服薬状態を検出する研究が存在する⁷⁴。それに対し、本研究では、一般的に利用されるアクティビティ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。本研究結果は、WD から得られる生活状態のデータを用いることで、薬の飲み忘れを高い精度で検出できることを実証した。この成果は、服薬アドヒアランスの評価において、従来の自己申告による方法を補完する客観的な指標の一つとして、WD データの活用可能性を示すものである。今回作成したモデルは外部検証を行っていないため、その汎化性能や他集団への適用可能性を厳密に議論することはできない。しかし一方で、本研究のデータセット内においては、クロスバリデーションを実施するなどモデル構築の過程で過剰適合を抑える工夫を施しており、同一環境下では概ね安定した性能を示した。特に、ローリング特徴量やラグ特徴量を導入する際にはデータリークを防ぐための Group CV を用いるなど、時系列データ特有のリスクを考慮した設計を行っていることから、少なくとも本研究に参加した被験者や同様の条件下においては、比較的高い再現性が期待できると考えられる。

本研究で示した WD を利用した薬の飲み忘れ検出モデルは、大きく二つの方向性で活用が期待される。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提供手段としての運用である。患者個人に対するモデルの学習が完了し、構築したモデルを来局間における WD データに対して適用することで、薬剤師は来局時に前回の来局から今までの服薬忘れを推定値として即時に参照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。服薬タイミングに差し掛かり一定の時間が経過した段階で、その時点の WD データを元に飲み忘れの検出モデルを稼働し、飲み忘れのリスクが高い場合に通知を送る仕組みが考えられる。

近年、服薬アドヒアランスの向上を目的とした人工知能（AI）の活用が急速に進展しており、本論文執筆の期間においても、単なる服薬リマインダーに留まらず、患者の過去の服薬状況や臨床データから将来のノンアドヒアランスを予測するモデル、対話型エージェントによる個別化された動機付け支援など、多岐にわたるアプローチで実用化が検討されている。このような AI の利用は、従来の手法と比較してアドヒアランスを 6.7%から 32.7%改善したという報告もあり、その有効性への期待が高まっている¹⁷⁾。しかし、当該のレビューにおいても言及されている通り、AI やアプリケーションの応用範囲が広く、複数の研究を同じ手法の結果として統合する事ができないため、エビデンスとしては依然として弱い。今後 AI など様々なデジタル技術による介入のエビデンスが蓄積した際に、効果の蓋然性が高い手法・要因を明らかにすることが求められる。

本研究では、第 4 章で議論したように、WD データを用いて飲み忘れを検出するモデルを構築したが、このモデルは既存のデータから飲み忘れイベントとの関連性を分析するものであり、将来の服薬アドヒアランスを予測するものではない。本来、より実用的なアドヒアランス管理のためには、将来的な飲み忘れリスクを事前に予測し、適切な介入を可能にするシステムの構築が望まれる。しかし、このような予測モデルの開発には、生活習慣の個人差や日常の変動要因を考慮する必要がある、外部検証を含む多くの課題が存在する。本研究で得られた知見として、WD データには 1 日単位の周期性が確認されており、この周期性を利用すれば、例えば次の 12 時間の服薬イベントの有無をある程度の精度で予測できる可能性がある。しかし、それ以上の時間スケールでの予測となると、生活習慣の変動や予期せぬイベントの影響が大きくなり、予測精度が低下することが予想される。このような長期的な予測に対しては、系列データ解析のセットを数日単位とした上で、リカレントニューラルネットワーク（RNN）や Transformer などの深層学習モデルの適用が考えられる。予測モデルの構築に際しては、重要なデータを特定し、モデルの性能発揮のために適切に加工する特徴量選択や特徴量エンジニアリングが重要な要素を占める。長期的な予測に対する特徴量エンジニアリングとしては、より長期間の特徴を反映した変数の追加が想定できる。本研究では、第 3 章において一貫した長期のトレンドが確認できなかったため、データを 1 日単位で区切り、データリークの防止も考慮して 24 時間を超える中期～長期の特徴量は作成しなかった。しかし、より長期のデータが確保でき、中長期的な特徴を学習できるモデルを利用できる場合、3 日または 1 週間単位の自己相関係数やイベント発生数など、中期間の特徴量を導入する余地があると考えられる。将来に対する予測は容易ではないものの、生活習慣が安定している人であればある程度の中期的なトレンドが存在する可能性があり、このトレンドを捉えることで「予測」モデルの構築が期待できると考えられる。

一方で、前段で述べた発展的な運用を行う場合には、WD 機種や OS の差異を含むデータ標準化、プライバシー保護とセキュリティ対策、さらには患者や医療従事者への操作教育などを十分に検討する必要がある。また、本研究で構築したモデルの性能をさらに向上させるためには、より多様な患者層からの大規模なデータ収集や、長期間のフォローアップ調査が不可欠である。これらの課題に取り組み、十分な学習データの質と量を確保することは、本モデルの利活用に向けた次なる課題と考えられる。

本研究は、多次元的な服薬アドヒアランスの概念に対し、第 2 章と第 3・4 章においてそれぞれ異なる側面に焦点を当てている。第 2 章では、振り返り式の自記式アンケート調査を通じて、患者の自己認識に基づく服薬状況と服薬に対する心理的要因を調査した。これは、飲み忘れの発生する人が今回調査した項目の範囲内で特に相対的に強く相関が見られる要因は何かを調査した試みであるが、逆に今回言及されていない項目が服薬アドヒアランスに対して影響を与えないという解釈はできない。更に、飲み忘れの発生頻度をアウトカムに組み込んでいないため、アドヒアランスの程度に対する議論はできない。また、このようなアンケート調査において、服薬アドヒアランスにおける心理的要因の聴取項目の選択は難しい課題であり、本研究においては先行研究を参考にしたものの、有効性の実感など患者が抱く服薬に関連する意識について網羅されていない項目が存在する。一方で心理的要因を聴取することで患者の内面的な側面を直接捉え、介入策の検討に有用である強みを持つ。第 3・4 章では、WD から得られる客観的な時系列データとアプリを用いた飲み忘れの記録を組み合わせることで、飲み忘れの有無を客観的データから検出することを目指した。飲み忘れのデータは 2 章と同じく自己申告であるため、回答の正確さ保証といった自己申告に起因する課題は依然として存在するが、当該の章では 30 日にわたる調査期間に対して、随時服薬状況を回答してもらうことでいつ飲み忘れが発生したのかを聴取した点に違いがある。また、第 3・4 章では説明変数として WD による客観的データを利用しているため自己申告に起因する課題が排除されている一方で、心理的要因や薬の不所持など WD では捉えきれない要因や、データ欠損の可能性といった限界が存在する。

本研究では、①心理・意識面に焦点を当てた横断的アンケート解析（第 2 章）と②行動面に焦点を当てた時系列データ解析（第 3・4 章）を並列に実施している。両者とも服薬アドヒアランスの実施に対する多面的理解を試みているため、これら異なる性質を持つデータと解析結果は、服薬アドヒアランスの複雑な側面を多角的に捉える上で互いに補完し合う関係にあると考えられる。第 2 章で示唆された食事・生活時間の定期性の重要性は、第 3 章で WD データに日内変動や周期性が確認されたこと、さらに第 4 章で WD の時系列データが飲み忘れ検出に有用であったことを考慮すると、薬の飲み忘れに対して、WD で取得可能な変数である人々の行動パターンが一定の影響を与えていると示唆される。また、服薬アドヒアランスの評価手法の観点としては、従来の自己申告に依存した評価方法について WD を利用した客観的データで補完することが可能であると考えた。

結語

本研究では、服薬アドヒアランスに着目し、WD を用いた新たな評価手法の開発を目指した。その実現のために、服薬アドヒアランス関連要因の相対的重要度を解明し、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を経て、機械学習を用いた飲み忘れの検出モデルの構築を行った。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。本研究の成果は、WD を活用したより客観的かつ個別化された服薬支援の実現に繋がる基礎となりうる。

Appendix

1-1. PRISMA-ScR

Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	第 1 章タイトルに記載
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	N/A（出版済みの原著論文に記載）
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	項目 1.1
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	項目 1.1
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	N/A
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	項目 1.3.3 図 1-1
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with	項目 1.3.1 図 1-1

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
		authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	Appendix1-3
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	項目 1.3.3, 図 1-1
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	N/A (出版済みの原著論文に記載)
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	N/A
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	N/A
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	項目 1.3.3
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	図 1-1
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	表 1-1, 項目 1.4
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	N/A
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	表 1-1, 項目 1.4

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	項目 1.4
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	項目 1.5.1
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	項目 1.5.2
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	項目 1.6
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	N/A（出版済みの原著論文に記載）

JBİ = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBİ guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169:467–473. doi: [10.7326/M18-0850](https://doi.org/10.7326/M18-0850).

1-2. 各 Mesh Term の構造(PubMed)

1-2-1. Mesh term の構造 (Patient Compliance)



1-2-2. Mesh term の構造 (wearable electronic devices)



1-3. 検索手順

1-3-1. MEDLINE (PubMed)

Search number	Query	Results	備考
#1	Wearable Electronic Devices	21,686	[MeSH Term/All Field]
#2	wearable devices	27,536	[All Field]
#3	"wearable device*"	6,422	[All Field]
#4	"smart wearable*"	490	[All Field]
#5	"smart watch"	132	[All Field]
#6	fitbit	1,400	[All Field]
#7	"apple watch"	304	[All Field]
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	29,507	WD 関連のワード
#9	Patient Compliance	124,593	[MeSH Term/All Field]
#10	medication compliance	54,347	[All Field]
#11	#9 OR #10	142,189	服薬アドヒアランス関連のワード
#12	2010/01/01:2022/09/30[Date - Publication]	14,838,226	日付指定
#13	#8 AND #11 AND #12	336	
#14	review[Publication Type]	3,197,759	Document Type 指定
#15	systematic review[Publication Type]	235,027	Document Type 指定
#16	#13 NOT (#14 OR #15)	285	レビューを除外した最終結果

1-3-2. Web of Science (Web of Science Core Collection)

Search number	Query	Results	備考
#1	ALL=(wearable devices)	44044	
#2	ALL=(Wearable Electronic Devices)	17057	
#3	ALL=("wearable device*")	18115	
#4	ALL=("smart wearable*")	1778	
#5	ALL=("smart watch")	580	
#6	ALL=(fitbit)	1582	
#7	ALL=("apple watch")	410	
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	46475	WD 関連のワード
#9	ALL=(Patient Compliance)	74452	
#10	ALL=(medication compliance)	14131	
#11	#9 OR #10	76874	服薬アドヒアランス関連のワード
#12	#11 AND #8	199	
#13	#12 AND タイムスパン: 2010-01-01 to 2022-09-30	160	日付指定
#14	#13 NOT DT=(Review OR Editorial Material)	141	Document Type 指定

1-3-3. ProQuest Dialog (Embase)

Search number	Query	Results
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("wearable computer") or "Wearable Electronic Devices"	9923
S2	EMB.EXACT.EXPLODE("wearable device") OR "wearable devices"	16861
S3	wearable device*	7731
S4	smart wearable*	507
S5	smart watch	933
S6	fitbit or fitbits	2329
S7	EMB.EXACT.EXPLODE("apple watch") or "apple watch"	540
S8	S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	20695
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("patient compliance") OR "Patient Compliance"	206603
S10	EMB.EXACT.EXPLODE("medication compliance") OR "medication compliance"	50778
S11	S10 OR S9	207108
S12	pd(20100101-20220930)	19681172
S13	S12 AND S11 AND S8	435
S14	dtype(review)	3201852
S15	EMB.EXACT.EXPLODE("systematic review")	463645
S16	S13 not (S14 or S15)	350

2-1. 使用している薬の剤形について

薬の剤形	n= , (%)
錠剤・カプセル剤	609(95.5%)
散剤	78(12.2%)
貼付剤	33(5.2%)
吸入剤	17(2.7%)
塗り薬	40(6.3%)
注射剤	14(2.2%)
目薬	66(10.3%)
点鼻薬	19(3.0%)
その他	5(0.8%)

2-2. 使用している薬の種類について

使用している 薬の種類	n= , (%)
1 種類	152(23.8%)
2 種類	145(22.7%)
3 種類	114(17.9%)
4-5 種類	127(19.9%)
6-8 種類	75(11.8%)
9 種類以上	25(3.9%)

2-3. 薬の用法について

用法	n= , (%)
朝	
起床時	44(6.9%)
食後	464(72.7%)
食前・食直前	100(15.7%)
昼	
食後	160(25.1%)
食前・食直前	55(8.6%)
夜	
食後	321(50.3%)
食前・食直前	71(11.1%)
就寝前	152(23.8%)

2-4. 使用している薬の種類について

朝の薬	n= , (%)
1 種類	169(26.5%)
2 種類	145(22.7%)
3 種類	97(15.2%)
4-5 種類	94(14.7%)
6-8 種類	44(6.9%)
9 種類以上	9(1.4%)
昼の薬	
1 種類	118(18.5%)
2 種類	42(6.6%)
3 種類	23(3.6%)
4-5 種類	13(2.0%)
6-8 種類	4(0.6%)
9 種類以上	1(0.2%)
夕の薬	
1 種類	157(24.6%)
2 種類	120(18.8%)
3 種類	70(11.0%)
4-5 種類	54(8.5%)
6-8 種類	22(3.4%)
9 種類以上	5(0.8%)
就寝前	
1 種類	94(14.7%)
2 種類	34(5.3%)
3 種類	10(1.6%)
4 種類以上	14(2.2%)

2-5. アドヒアランス関連要因について (yes/no questionnaires)

アドヒアランス関連要因 (Yes/No)		
	Yes	No
自分の思いや目標を共有できる	296(46.4%)	342(53.6%)
自分の今までの治療経過を共有できる	331(51.9%)	307(48.1%)
自分の質問を気兼ねなくできる	344(53.9%)	294(46.1%)
必要な情報を探したり、利用したりしている	167(26.2%)	471(73.8%)
薬を継続するための対処をとっている	136(21.3%)	502(78.7%)
いつもと違う症状について医療従事者に報告している	123(19.3%)	515(80.7%)

2-6. アドヒアランス関連要因について (Likert-scale questionnaires)

アドヒアランス関連要因 (5段階)					
	1(そう思う)	2(ややそう思う)	3(どちらとも言えない)	4(ややそう思わない)	5(そう思わない)
薬の必要性について納得している	269(42.2%)	304(47.6%)	57(8.9%)	6(0.9%)	2(0.3%)
薬がなければ自分は元気でいられないと思う	125(19.6%)	224(35.1%)	196(30.7%)	84(13.2%)	9(1.4%)
薬を飲みたいと思う	96(15.0%)	195(30.6%)	180(28.2%)	126(19.7%)	41(6.4%)
薬をやめたいと思う	67(10.5%)	186(29.2%)	228(35.7%)	100(15.7%)	57(8.9%)
薬を飲むことについて不安に思う	25(3.9%)	130(20.4%)	192(30.1%)	214(33.5%)	77(12.1%)
薬を減らしてもらいたいと思う	62(9.7%)	189(29.6%)	219(34.3%)	129(20.2%)	39(6.1%)
薬の使用は食事、歯磨きのように自分の生活習慣の一部となっている	183(28.7%)	319(50.0%)	98(15.4%)	31(4.9%)	7(1.1%)
薬を毎日同じ個数・回数を服用している。	315(49.4%)	249(39.0%)	43(6.7%)	22(3.4%)	9(1.4%)
薬を毎日同じくらいの時間に使用している	280(43.9%)	268(42.0%)	59(9.2%)	23(3.6%)	8(1.3%)
食事を毎日同じくらいの時間に取っている	252(39.5%)	272(42.6%)	70(11.0%)	34(5.3%)	10(1.6%)

2-7. 薬の使用状況

薬の使用状況について	n=
薬は指示されたとおりに服用しており飲み忘れ等はない	464(72.7%)
薬を服用（使用）する意思はあるが服用できない時がある	72(11.3%)
薬の服用を忘れることがある	92(14.4%)
自分の判断によって薬の服用をやめてしまったり容量の調節を行う事がある	22(3.4%)

アンケートでは薬は指示されたとおりに服用しており飲み忘れ等はないを選択肢 a、その他表の上から順に選択肢 b, c, d とした。

2-8. 多重共線性を解消したロジスティック回帰モデルの作成-共変量と有意差 (filter method model)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1 型糖尿病	-1.6655*	-1.7078*	-1.731*	-1.7713*	-1.4013	-1.4007	-1.4059	-1.4533*	-1.5099*	-1.5051*	-1.3094	-1.4309*
高血圧	0.0517	0.0798	0.0724	0.0704	0.0772	0.0773	0.0669	0.1351	0.1818	0.1349	0.1443	0.1452
喘息・慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	25	25.7244	31.606	17.9104	27.6393	21.358	13.6687	28.0498	19.5557	19.2227	8.2486	21.8669
自分の思いや目標を共有できる	0.3802	0.3513	0.3222	0.3062	0.3309	0.3303	0.3878	0.4077*	0.3954*	0.3903*	0.4305*	0.4656*
毎日3食食べている	-0.3829	-0.5168	-0.4982	-0.5178	0.123	0.1229	0.0901	0.1219	0.0995	0.1323	0.1275	0.0967
朝食を食べないことがある	-0.1426	-0.2668	-0.2339	-0.188	-0.1504	-0.1509	-0.203	-0.2338	-0.2288	-0.1551	-0.1613	-0.1977
錠剤・カプセル剤	0.4889	0.6736	0.6875	0.7985	0.8566*	0.8586*	0.7487	0.7211				
吸入剤	-0.6281	-0.6126	-0.5754	-0.5118	-0.2066	-0.2059	-0.2682	-0.2325	-0.2484	-0.1937	-0.1148	-0.0358
朝に薬を使用していない(用法)	-0.0376	0.0119	0.0155	0.0055	-0.1618	-0.1609	-0.1943	-0.1758	-0.1453	-0.1773	-0.1559	-0.1264
朝食後(用法)	-0.0698	-0.1129	-0.1109	-0.0831	-0.0364	-0.0368	-0.0113	0.0084	0.0909	0.1111	0.1361	0.1274
年齢	-0.0009	0.0012	0.0008	0.0009	0.0098	0.0099	0.0112					
夕に薬を使用していない(用法)	0.4053	0.4411	0.4565	0.4552	0.409	0.4085	0.3279	0.3438	0.3314	0.36	0.3126	0.3138
服用期間	-0.0486	-0.075	-0.0707	-0.0531	0.0076							

薬の必要性について納得している	-0.1422	-0.1235										
薬がなければ自分は元気でいられないと思う	0.014	0.034	0.006	0.0075	0.0409	0.0415	0.166	0.1505	0.1604	0.1844		
薬をやめたいと思う	0.002	0.0045	0.0088	0.017	0.0252	0.0252	-0.0131	-0.0265	-0.0322	-0.1176	-0.1537	
薬を飲むことについて不安に思う	-0.1304	-0.0955	-0.0898	-0.0918	-0.0807	-0.081	-0.1114	-0.1195	-0.1184	-0.2083*	-0.2066*	-0.271*
薬を減らしてもらいたいと思う	-0.3546*	-0.3818*	-0.3778*	-0.3727*	-0.3008*	-0.3005*	-0.286*	-0.2792*	-0.2613*			
薬の使用は食事、歯磨きのように自分の生活習慣の一部となっている	0.1441	0.2107	0.1968	0.2985*	0.4721*	0.4728*						
薬を毎日同じ個数・回数を服用している。	0.1342	0.267*	0.2513									
薬を毎日同じくらいの時間に使用している	0.471*											
食事を毎日同じくらいの時間に取っている	0.5143*	0.7484*	0.7436*	0.7887*								
薬の数（朝）	0.1063	0.1133	0.1178	0.1212	0.0611	0.0615	0.0726	0.082	0.0867	0.059	0.0788	0.0896
薬の数（就寝前）	-0.1564	-0.135	-0.133	-0.132	-0.1102	-0.1101	-0.1177	-0.1417	-0.1562	-0.1726	-0.1345	-0.1432

*: p<0.05

2-9. 多重共線性を解消したロジスティック回帰モデルの作成-VIF (filter method model)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1 型糖尿病	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0
高血圧	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.1	2.0	2.0	2.0	2.0
喘息・慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
自分の思いや目標を共有できる	2.1	2.1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.9	1.9
毎日3食食べている	14.2	14.1	14.0	14.0	13.1	13.0	12.7	11.4	10.8	10.7	9.2	8.3
朝食を食べないことがある	3.8	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.6	3.4	3.2	3.2	2.8	2.5
錠剤・カプセル剤	23.0	22.6	22.4	21.7	21.4	20.7	20.4	19.3				
吸入剤	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
朝に薬を使用していない(用法)	2.4	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.2	2.2	2.0	2.0
朝食後(用法)	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.4	6.4	5.9	5.9	5.6	5.5
年齢	30.1	30.0	28.5	28.4	27.0	23.8	22.0					
夕に薬を使用していない(用法)	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.6	1.6	1.6	1.6
服用期間	30.6	30.6	30.5	30.3	30.0							

薬の必要性について納得している	54.4	54.2										
薬がなければ自分は元気でいられないと思う	22.1	22.1	18.8	18.8	18.7	18.2	14.2	13.8	12.1	12.1		
薬をやめたいと思う	13.9	13.9	13.8	13.7	13.7	13.6	13.6	13.5	13.4	10.9	10.9	
薬を飲むことについて不安に思う	11.3	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	9.3	9.1	6.1
薬を減らしてもらいたいと思う	16.8	16.6	16.6	16.6	16.6	16.5	16.5	16.2	15.8			
薬の使用は食事、歯磨きのように自分の生活習慣の一部となっている	37.7	36.4	34.6	28.8	25.5	24.4						
薬を毎日同じ個数・回数を服用している。	44.6	39.1	37.6									
薬を毎日同じくらいの時間に使用している	69.7											
食事を毎日同じくらいの時間に取っている	50.0	32.9	32.7	30.4								
薬の数（朝）	5.8	5.8	5.7	5.7	5.7	5.6	5.6	5.5	5.5	5.3	4.9	4.9
薬の数（就寝前）	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4

2-10. 多重共線性を解消したロジスティック回帰モデルの作成-共変量と有意差 (正則化付きロジスティック回帰モデル)

	1	2	3	4	5	6
切片	-3.0465	-3.1179	-2.7383	-0.8381	-0.1111	-0.7142
1 型糖尿病	-1.9732*	-1.945*	-1.9815*	-1.568*	-1.6559*	-1.6951*
脂質異常症	-0.4205	-0.3705	-0.3497	-0.2206	-0.1954	-0.196
炎症性腸疾患・潰瘍性大腸炎	-29.919	-29.564	-29.2089	-29.6051	-29.3699	-29.0654
喘息・慢性閉塞性肺疾患（COPD）	19.7247	22.4601	23.9076	22.9524	11.075	21.409
自分の思いや目標を共有できる	0.41	0.3762	0.3613	0.4554*	0.4425*	0.4603*
薬を継続するための対処をとっている	-0.3899	-0.3356	-0.3507	-0.4238	-0.4118	-0.4201
錠剤・カプセル剤	0.2955	0.5376	0.6587	0.7884		
目薬	-0.621	-0.4967	-0.4987	-0.2757	-0.424	-0.3721
剤形その他	-1.5981	-1.7287	-1.8651	-1.3198	-1.428	-1.1985
使用していない（朝）	0.2066	0.2619	0.2429	-0.0816	-0.0934	-0.1313
使用していない（夕）	0.3824	0.4451	0.442	0.4236	0.4097	0.4292
薬を飲むことについて不安に思う	-0.1081	-0.067	-0.0686	-0.0847	-0.0873	-0.2246*
薬を減らしてもらいたいと思う	-0.3898*	-0.4206*	-0.4105*	-0.3106*	-0.2983*	
薬の使用は食事、歯磨きのように自分の生活習慣の一部となっている	0.103	0.1968	0.3058*	0.4985*	0.4897*	0.5075*
薬を毎日同じ個数・回数を服用している。	0.1099	0.262*				
薬を毎日同じくらいの時間に使用している	0.5594*					
食事を毎日同じくらいの時間に取っている	0.4434*	0.7083*	0.7481*			
薬の数（朝）	0.1713	0.1729	0.175	0.1375	0.161	0.129
薬の数（就寝前）	-0.1264	-0.1045	-0.1004	-0.1305	-0.1461	-0.162

*: p<0.05

2-11. 多重共線性を解消したロジスティック回帰モデルの作成-VIF (正則化付きロジスティック回帰モデル)

	1	2	3	4	5	6
1 型糖尿病	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
脂質異常症	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
炎症性腸疾患・潰瘍性大腸炎	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
喘息・慢性閉塞性肺疾患（COPD）	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
自分の思いや目標を共有できる	2.1	2.1	2.1	2.0	2.0	2.0
薬を継続するための対処をとっている	1.4	1.4	1.4	1.3	1.3	1.3
錠剤・カプセル剤	20.3	19.9	18.4	16.7		
目薬	1.3	1.3	1.3	1.2	1.2	1.2
剤形その他	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
朝に薬を使用していない	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
夕に薬を使用していない	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
薬を飲むことについて不安に思う	10.3	10.2	10.2	10.2	9.9	5.7
薬を減らしてもらいたいと思う	13.8	13.6	13.6	13.4	12.6	
薬の使用は食事、歯磨きのように自分の生活習慣の一部となっている	30.6	29.1	21.7	14.9	10.2	9.3
薬を毎日同じ個数・回数を服用している。	41.0	35.6				
薬を毎日同じくらいの時間に使用している	68.8					
食事を毎日同じくらいの時間に取っている	41.8	25.1	22.6			
薬の数（朝）	5.3	5.3	5.3	5.3	5.1	4.9
薬の数（就寝前）	1.4	1.4	1.4	1.3	1.3	1.3

2-12. Complete separation を起こしている変数を排除した正則化付きロジスティック回帰モデル

Features	Coefficient [95%CI]	p-value
1 型糖尿病	-1.9538 [-4.5782, 0.813]	0.088
脂質異常症	-0.3866 [-0.9228, 0.0852]	0.132
自分の思いや目標を共有できる	0.3671 [-0.1645, 0.8387]	0.196
薬を継続するための対処をとっている	-0.4316 [-1.0334, 0.1791]	0.172
吸入剤	2.3467 [-6.8305, 4.3721]	1.000
目薬	-0.7362 [-1.4088, -0.0851]	0.024*
朝に薬を使用していない	0.1308 [-0.6102, 0.944]	0.744
夕に薬を使用していない	0.3473 [-0.1718, 0.7763]	0.200
薬をやめたいと思う	-0.0146 [-0.2515, 0.2062]	0.892
薬を飲むことについて不安に思う	-0.1109 [-0.3955, 0.2032]	0.384
薬を減らしてもらいたいと思う	-0.3207 [-0.5967, 0.0181]	0.080
薬の使用は食事、歯磨きのように自分の生活習慣の一部となっている	0.1359 [-0.1917, 0.4791]	0.480
薬を毎日同じ個数・回数を服用している	0.0962 [-0.1585, 0.4653]	0.484
薬を毎日同じくらいの時間に使用している	0.5629 [0.1152, 0.9041]	0.008**
食事を毎日同じくらいの時間にとっている	0.3889 [0.0432, 0.7361]	0.036*
薬の数（朝）	0.1443 [-0.0576, 0.3046]	0.184
薬の数（就寝前）	-0.143 [-0.4051, 0.1249]	0.264

*: p<0.05, **: p<0.01

2-13. Complete separation を起こしている変数を排除した通常のロジスティック回帰モデル(filter method モデル)

Features	Coefficient [95%CI]	p-value
1 型糖尿病	-1.6521 [-3.156, -0.149]	0.031 *
高血圧	0.0236 [-0.428, 0.475]	0.918
自分の思いや目標を共有できる	0.3568 [-0.061, 0.775]	0.094
毎日 3 食食べている	-0.3519 [-1.218, 0.515]	0.426
朝食を食べないことがある	-0.1046 [-1.037, 0.828]	0.826
錠剤・カプセル剤（使用している剤形）	0.5036 [-0.419, 1.426]	0.285
吸入剤	2.4334 [0.054, 4.813]	0.045
朝に薬を使用していない（用法）	-0.0579 [-0.87, 0.754]	0.889
朝食後（用法）	-0.051 [-0.614, 0.512]	0.859
年齢	-0.0021 [-0.02, 0.016]	0.817
夕に薬を使用していない（用法）	0.4002 [-0.063, 0.863]	0.09
服用期間	-0.0696 [-0.358, 0.219]	0.636
薬の必要性について納得している	-0.1294 [-0.482, 0.224]	0.472
薬がなければ自分は元気でいられないと思う	0.0172 [-0.232, 0.267]	0.892
薬をやめたいと思う	-0.0008 [-0.237, 0.235]	0.995
薬を飲むことについて不安に思う	-0.1252 [-0.356, 0.106]	0.288
薬を減らしてもらいたいと思う	-0.3371 [-0.587, -0.087]	0.008**
薬の使用は食事、歯磨きのように自分の生活習慣の一部となっている	0.173 [-0.111, 0.457]	0.232
薬を毎日同じ個数・回数を服用している。	0.1169 [-0.168, 0.402]	0.421
薬を毎日同じくらいの時間に使用している	0.4599 [0.109, 0.811]	0.01*
食事を毎日同じくらいの時間にとっている	0.4914 [0.174, 0.808]	0.002**
薬の数（朝）	0.0964 [-0.087, 0.28]	0.302
薬の数（就寝前）	-0.1624 [-0.406, 0.082]	0.192

*: p<0.05, **: p<0.01

3-1. アプリケーションに記載したアンケート項目一覧

背景情報

- ・生年月日[yyyy/mm/dd]
- ・氏名のイニシャル

服用している薬について

- ・朝の薬の種類

なし/1 種類/2 種類/3 種類/4-5 種類/6-8 種類/9 種類以上

- ・昼の薬の種類

なし/1 種類/2 種類/3 種類/4-5 種類/6-8 種類/9 種類以上

- ・夜の薬の種類

なし/1 種類/2 種類/3 種類/4-5 種類/6-8 種類/9 種類以上

- ・就寝前の薬の種類

なし/1 種類/2 種類/3 種類/4-5 種類/6 種類以上

心理的アドヒアランス要因 10 問

全て 1~5 の 5 段階評価（1:まったくあてはまらない 2:あまりあてはまらない 3:どちらともいえない 4:ややあてはまる 5:よくあてはまる）

- ・薬について、医師などの医療従事者と自分の思いや目標を共有できる
- ・薬について、自分の質問を気兼ねなくできる
- ・自分の薬に必要な情報を探したり、利用したりしている
- ・薬を飲みたいと思う
- ・薬を減らしてもらいたいと思う
- ・薬を毎日同じくらいの時間に使用している
- ・薬を飲んで体調が悪くなったことがある
- ・食事を毎日同じくらいの時間に取っている
- ・薬を飲むことについて不安に思う
- ・薬を継続するための対処、工夫をしている（一包化、服薬カレンダーなど）

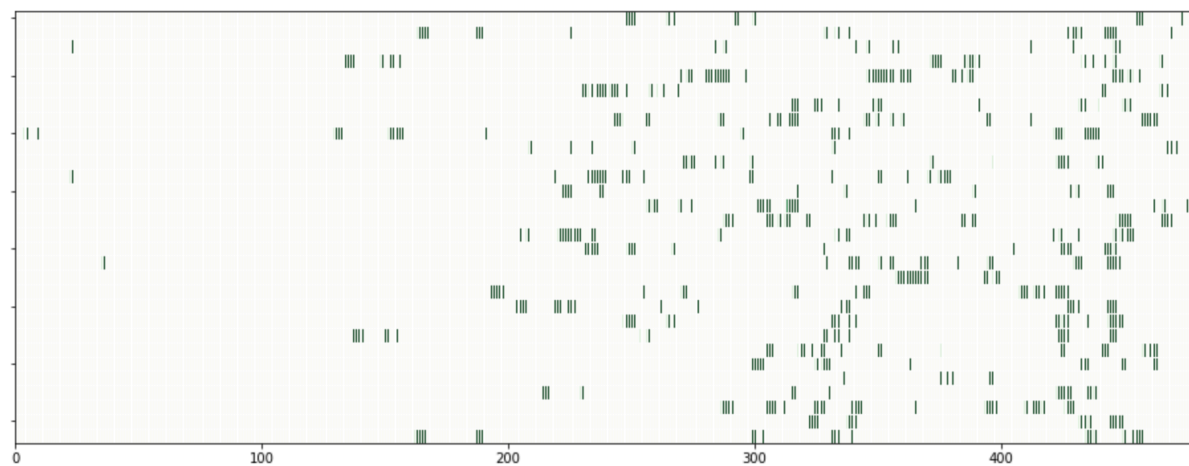
休日/平日と曜日の関係について

- ・休日の曜日を選択して下さい

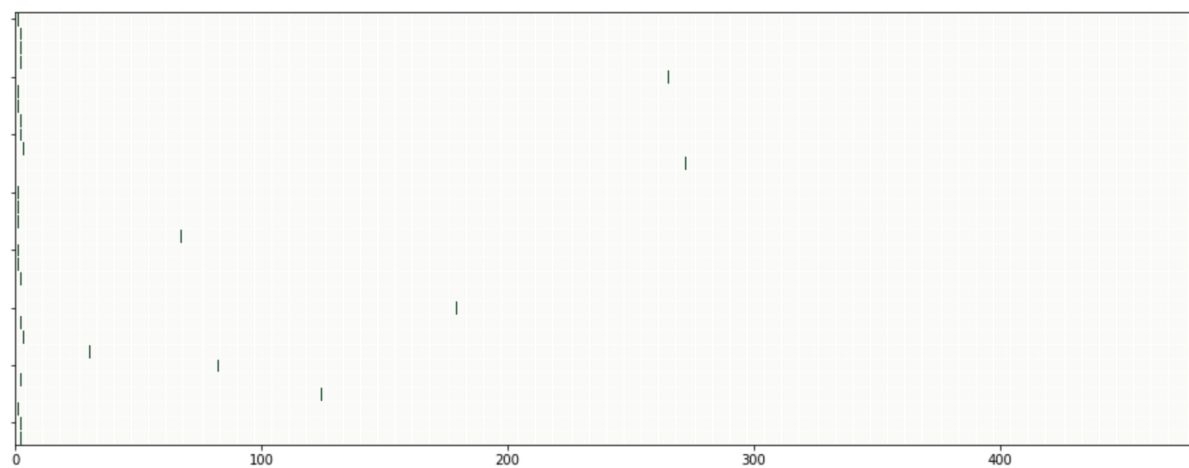
土/日/月/火/水/木/金/土（半日）/不定期

3-2.データ記録量の可視化

Exercise Time



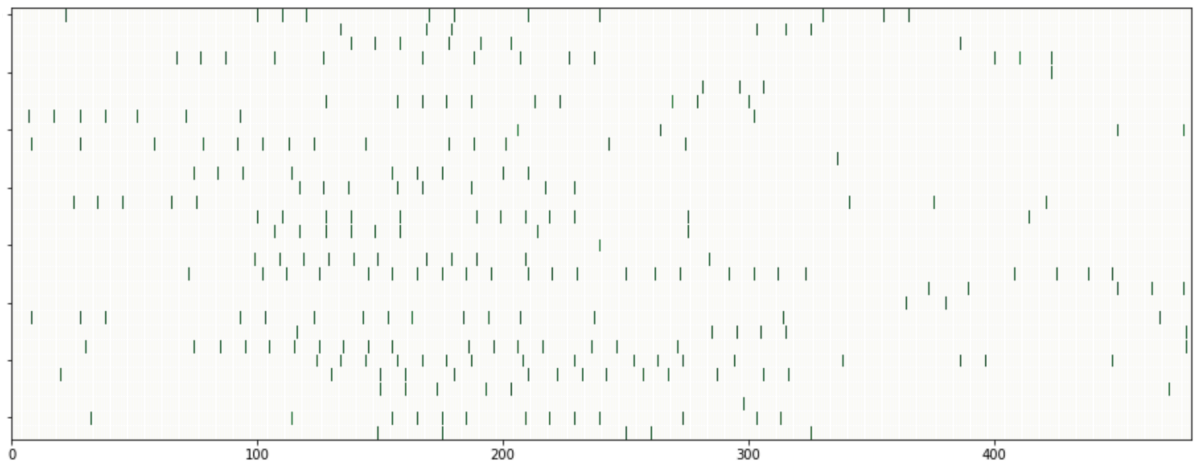
Resting Heart Rate



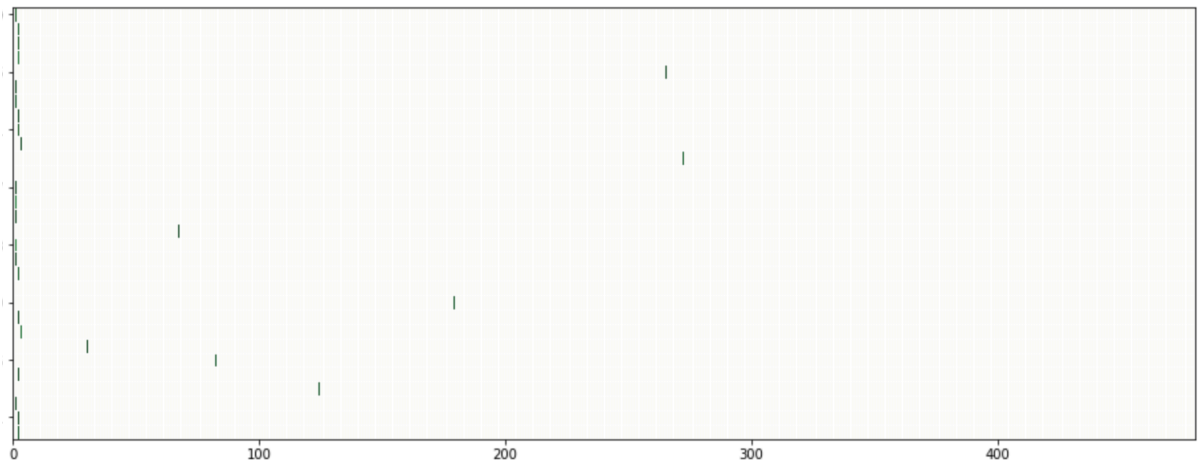
Step Count



Oxygen Saturation



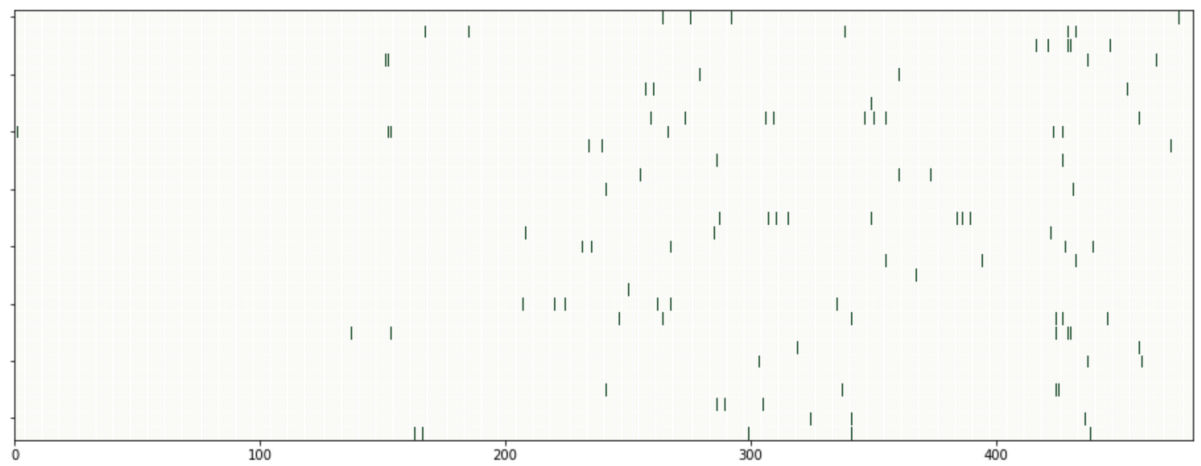
Walking Heart Rate Average



Walking Double Support Percentage



Stair Descent Speed



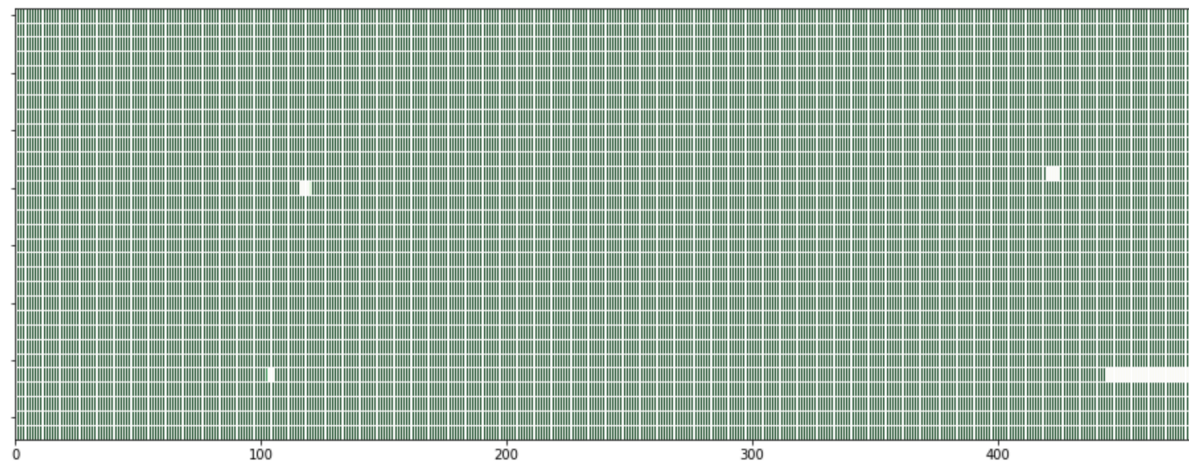
Stair Ascent Speed



VO2 Max



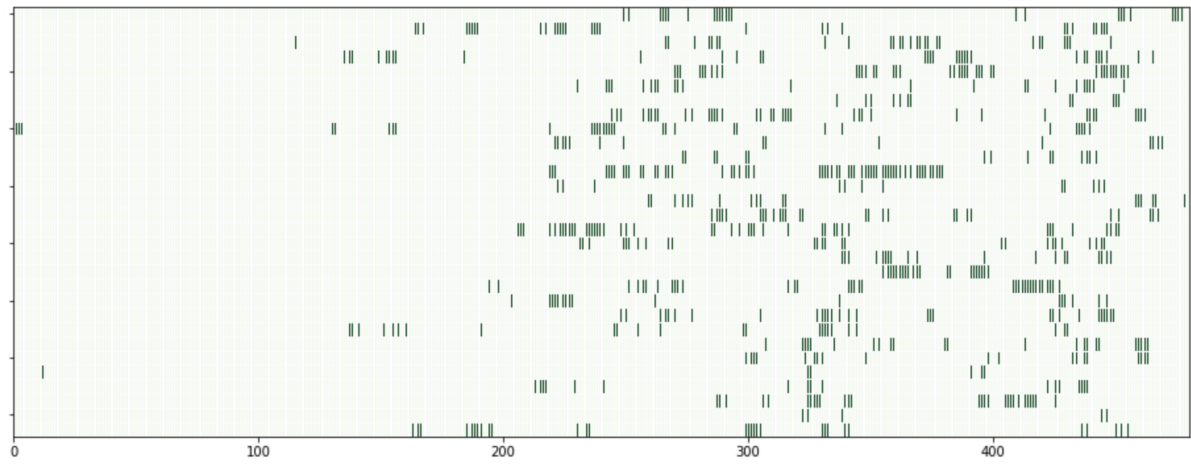
Basal Energy Burned



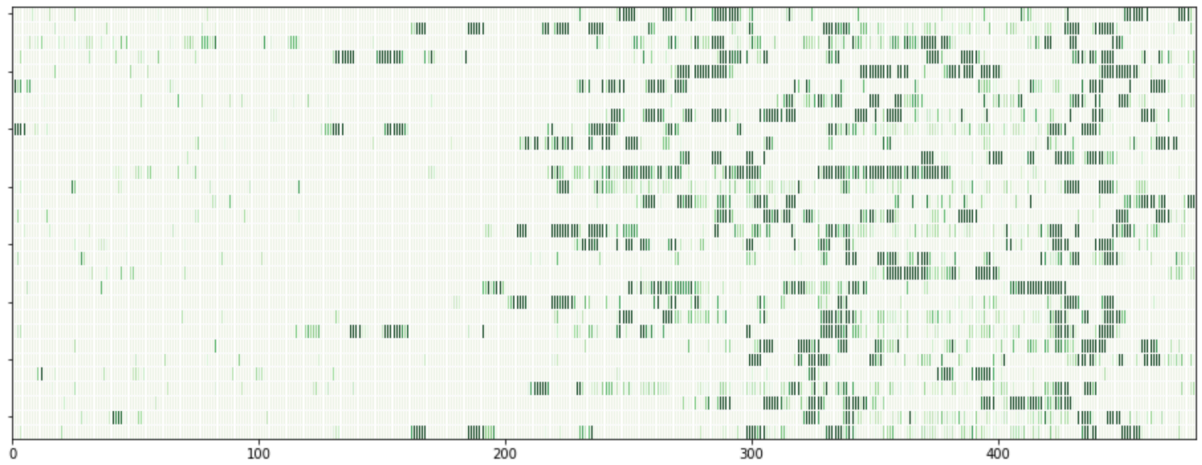
Six Minute Walk Test Distance



Walking Speed



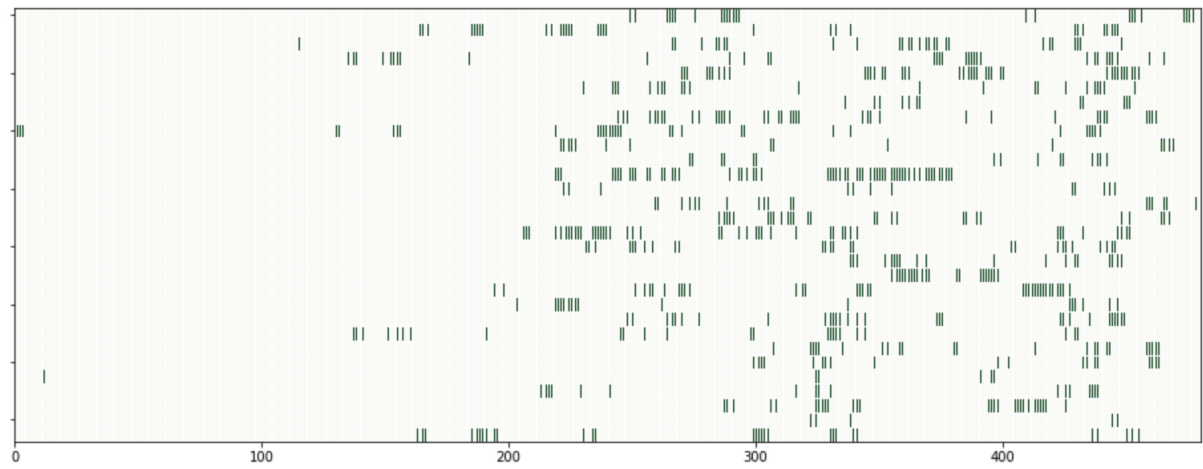
Distance Walking Running



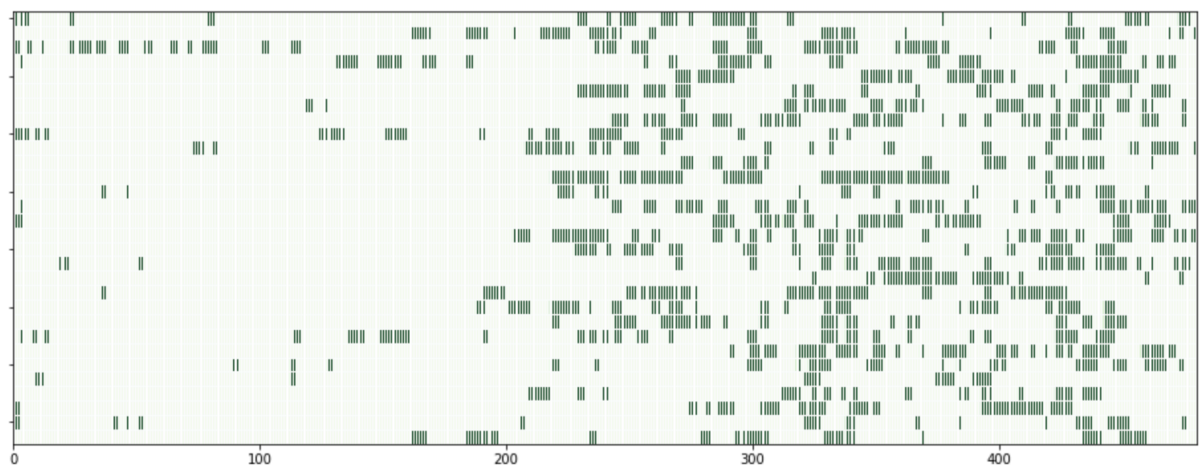
Flights Climbed



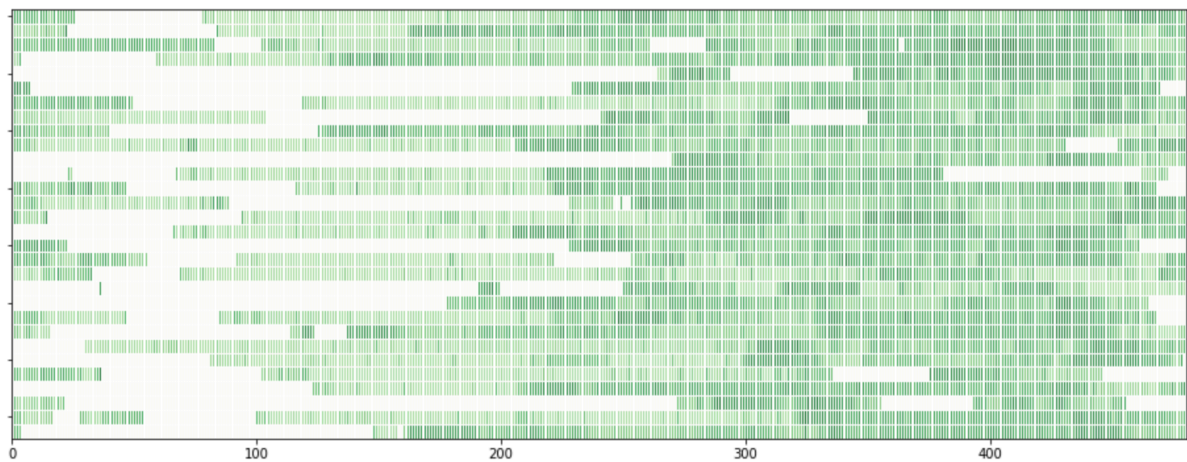
Walking Step Length



Stand Time



Environmental Audio Exposure



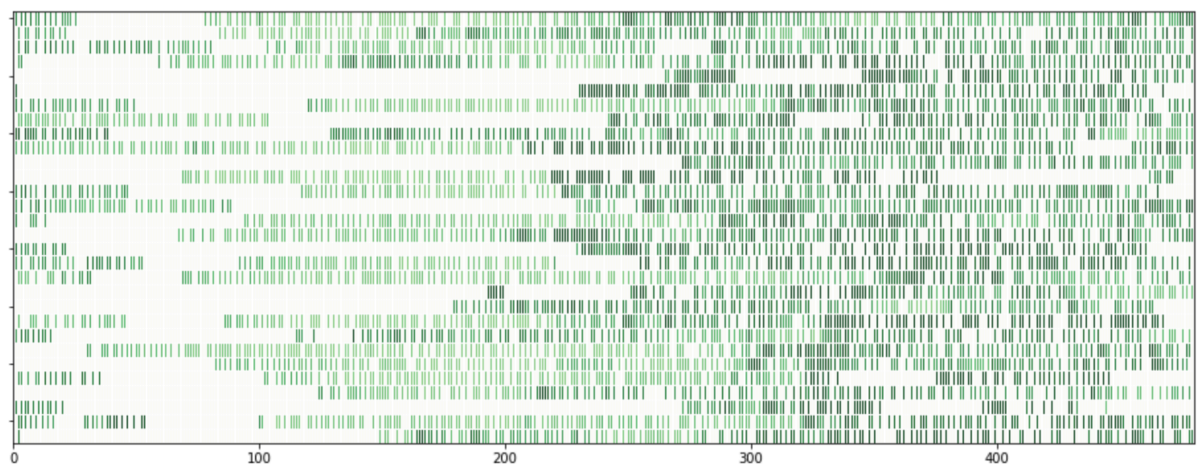
Walking Asymmetry Percentage



Heart Rate Variability SDNN



Heart Rate

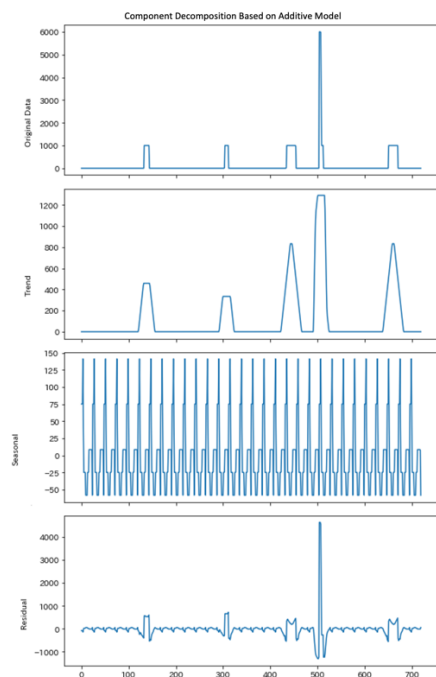


3-3.時系列成分の加法分解の結果

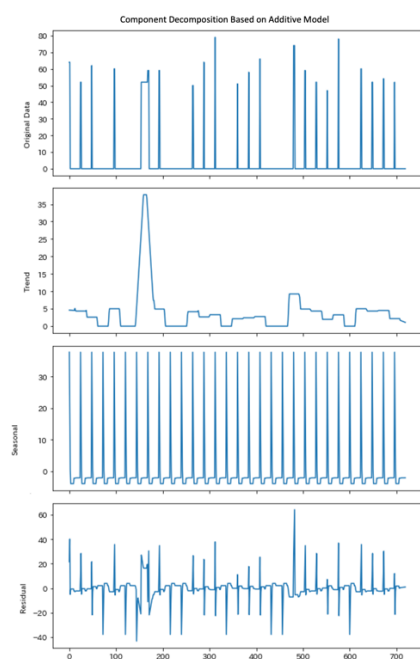
各ボックスは上から下に向かって、元のデータ、トレンド成分、季節成分、残差を表す。

注: 1-1 でデータが不十分と判断された項目は成分分析を行っていない。

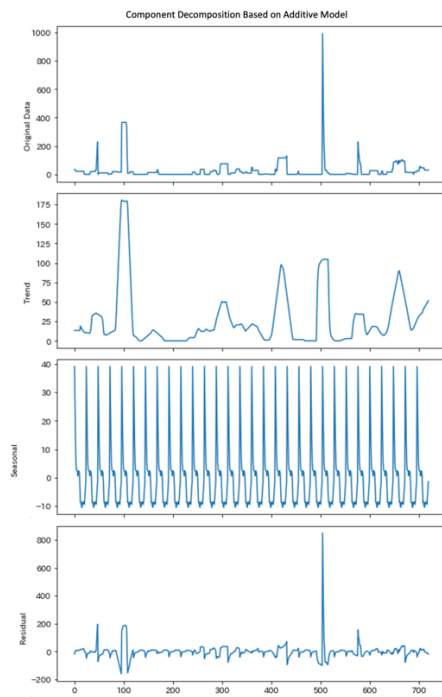
Exercise Time



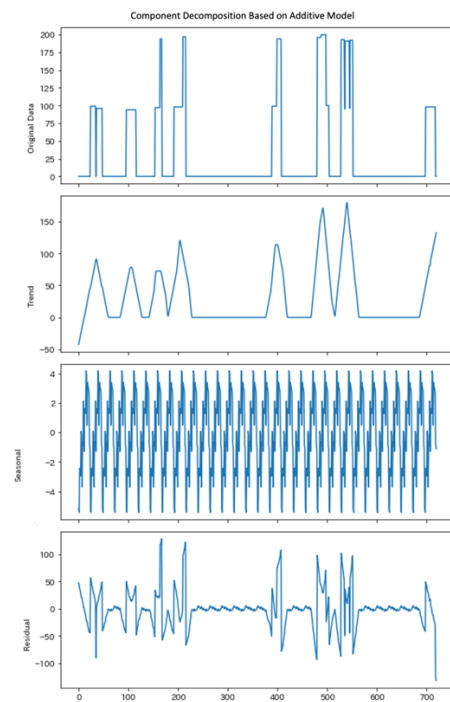
Resting Heart Rate



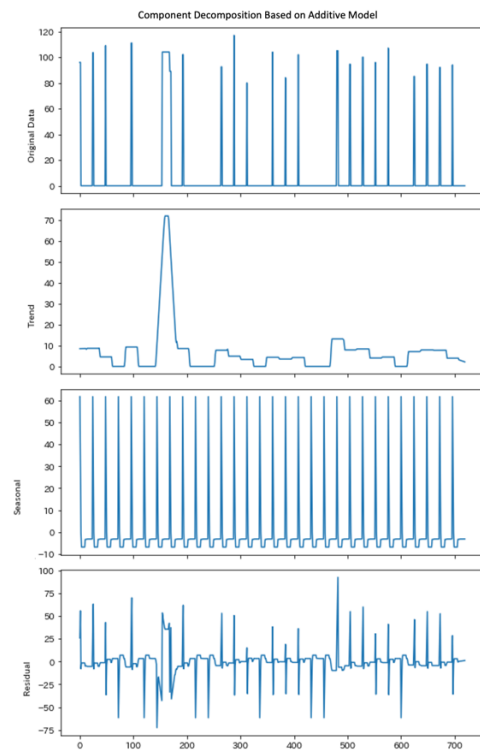
Step Count



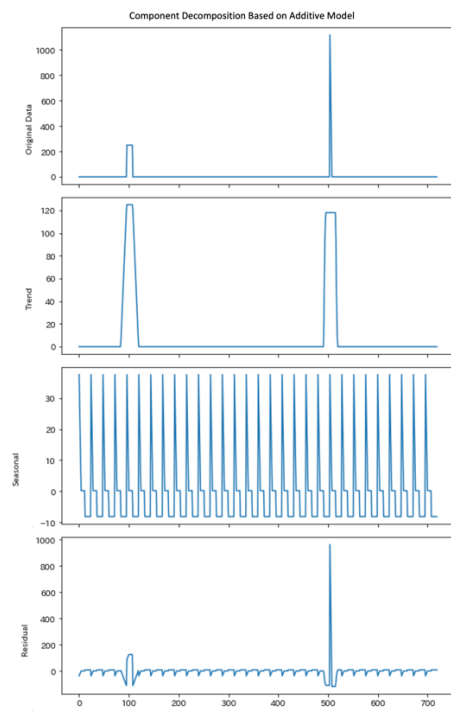
Oxygen Saturation



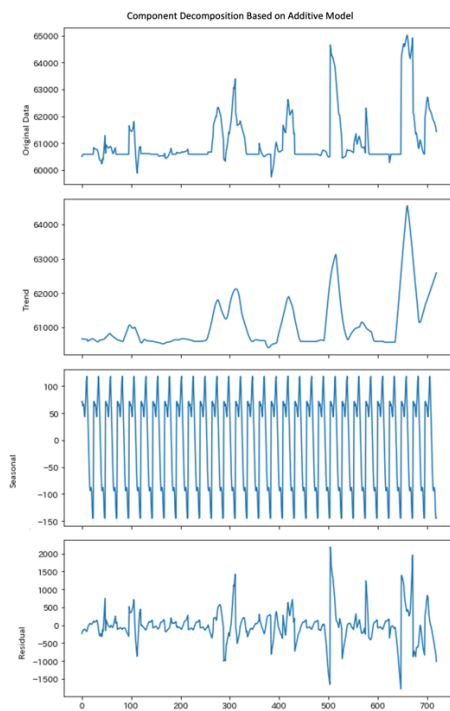
Walking Heart Rate Average



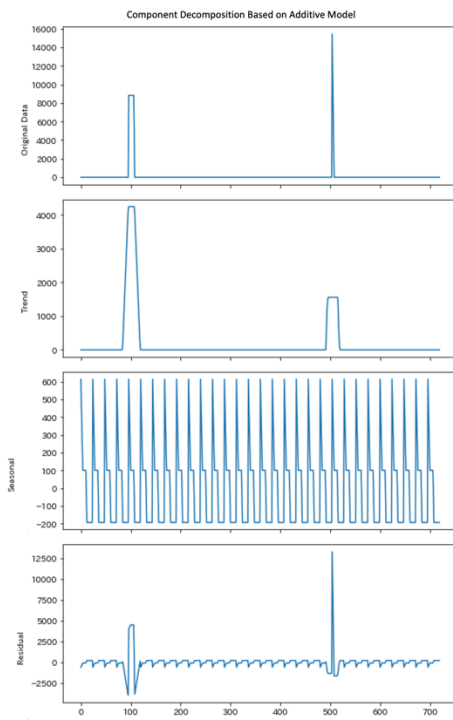
Walking Double Support Percentage



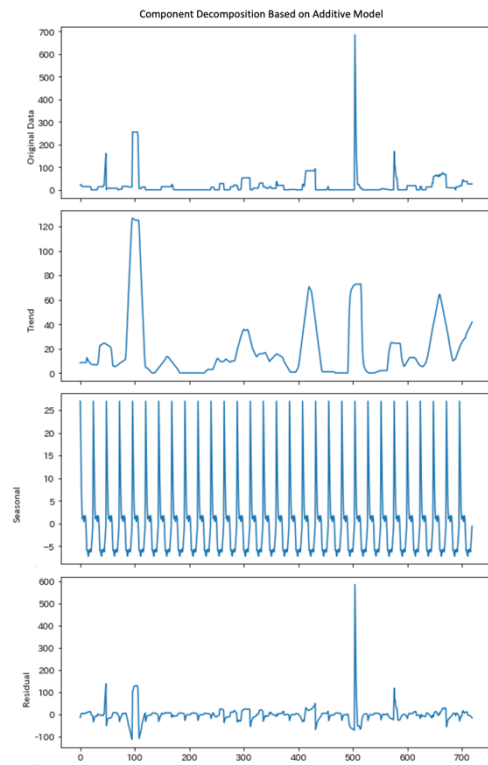
Basal Energy Burned



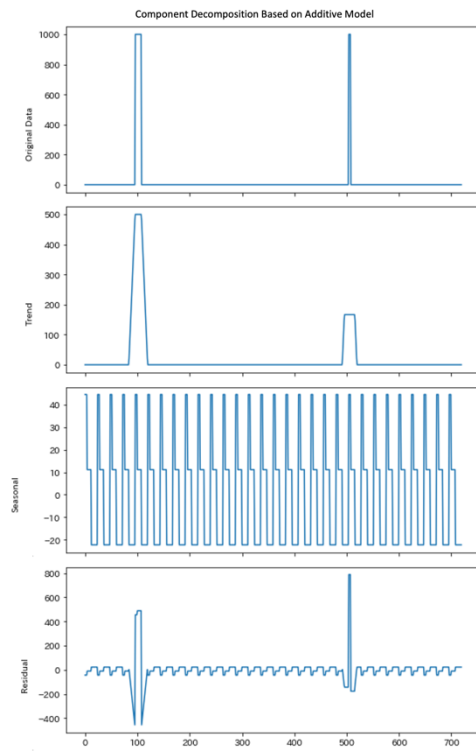
Walking Speed



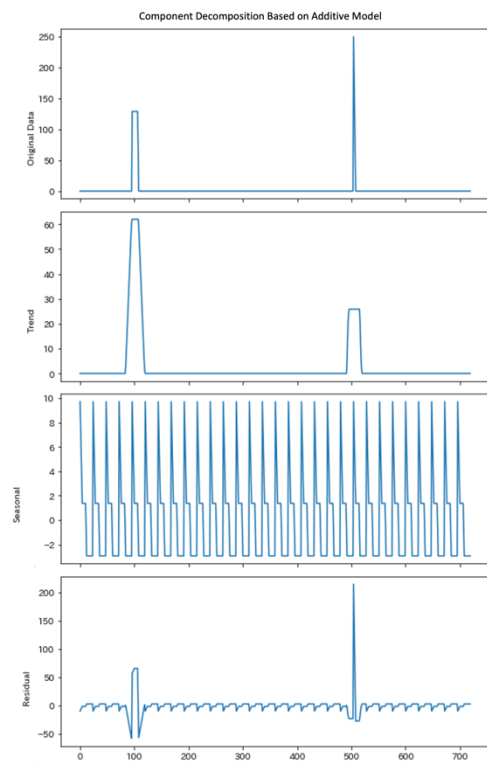
Distance Walking Running



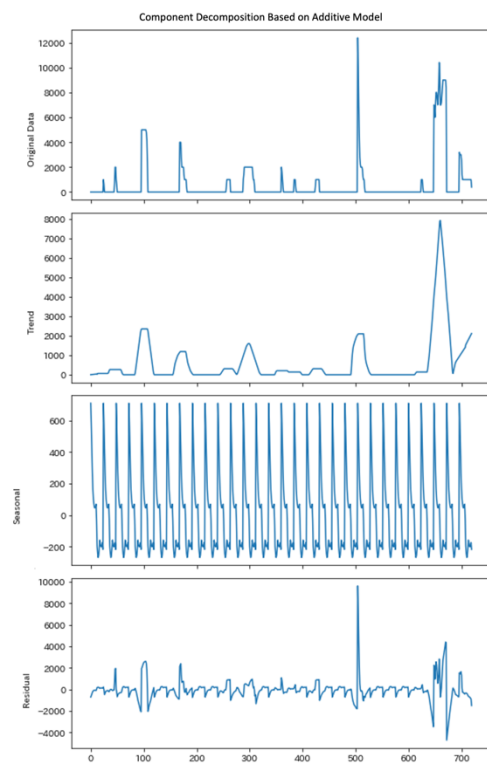
Flights Climbed



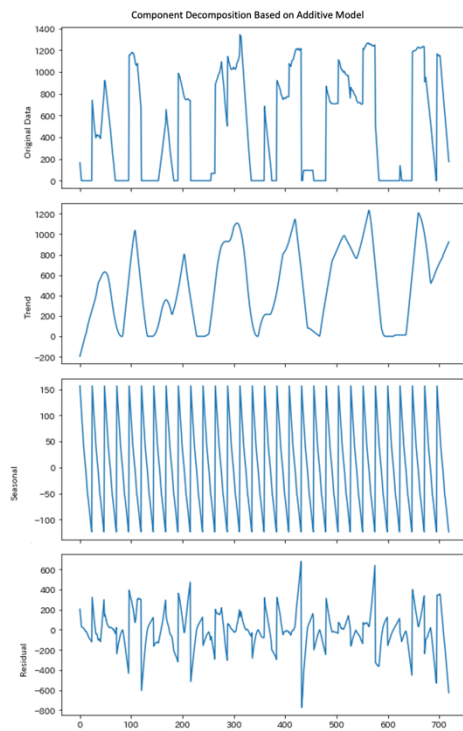
Walking Step Length



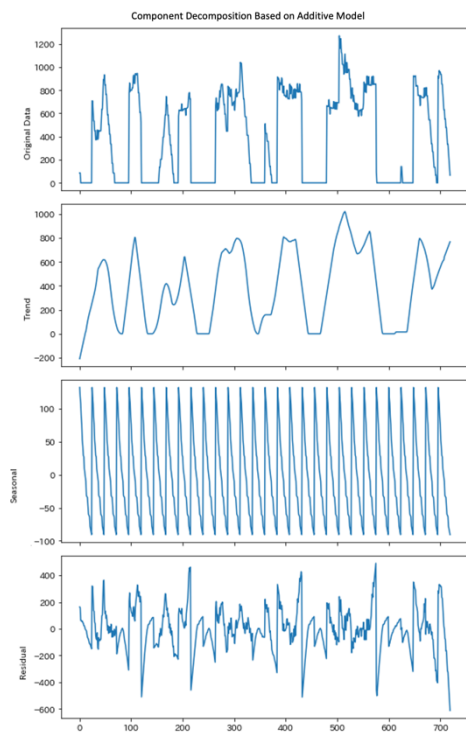
Stand Time



Environmental Audio Exposure



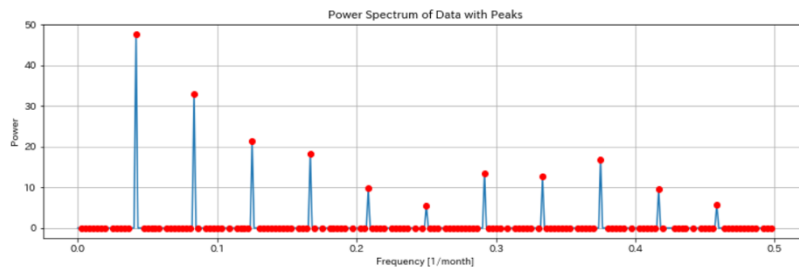
Heart Rate



3-4. スペクトル解析の結果

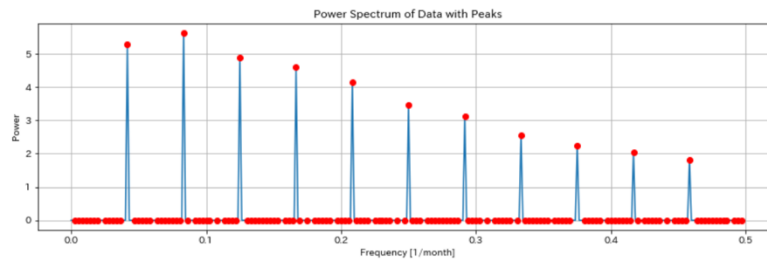
注: 1-1 でデータが不十分と判断された項目はスペクトル解析は行っていない。

Exercise Time



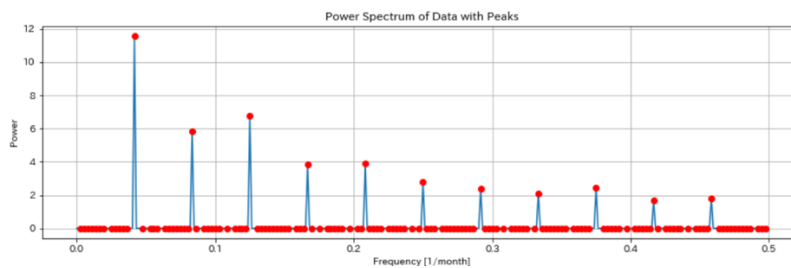
Index	Frequency	Power	Period	Significant
12	0.042	47.643	24.0	TRUE
25	0.083	32.917	12.0	TRUE
37	0.125	21.408	8.00	TRUE
50	0.167	18.297	6.00	TRUE
111	0.375	16.714	2.67	TRUE
86	0.292	13.527	3.43	TRUE
98	0.333	12.654	3.00	TRUE
61	0.208	9.703	4.80	TRUE
123	0.417	9.560	2.40	TRUE
134	0.458	5.772	2.18	TRUE

Resting Heart Rate



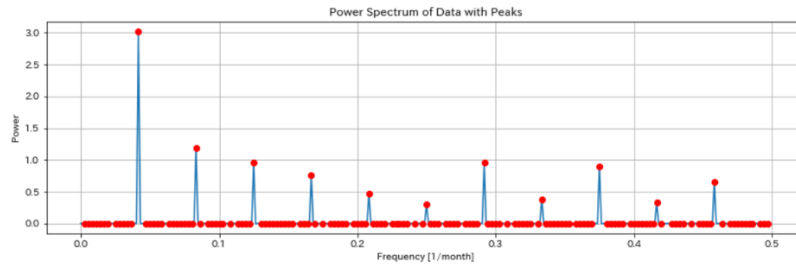
Index	Frequency	Power	Period	Significant
25	0.083	5.624	12.0	TRUE
12	0.042	5.273	24.0	TRUE
37	0.125	4.874	8.00	TRUE
50	0.167	4.589	6.00	TRUE
62	0.208	4.151	4.80	TRUE
74	0.250	3.450	4.00	TRUE
87	0.292	3.134	3.43	TRUE
99	0.333	2.560	3.00	TRUE
112	0.375	2.252	2.67	TRUE
125	0.417	2.053	2.40	TRUE

Step Count



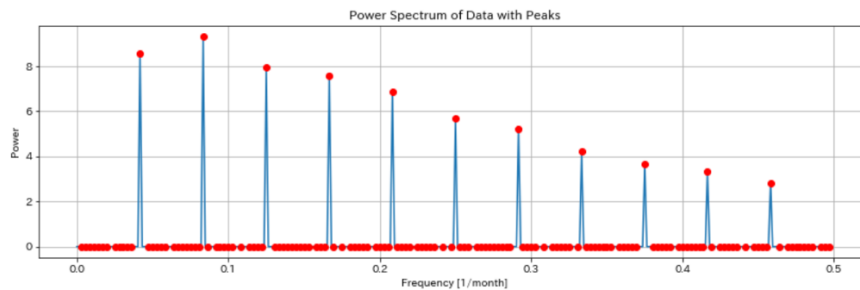
Index	Frequency	Power	Period	Significant
12	0.042	11.57	24.0	TRUE
36	0.125	6.761	8.00	TRUE
24	0.083	5.853	12.0	TRUE
60	0.208	3.888	4.80	TRUE
49	0.167	3.830	6.00	TRUE
72	0.250	2.778	4.00	TRUE
110	0.375	2.435	2.67	TRUE
85	0.292	2.355	3.43	TRUE
97	0.333	2.119	3.00	TRUE
134	0.458	1.825	2.18	TRUE

Oxygen Saturation



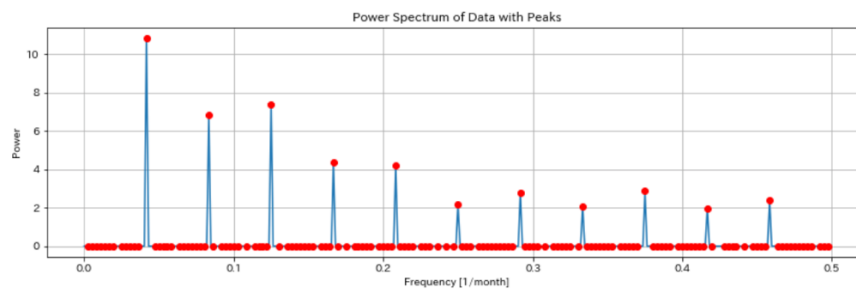
Index	Frequency	Power	Period	Significant
12	0.042	3.019	24.0	TRUE
25	0.083	1.193	12.0	TRUE
37	0.125	0.950	8.00	TRUE
50	0.167	0.762	6.00	TRUE
62	0.208	0.470	4.80	TRUE
74	0.250	0.569	4.00	TRUE
86	0.292	0.952	3.43	TRUE
98	0.333	0.385	3.00	TRUE
111	0.375	0.893	2.67	TRUE
124	0.417	0.332	2.40	TRUE

Walking Heart Rate Average



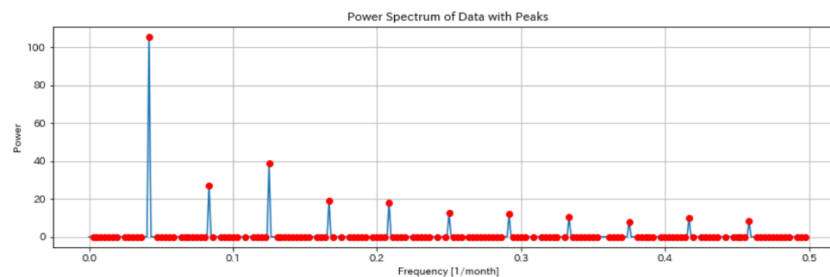
Index	Frequency	Power	Period	Significant
25	0.083	9.319	12.0	TRUE
12	0.042	8.557	24.0	TRUE
37	0.125	7.945	8.00	TRUE
50	0.167	7.572	6.00	TRUE
62	0.208	6.884	4.80	TRUE
74	0.250	5.694	4.00	TRUE
87	0.292	5.231	3.43	TRUE
99	0.333	4.230	3.00	TRUE
112	0.375	3.674	2.67	TRUE
125	0.417	3.316	2.40	TRUE

Walking Double Support Percentage



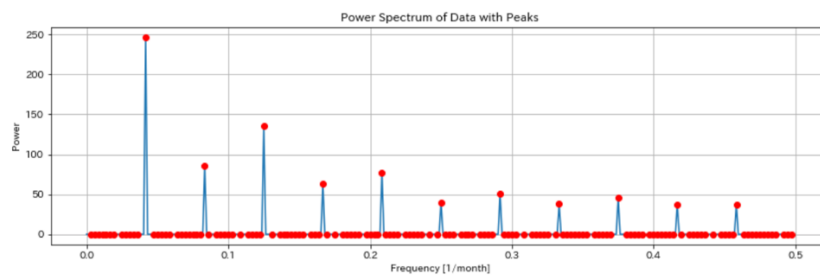
Index	Frequency	Power	Period	Significant
12	0.042	10.82	24.0	TRUE
37	0.125	7.369	8.00	TRUE
25	0.083	6.833	12.0	TRUE
49	0.167	4.341	6.00	TRUE
61	0.208	4.193	4.80	TRUE
110	0.375	2.867	2.67	TRUE
85	0.292	2.778	3.43	TRUE
134	0.458	2.392	2.18	TRUE
72	0.250	2.155	4.00	TRUE
97	0.333	2.050	3.00	TRUE

Basal Energy Burned



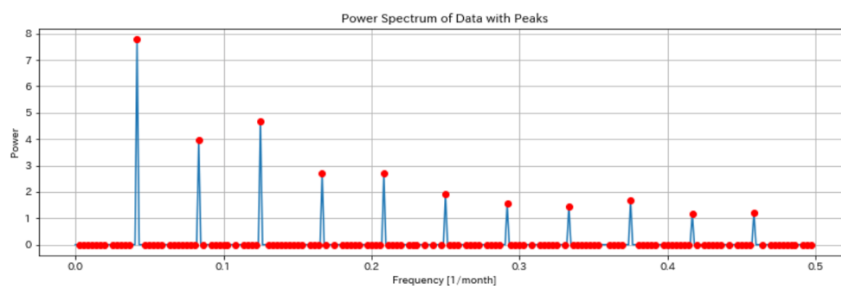
Index	Frequency	Power	Period	Significant
12	0.042	105.4	24.0	TRUE
37	0.125	38.66	8.00	TRUE
25	0.083	26.86	12.0	TRUE
50	0.167	19.13	6.00	TRUE
62	0.208	18.19	4.80	TRUE
74	0.250	12.72	4.00	TRUE
87	0.292	11.98	3.43	TRUE
99	0.333	10.64	3.00	TRUE
124	0.417	10.01	2.40	TRUE
136	0.458	8.280	2.18	TRUE

Walking Speed



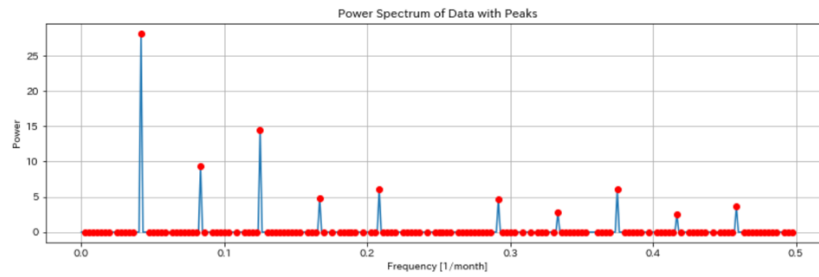
Index	Frequency	Power	Period	Significant
12	0.042	246.6	24.0	TRUE
37	0.125	135.1	8.00	TRUE
25	0.083	85.39	12.0	TRUE
61	0.208	77.33	4.80	TRUE
49	0.167	63.42	6.00	TRUE
85	0.292	51.22	3.43	TRUE
110	0.375	45.86	2.67	TRUE
73	0.250	40.02	4.00	TRUE
97	0.333	37.81	3.00	TRUE
123	0.417	37.38	2.40	TRUE

Distance Walking Running



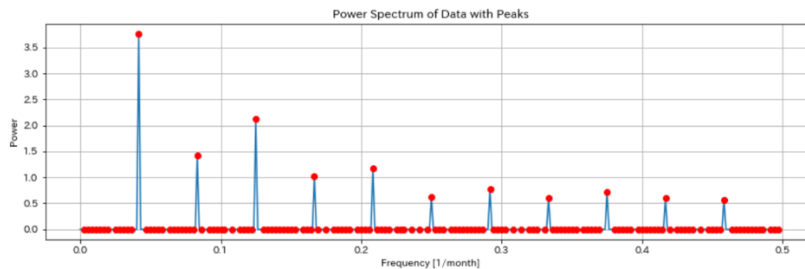
Index	Frequency	Power	Period	Significant
12	0.042	7.786	24.0	TRUE
37	0.125	4.692	8.00	TRUE
25	0.083	3.967	12.0	TRUE
62	0.208	2.697	4.80	TRUE
50	0.167	2.693	6.00	TRUE
73	0.250	1.914	4.00	TRUE
109	0.375	1.699	2.67	TRUE
85	0.292	1.548	3.43	TRUE
97	0.333	1.452	3.00	TRUE
134	0.458	1.227	2.18	TRUE

Flights Climbed



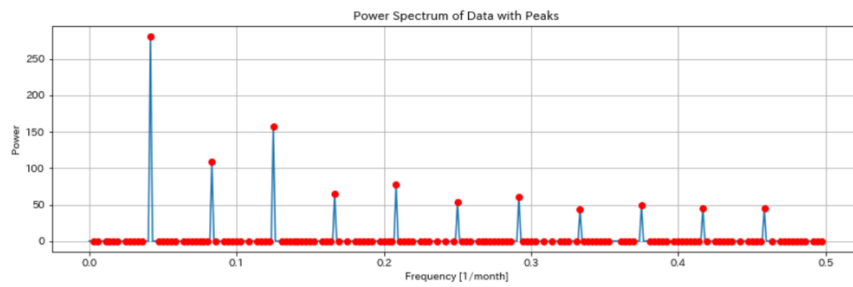
Index	Frequency	Power	Period	Significant
12	0.042	28.15	24.0	TRUE
37	0.125	14.52	8.00	TRUE
25	0.083	9.295	12.0	TRUE
61	0.208	6.036	4.80	TRUE
109	0.375	6.013	2.67	TRUE
50	0.167	4.811	6.00	TRUE
86	0.292	4.632	3.43	TRUE
133	0.458	3.706	2.18	TRUE
97	0.333	2.778	3.00	TRUE
121	0.417	2.490	2.40	TRUE

Walking Step Length



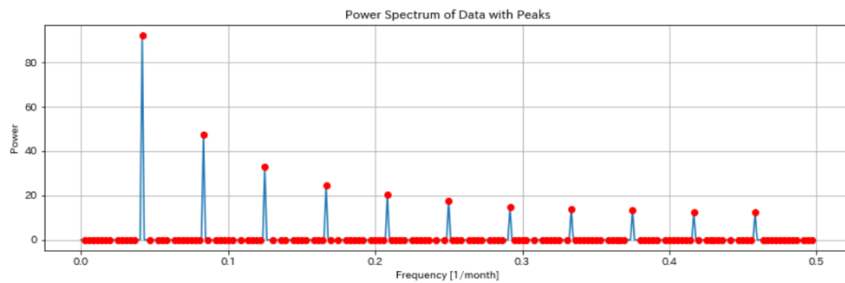
Index	Frequency	Power	Period	Significant
12	0.042	3.763	24.0	TRUE
37	0.125	2.117	8.00	TRUE
25	0.083	1.422	12.0	TRUE
62	0.208	1.183	4.80	TRUE
50	0.167	1.031	6.00	TRUE
86	0.292	0.778	3.43	TRUE
110	0.375	0.715	2.67	TRUE
73	0.250	0.623	4.00	TRUE
97	0.333	0.600	3.00	TRUE
123	0.417	0.598	2.40	TRUE

Stand Time



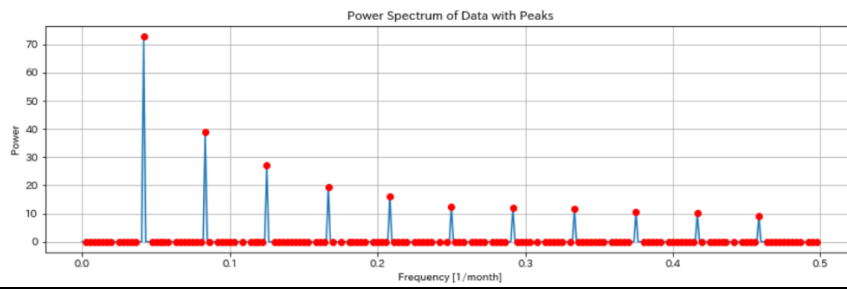
Index	Frequency	Power	Period	Significant
11	0.042	280.8	24.0	TRUE
36	0.125	157.0	8.00	TRUE
24	0.083	108.3	12.0	TRUE
61	0.208	77.16	4.80	TRUE
49	0.167	64.40	6.00	TRUE
85	0.292	60.26	3.43	TRUE
72	0.250	53.47	4.00	TRUE
108	0.375	48.83	2.67	TRUE
121	0.417	44.40	2.40	TRUE
133	0.458	44.37	2.18	TRUE

Environmental Audio Exposure



Index	Frequency	Power	Period	Significant
12	0.042	92.16	24.0	TRUE
24	0.083	47.21	12.0	TRUE
36	0.125	32.89	8.00	TRUE
47	0.167	24.75	6.00	TRUE
59	0.208	20.18	4.80	TRUE
71	0.250	17.69	4.00	TRUE
83	0.292	14.80	3.43	TRUE
95	0.333	13.93	3.00	TRUE
108	0.375	13.32	2.67	TRUE
133	0.458	12.38	2.18	TRUE

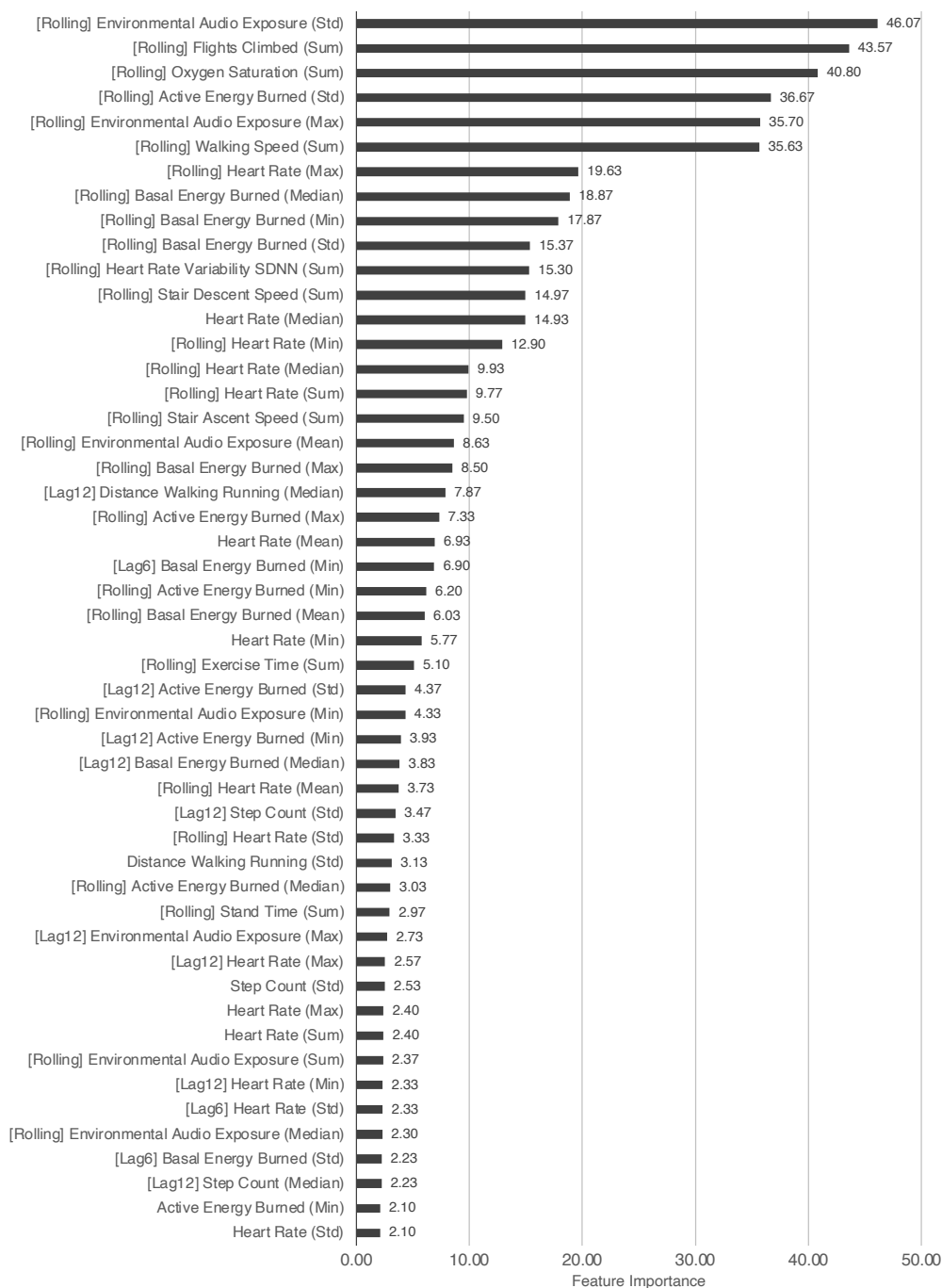
Heart Rate



Index	Frequency	Power	Period	Significant
12	0.042	72.81	24.0	TRUE
25	0.083	39.10	12.0	TRUE
37	0.125	27.04	8.00	TRUE
50	0.167	19.30	6.00	TRUE
62	0.208	16.05	4.80	TRUE
74	0.250	12.57	4.00	TRUE
86	0.292	11.91	3.43	TRUE
98	0.333	11.74	3.00	TRUE
111	0.375	10.39	2.67	TRUE
124	0.417	10.04	2.40	TRUE

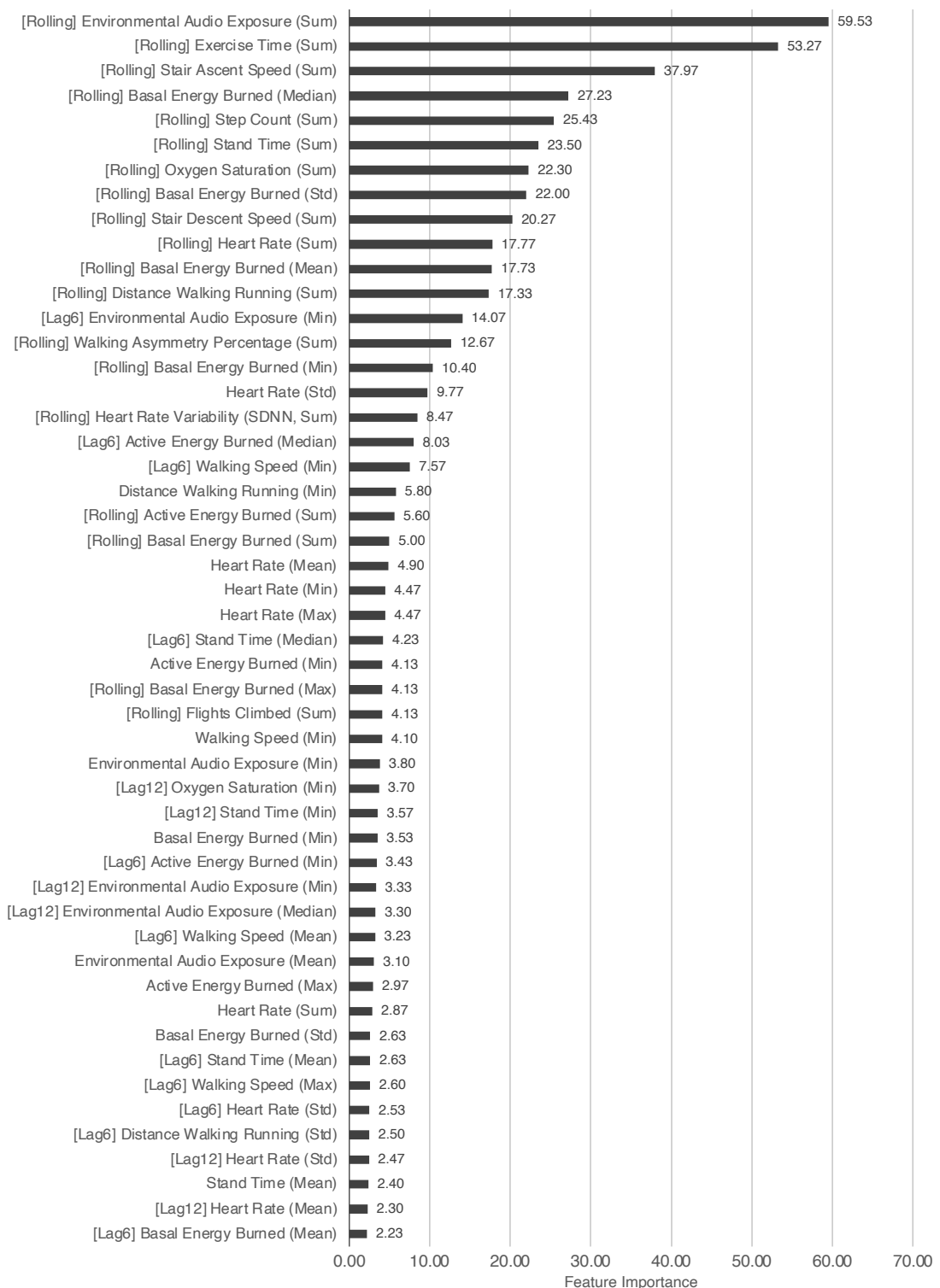
4-1. Feature importance (Group CV model)

4-1-1. ID1: 夕（食後/就寝前）



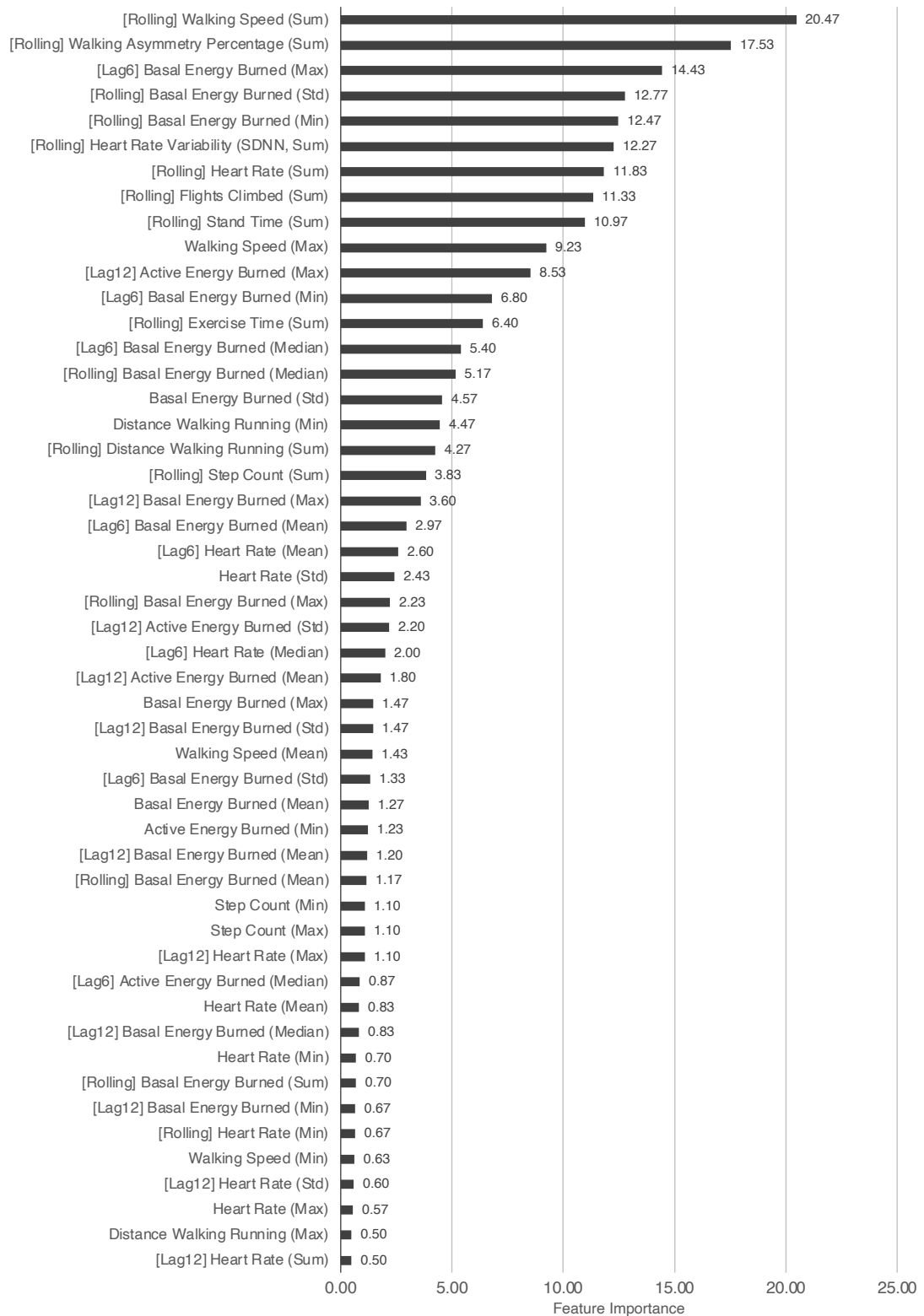
[Rolling]: rolling 特徴量, SDNN: standard deviation of all normal to normal R-R (NN) intervals, [Lag6]: ラグ特徴量 (Lag = 6 h), [Lag12]: ラグ特徴量 (Lag = 12 h), Std: standard deviation

4-1-2. ID2: タ（食後）



[Rolling]: rolling 特徴量, SDNN: standard deviation of all normal to normal R-R (NN) intervals, [Lag6]: ラグ特徴量 (Lag = 6 h), [Lag12]: ラグ特徴量 (Lag = 12 h), Std: standard deviation

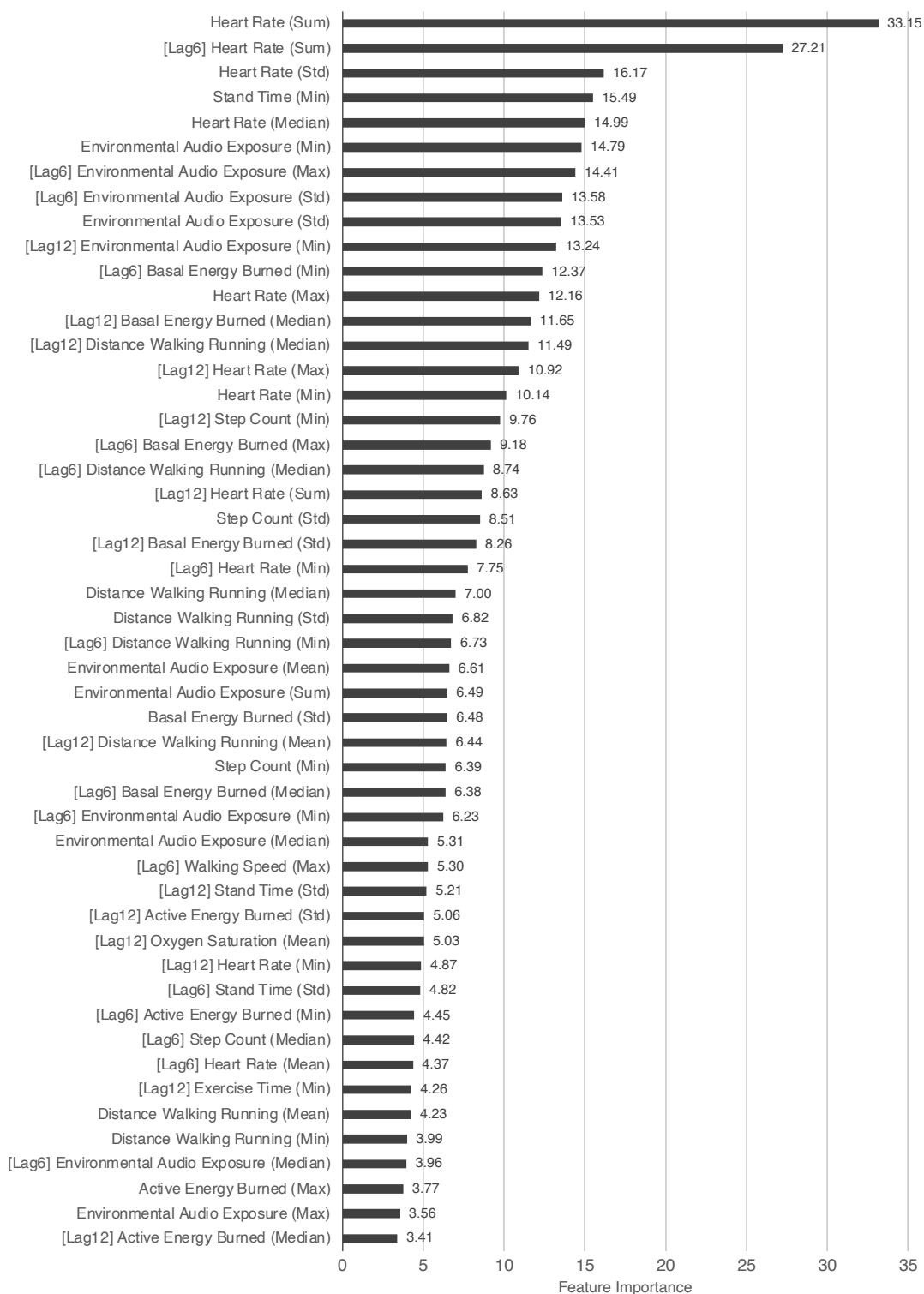
4-1-3. ID3: 昼（食後）



[Rolling]: rolling 特徴量, SDNN: standard deviation of all normal to normal R-R (NN) intervals, [Lag6]: ラグ特徴量 (Lag = 6 h), [Lag12]: ラグ特徴量 (Lag = 12 h), Std: standard deviation

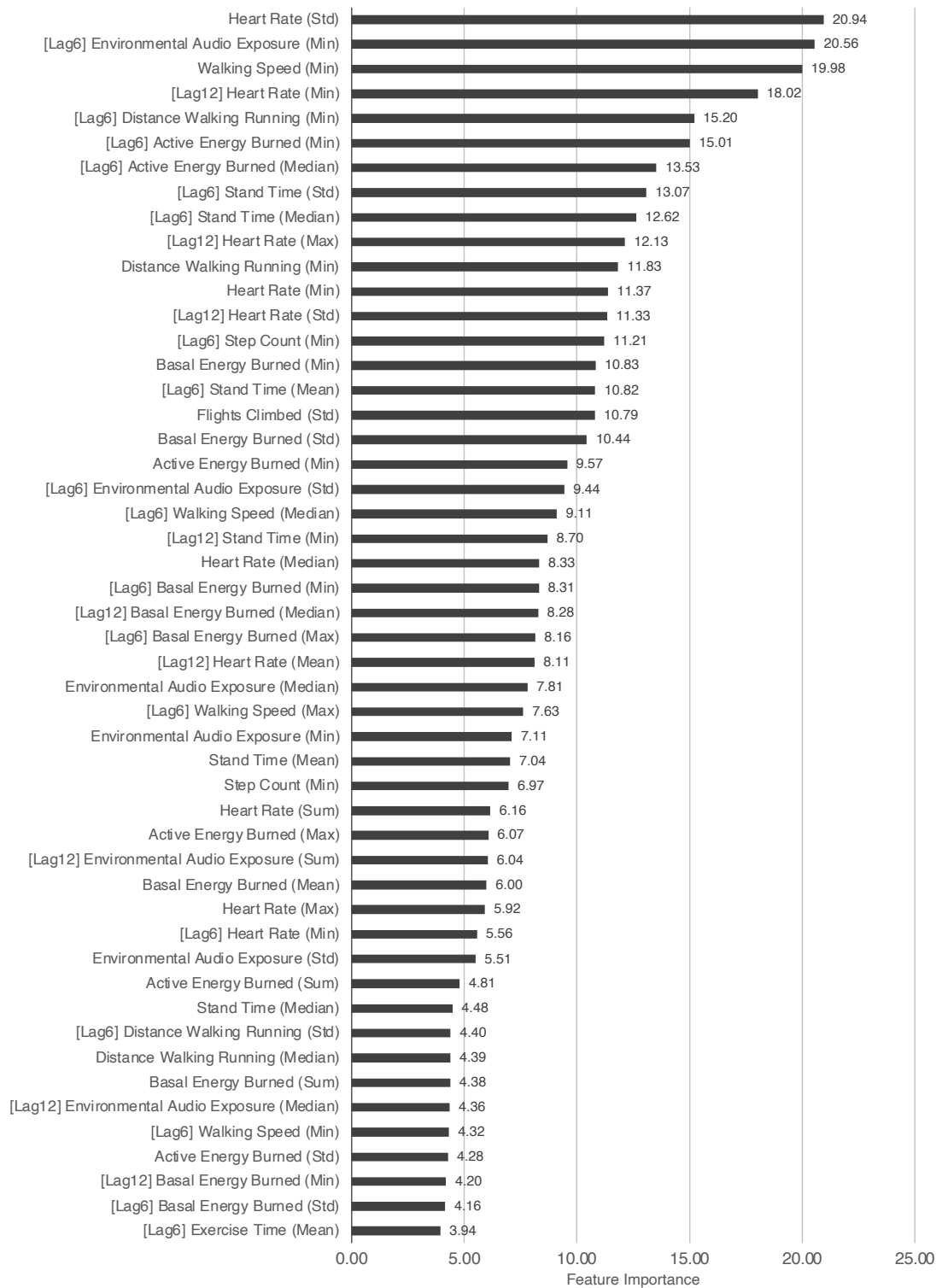
4-2. Feature importance (non-Rolling feature model)

4-2-1. ID1: タ（食後/就寝前）



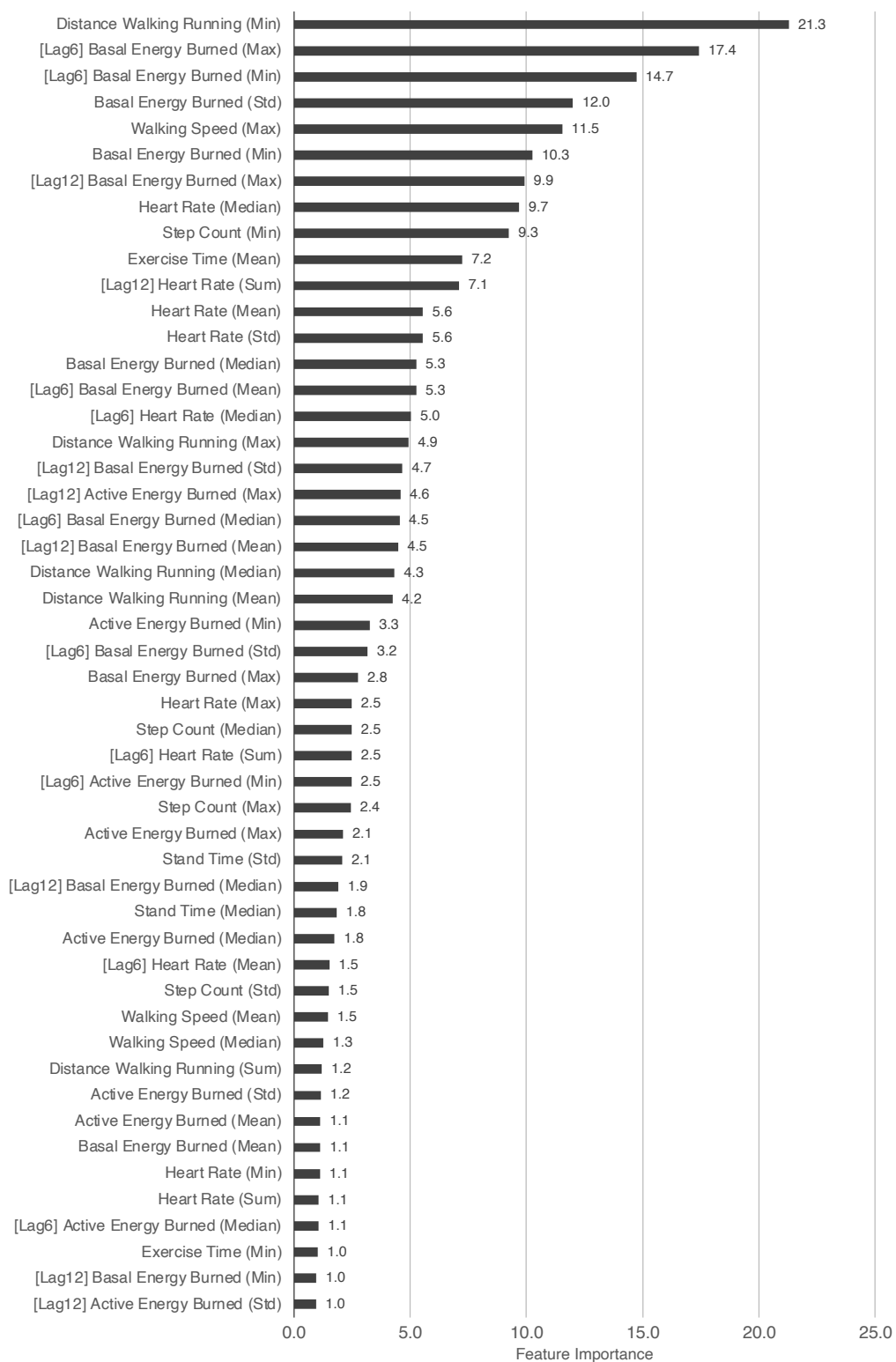
[Rolling]: rolling 特徴量, SDNN: standard deviation of all normal to normal R-R (NN) intervals, [Lag6]: ラグ特徴量 (Lag = 6 h), [Lag12]: ラグ特徴量 (Lag = 12 h), Std: standard deviation

4-2-2. ID2: 夕（食後）



[Rolling]: rolling 特徴量, SDNN: standard deviation of all normal to normal R-R (NN) intervals, [Lag6]: ラグ特徴量 (Lag = 6 h), [Lag12]: ラグ特徴量 (Lag = 12 h), Std: standard deviation

4-2-3. ID3: 昼（食後）



[Rolling]: rolling 特徴量, SDNN: standard deviation of all normal to normal R-R (NN) intervals, [Lag6]: ラグ特徴量 (Lag = 6 h), [Lag12]: ラグ特徴量 (Lag = 12 h), Std: standard deviation

参考文献

1. Vrijens, B. *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology* **73**, 691–705 (2012).
2. Osterberg, L. & Blaschke, T. Adherence to medication. *N Engl J Med* **353**, 487–497 (2005).
3. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action.* (WHO, Geneva, 2003).
4. Balkrishnan, R. The importance of medication adherence in improving chronic-disease related outcomes: what we know and what we need to further know. *Med Care* **43**, 517–520 (2005).
5. Lee, J. K., Grace, K. A. & Taylor, A. J. Effect of a Pharmacy Care Program on Medication Adherence and Persistence, Blood Pressure, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol A Randomized Controlled Trial. *JAMA* **296**, 2563–2571 (2006).
6. Iuga, A. O. & McGuire, M. J. Adherence and health care costs. *RMHP* **7**, 35–44 (2014).
7. Krueger, K. P., Felkey, B. G. & Berger, B. A. Improving adherence persistence: A review assessment of interventions description of steps toward a national adherence initiative. *Journal of the American Pharmacists Association* **43**, 668–679 (2003).
8. Stewart, K., Mc Namara, K. P. & George, J. Challenges in measuring medication adherence: experiences from a controlled trial. *Int J Clin Pharm* **36**, 15–19 (2014).
9. MacLaughlin, E. J. *et al.* Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging* **22**, 231–255 (2005).
10. World Health Organization. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action.* (World Health Organization, 2003).
11. Jin, J., Sklar, G. E., Min Sen Oh, V. & Chuen Li, S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management* **4**, 269–286 (2008).
12. Gudeta, D. B., Leta, K., Alemu, B. & Kandula, U. R. Medication adherence and associated factors among psychiatry patients at Asella Referral and Teaching Hospital in Oromia, Ethiopia: Institution based cross sectional study. *PLOS ONE* **18**, e0283829 (2023).
13. Kretchy, I. A., Owusu-Daaku, F. T., Danquah, S. A. & Asampong, E. A psychosocial perspective of medication side effects, experiences, coping approaches and implications for adherence in hypertension management. *Clinical Hypertension* **21**, 19 (2015).
14. Nguyen, T.-M.-U., Caze, A. L. & Cottrell, N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology* **77**, 427–445 (2014).

15. Phillips, L. A., Cohen, J., Burns, E., Abrams, J. & Renninger, S. Self-management of chronic illness: the role of ‘habit’ versus reflective factors in exercise and medication adherence. *J Behav Med* **39**, 1076–1091 (2016).
16. Amato, L. *et al.* Sleep Quality and Medication Adherence in Older Adults: A Systematic Review. *Clocks & Sleep* **6**, 488–498 (2024).
17. Pantuzza, L. L., Ceccato, M. das G. B., Silveira, M. R., Junqueira, L. M. R. & Reis, A. M. M. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* **73**, 1475–1489 (2017).
18. Schmidt, S. J. *et al.* Individual factors increasing complexity of drug treatment—a narrative review. *Eur J Clin Pharmacol* **76**, 745–754 (2020).
19. Hamrahian, S. M., Maarouf, O. H. & Fülöp, T. A Critical Review of Medication Adherence in Hypertension: Barriers and Facilitators Clinicians Should Consider. *PPA Volume* **16**, 2749–2757 (2022).
20. Gast, A. & Mathes, T. Medication adherence influencing factors—an (updated) overview of systematic reviews. *Systematic Reviews* **8**, 112 (2019).
21. Zolnieriek, K. B. H. & Dimatteo, M. R. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care* **47**, 826–834 (2009).
22. Arbuthnott, A. & Sharpe, D. The effect of physician-patient collaboration on patient adherence in non-psychiatric medicine. *Patient Educ Couns* **77**, 60–67 (2009).
23. Brown, M. T. & Bussell, J. K. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc* **86**, 304–314 (2011).
24. Kardas, P., Lewek, P. & Matyjaszczyk, M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front. Pharmacol.* **4**, (2013).
25. Nieuwlaat, R. *et al.* Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**, CD000011 (2014).
26. Lam, W. Y. & Fresco, P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International* **2015**, 217047 (2015).
27. Volmink, J. & Garner, P. Directly observed therapy for treating tuberculosis - Volmink, J - 2007 | Cochrane Library.
28. Subbaraman, R. *et al.* Digital adherence technologies for the management of tuberculosis therapy: mapping the landscape and research priorities. *BMJ Glob Health* **3**, e001018 (2018).
29. Al-Qazaz, H. Kh. *et al.* The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: Translation and validation of the Malaysian version. *Diabetes Research and Clinical Practice* **90**, 216–221 (2010).
30. Fialko, L. *et al.* A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Schizophrenia Research* **100**, 53–59 (2008).

31. Lavsa, S. M., Holzworth, A. & Ansani, N. T. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *Journal of the American Pharmacists Association* **51**, 90–94 (2011).
32. Klerk, E. de, Heijde, D. van der, Landewé, R., Tempel, H. van der & Linden, S. van der. The compliance-questionnaire-rheumatology compared with electronic medication event monitoring: a validation study. *The Journal of Rheumatology* **30**, 2469–2475 (2003).
33. Stirratt, M. J. *et al.* Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Translational Behavioral Medicine* **5**, 470–482 (2015).
34. Loucks, J. *et al.* Proportion of days covered as a measure of medication adherence. *American Journal of Health-System Pharmacy* **79**, 492–496 (2022).
35. Malo, S. *et al.* Different approaches to the assessment of adherence and persistence with cardiovascular-disease preventive medications. *Curr Med Res Opin* **33**, 1329–1336 (2017).
36. El Alili, M., Vrijens, B., Demonceau, J., Evers, S. M. & Hiligsmann, M. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. *Br J Clin Pharmacol* **82**, 268–279 (2016).
37. Amirthalingam, P. *et al.* Sea Horse Optimization–Deep Neural Network: A Medication Adherence Monitoring System Based on Hand Gesture Recognition. *Sensors* **24**, 5224 (2024).
38. Tucker, C. S. *et al.* Machine learning classification of medication adherence in patients with movement disorders using non-wearable sensors. *Comput Biol Med* **66**, 120–134 (2015).
39. Lee, Y.-M. *et al.* Relationships among medication adherence, lifestyle modification, and health-related quality of life in patients with acute myocardial infarction: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* **16**, 100 (2018).
40. Liddelow, C., Mullan, B. & Novoradovskaya, E. Exploring Medication Adherence Amongst Australian Adults Using an Extended Theory of Planned Behaviour. *Int.J. Behav. Med.* **27**, 389–399 (2020).
41. Robinson, L. *et al.* A machine-learning assisted review of the use of habit formation in medication adherence interventions for long-term conditions. *Health Psychol Rev* 1–23 (2022) doi:10.1080/17437199.2022.2034516.
42. Anghel, L. A., Farcas, A. M. & Oprean, R. N. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Rep* **92**, 117–122 (2019).
43. Chan, A. H. Y., Horne, R., Hankins, M. & Chisari, C. The Medication Adherence Report Scale: A measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence. *British Journal of Clinical Pharmacology* **86**, 1281–1288 (2020).

44. Yetisen, A. K., Martinez-Hurtado, J. L., Ünal, B., Khademhosseini, A. & Butt, H. Wearables in Medicine. *Adv Mater* **30**, e1706910 (2018).
45. Lu, L. *et al.* Wearable Health Devices in Health Care: Narrative Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth* **8**, e18907 (2020).
46. Guk, K. *et al.* Evolution of Wearable Devices with Real-Time Disease Monitoring for Personalized Healthcare. *Nanomaterials* **9**, 813 (2019).
47. Sharma, A., Badea, M., Tiwari, S. & Marty, J. L. Wearable Biosensors: An Alternative and Practical Approach in Healthcare and Disease Monitoring. *Molecules* **26**, 748 (2021).
48. Silfee, V. J. *et al.* Objective measurement of physical activity outcomes in lifestyle interventions among adults: A systematic review. *Preventive Medicine Reports* **11**, 74–80 (2018).
49. Izmailova, E. S., Wagner, J. A. & Perakslis, E. D. Wearable Devices in Clinical Trials: Hype and Hypothesis. *Clin Pharmacol Ther* **104**, 42–52 (2018).
50. Han, M. *et al.* Feasibility and measurement stability of smartwatch-based cuffless blood pressure monitoring: A real-world prospective observational study. *Hypertens Res* **46**, 922–931 (2023).
51. Arakawa, T. Recent Research and Developing Trends of Wearable Sensors for Detecting Blood Pressure. *Sensors* **18**, 2772 (2018).
52. Bent, B. *et al.* Engineering digital biomarkers of interstitial glucose from noninvasive smartwatches. *NPJ Digit Med* **4**, 89 (2021).
53. Lee, H., Hong, Y. J., Baik, S., Hyeon, T. & Kim, D.-H. Enzyme-Based Glucose Sensor: From Invasive to Wearable Device. *Adv Healthc Mater* **7**, e1701150 (2018).
54. Kim, J., Campbell, A. S. & Wang, J. Wearable non-invasive epidermal glucose sensors: A review. *Talanta* **177**, 163–170 (2018).
55. Prieto-Avalos, G. *et al.* Wearable Devices for Physical Monitoring of Heart: A Review. *Biosensors (Basel)* **12**, 292 (2022).
56. Chan, P. Y., Ryan, N. P., Chen, D., McNeil, J. & Hopper, I. Novel wearable and contactless heart rate, respiratory rate, and oxygen saturation monitoring devices: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* **77**, 1268–1280 (2022).
57. Sempionatto, J. R., Lasalde-Ramírez, J. A., Mahato, K., Wang, J. & Gao, W. Wearable chemical sensors for biomarker discovery in the omics era. *Nat Rev Chem* **6**, 899–915 (2022).
58. Home | ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/>.
59. McDonough, D. J., Su, X. & Gao, Z. Health wearable devices for weight and BMI reduction in individuals with overweight/obesity and chronic comorbidities: systematic review and network meta-analysis. *Br J Sports Med* **55**, 917–925 (2021).

60. Kwan, Y. H. *et al.* EMPOWERing Patients With Diabetes Using Profiling and Targeted Feedbacks Delivered Through Smartphone App and Wearable (EMPOWER): Protocol for a Randomized Controlled Trial on Effectiveness and Implementation. *Front Public Health* **10**, 805856 (2022).
61. Rovini, E., Maremmanni, C. & Cavallo, F. How Wearable Sensors Can Support Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment: A Systematic Review. *Front Neurosci.* **11**, (2017).
62. Mattison, G. *et al.* The Influence of Wearables on Health Care Outcomes in Chronic Disease: Systematic Review. *J Med Internet Res* **24**, e36690 (2022).
63. Takahashi, S., Nakazawa, E., Ichinohe, S., Akabayashi, A. & Akabayashi, A. Wearable Technology for Monitoring Respiratory Rate and SpO₂ of COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)* **12**, 2563 (2022).
64. Bayoumy, K. *et al.* Smart wearable devices in cardiovascular care: where we are and how to move forward. *Nat Rev Cardiol* **18**, 581–599 (2021).
65. Mantovani, E. *et al.* Wearables, sensors, and smart devices for the detection and monitoring of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: Systematic review and directions for future research. *J Peripher Nerv Syst* **27**, 238–258 (2022).
66. Fozoonmayeh, D. *et al.* A Scalable Smartwatch-Based Medication Intake Detection System Using Distributed Machine Learning. *J Med Syst* **44**, 76 (2020).
67. da Silva, V. J. *et al.* Commercial Devices-Based System Designed to Improve the Treatment Adherence of Hypertensive Patients. *Sensors (Basel)* **19**, E4539 (2019).
68. Quisel, T., Foschini, L., Zbikowski, S. M. & Juusola, J. L. The Association Between Medication Adherence for Chronic Conditions and Digital Health Activity Tracking: Retrospective Analysis. *J Med Internet Res* **21**, e11486 (2019).
69. Tricco, A. C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* **169**, 467–473 (2018).
70. Cochran, J. M., Heidary, Z. & Knights, J. Characterization of activity behavior using a digital medicine system and comparison to medication ingestion in patients with serious mental illness. *NPJ Digit Med* **4**, 63 (2021).
71. Browne, S. H. *et al.* Wirelessly observed therapy compared to directly observed therapy to confirm and support tuberculosis treatment adherence: A randomized controlled trial. *PLoS Med* **16**, e1002891 (2019).
72. Kalantarian, H., Motamed, B., Alshurafa, N. & Sarrafzadeh, M. A wearable sensor system for medication adherence prediction. *Artif Intell Med* **69**, 43–52 (2016).
73. Spaulding, E. M. *et al.* Corrie Health Digital Platform for Self-Management in Secondary Prevention After Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **12**, e005509 (2019).

74. Agurto, C., Heisig, S., Abrami, A., Ho, B. K. & Caggiano, V. Parkinson's disease medication state and severity assessment based on coordination during walking. *PLoS One* **16**, e0244842 (2021).
75. Zhang, Y. *et al.* What matters the adherence with BP 24-hr self-monitoring wearable device among hypertensive patients? A population-based survey. *Transl Behav Med* **10**, 1053–1063 (2020).
76. Zhang, Y. *et al.* Adherence with blood pressure monitoring wearable device among the elderly with hypertension: The case of rural China. *Brain Behav* **10**, e01599 (2020).
77. Belknap, R. *et al.* Feasibility of an ingestible sensor-based system for monitoring adherence to tuberculosis therapy. *PLoS One* **8**, e53373 (2013).
78. Lee, H. & Youm, S. Development of a Wearable Camera and AI Algorithm for Medication Behavior Recognition. *Sensors (Basel)* **21**, 3594 (2021).
79. Levine, D., Torabi, J., Choinski, K., Rocca, J. P. & Graham, J. A. Transplant surgery enters a new era: Increasing immunosuppressive medication adherence through mobile apps and smart watches. *Am J Surg* **218**, 18–20 (2019).
80. DiCarlo, L. A. *et al.* Patient-Centered Home Care Using Digital Medicine and Telemetric Data for Hypertension: Feasibility and Acceptability of Objective Ambulatory Assessment. *J Clin Hypertens (Greenwich)* **18**, 901–906 (2016).
81. Noble, K. *et al.* Medication adherence and activity patterns underlying uncontrolled hypertension: Assessment and recommendations by practicing pharmacists using digital health care. *J Am Pharm Assoc (2003)* **56**, 310–315 (2016).
82. Cochran, J. M. *et al.* Participant Engagement and Symptom Improvement: Aripiprazole Tablets with Sensor for the Treatment of Schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* **16**, 1805–1817 (2022).
83. Profit, D. *et al.* Developing a Digital Medicine System in Psychiatry: Ingestion Detection Rate and Latency Period. *J Clin Psychiatry* **77**, e1095–e1100 (2016).
84. Daar, E. S. *et al.* Real-Time and Wireless Assessment of Adherence to Antiretroviral Therapy With Co-Encapsulated Ingestion Sensor in HIV-Infected Patients: A Pilot Study. *Clin Transl Sci* **13**, 189–194 (2020).
85. Moreau, C. *et al.* Overview on wearable sensors for the management of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* **9**, 153 (2023).
86. Lu, R. *et al.* Evaluation of Wearable Sensor Devices in Parkinson's Disease: A Review of Current Status and Future Prospects. *Parkinsons Dis* **2020**, 4693019 (2020).
87. Silva de Lima, A. L. *et al.* Freezing of gait and fall detection in Parkinson's disease using wearable sensors: a systematic review. *J Neurol* **264**, 1642–1654 (2017).
88. Bijlsma, M. J., Janssen, F. & Hak, E. Estimating time-varying drug adherence using electronic records: extending the proportion of days covered (PDC) method. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **25**, 325–332 (2016).

89. Prieto-Merino, D. *et al.* Estimating proportion of days covered (PDC) using real-world online medicine suppliers' datasets. *J Pharm Policy Pract* **14**, 113 (2021).
90. Islam, S. M. S. *et al.* Smartphone Apps for Diabetes Medication Adherence: Systematic Review. *JMIR Diabetes* **7**, e33264 (2022).
91. Ahmed, I. *et al.* Medication Adherence Apps: Review and Content Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* **6**, e62 (2018).
92. Aldeer, M., Javanmard, M. & Martin, R. P. A Review of Medication Adherence Monitoring Technologies. *Appl Syst Innov* **1**, 14 (2018).
93. Contreras-Naranjo, J. C., Wei, Q. & Ozcan, A. Mobile Phone-Based Microscopy, Sensing, and Diagnostics. *IEEE J Sel Top Quantum Electron* **22**, 1–14 (2016).
94. Remeseiro, B. & Bolon-Canedo, V. A review of feature selection methods in medical applications. *Computers in Biology and Medicine* **112**, 103375 (2019).
95. Chowdhury, M. Z. I. & Turin, T. C. Variable selection strategies and its importance in clinical prediction modelling. *Fam Med Community Health* **8**, e000262 (2020).
96. Na, E. *et al.* Relationships among medication adherence, insight, and neurocognition in chronic schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* **69**, 298–304 (2015).
97. Lee, I.-H., Lushington, G. H. & Visvanathan, M. A filter-based feature selection approach for identifying potential biomarkers for lung cancer. *J Clin Bioinform* **1**, 11 (2011).
98. Wiegand, R. E. Performance of using multiple stepwise algorithms for variable selection. *Statistics in Medicine* **29**, 1647–1659 (2010).
99. Austin, P. C. & Tu, J. V. Automated variable selection methods for logistic regression produced unstable models for predicting acute myocardial infarction mortality. *Journal of Clinical Epidemiology* **57**, 1138–1146 (2004).
100. Kucukarslan, S. N. A review of published studies of patients' illness perceptions and medication adherence: Lessons learned and future directions. *Research in Social and Administrative Pharmacy* **8**, 371–382 (2012).
101. Nelder, J. A. & Wedderburn, R. W. M. Generalized Linear Models. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (General)* **135**, 370–384 (1972).
102. Okser, S. *et al.* Regularized Machine Learning in the Genetic Prediction of Complex Traits. *PLOS Genetics* **10**, e1004754 (2014).
103. Chen, L. S. *et al.* Insights into Colon Cancer Etiology via a Regularized Approach to Gene Set Analysis of GWAS Data. *The American Journal of Human Genetics* **86**, 860–871 (2010).
104. Li, C. & Li, H. Network-constrained regularization and variable selection for analysis of genomic data. *Bioinformatics* **24**, 1175–1182 (2008).
105. Emmert-Streib, F. & Dehmer, M. High-Dimensional LASSO-Based Computational Regression Models: Regularization, Shrinkage, and Selection. *Machine Learning and Knowledge Extraction* **1**, 359–383 (2019).

106. Zou, H. & Hastie, T. Regularization and Variable Selection via the Elastic Net. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Statistical Methodology)* **67**, 301–320 (2005).
107. Zou, H. & Zhang, H. H. ON THE ADAPTIVE ELASTIC-NET WITH A DIVERGING NUMBER OF PARAMETERS. *Ann Stat* **37**, 1733–1751 (2009).
108. Fan, J. & Li, R. Statistical Challenges with High Dimensionality: Feature Selection in Knowledge Discovery. Preprint at <https://doi.org/10.48550/arXiv.math/0602133> (2006).
109. Ke, G. *et al.* LightGBM: A Highly Efficient Gradient Boosting Decision Tree. in *Advances in Neural Information Processing Systems* vol. 30 (Curran Associates, Inc., 2017).
110. Daoud, E. A. Comparison between XGBoost, LightGBM and CatBoost Using a Home Credit Dataset. *International Journal of Computer and Information Engineering* **13**, 6–10 (2019).
111. Hiratsuka, S. *et al.* Drug Compliance Scale. I. : Development of the Drug Compliance Scale. *Yakugaku Zasshi* **120**, 224–229 (2000).
112. Ueno, H., Yamazaki, Y. & Ishikawa, H. Reliability and validity of medication adherence scale for patients with chronic disease in Japan. *Japanese Journal of Health Education and Promotion* **22**, 13–29 (2014).
113. Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T. R. & Feinstein, A. R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* **49**, 1373–1379 (1996).
114. Sanchez-Pinto, L. N., Venable, L. R., Fahrenbach, J. & Churpek, M. M. Comparison of variable selection methods for clinical predictive modeling. *International Journal of Medical Informatics* **116**, 10–17 (2018).
115. Lockhart, R., Taylor, J., Tibshirani, R. J. & Tibshirani, R. A SIGNIFICANCE TEST FOR THE LASSO. *Ann Stat* **42**, 413–468 (2014).
116. Chatterjee, A. & Lahiri, S. N. Bootstrapping Lasso Estimators. *Journal of the American Statistical Association* **106**, 608–625 (2011).
117. Engebretsen, S. & Bohlin, J. Statistical predictions with glmnet. *Clinical Epigenetics* **11**, 123 (2019).
118. Craney, T. & Surles, J. Model-Dependent Variance Inflation Factor Cutoff Values. *Quality Engineering* **14(3)**, 391–403 (2007).
119. Akiba, T., Sano, S., Yanase, T., Ohta, T. & Koyama, M. Optuna: A Next-generation Hyperparameter Optimization Framework. in *Proceedings of the 25th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery & Data Mining* 2623–2631 (Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, 2019). doi:10.1145/3292500.3330701.
120. Bergstra, J., Bardenet, R., Bengio, Y. & Kégl, B. Algorithms for Hyper-Parameter Optimization. in *Advances in Neural Information Processing Systems* vol. 24 (Curran Associates, Inc., 2011).

121. DeMaris, A. A Tutorial in Logistic Regression. *Journal of Marriage and Family* **57**, 956–968 (1995).
122. Ruppap, T. M., Conn, V. S. & Russell, C. L. Medication Adherence Interventions for Older Adults: Literature Review. *Research and Theory for Nursing Practice* **22**, 114–147 (2008).
123. Conn, V. S. *et al.* Interventions to Improve Medication Adherence Among Older Adults: Meta-Analysis of Adherence Outcomes Among Randomized Controlled Trials. *The Gerontologist* **49**, 447–462 (2009).
124. Ying, X. An Overview of Overfitting and its Solutions. *J. Phys.: Conf. Ser.* **1168**, 022022 (2019).
125. Hirose K. Sparse Modeling and Model Selection. *The journal of the Institute of Electronics, Information and Communication Engineers* **99**, 392–399 (2016).
126. Feng, Z. Z., Yang, X., Subedi, S. & McNicholas, P. D. The LASSO and Sparse Least Squares Regression Methods for SNP Selection in Predicting Quantitative Traits. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics* **9**, 629–636 (2012).
127. Allison, P. D. Convergence Failures in Logistic Regression. in *SAS Global Forum*. vol. Vol. 360, No. 1 11 (2008).
128. Fricker, R. D. & Schonlau, M. Advantages and Disadvantages of Internet Research Surveys: Evidence from the Literature. *Field Methods* **14**, 347–367 (2002).
129. Portal Site of Official Statistics of Japan. *Portal Site of Official Statistics of Japan* <https://www.e-stat.go.jp/en>.
130. Taipalus, T., Isomöttönen, V., Erkkilä, H. & Äyrämö, S. Data Analytics in Healthcare: A Tertiary Study. *SN COMPUT. SCI.* **4**, 87 (2022).
131. Flanagin, A., Curfman, G. & Bibbins-Domingo, K. Data Sharing and the Growth of Medical Knowledge. *JAMA* **328**, 2398–2399 (2022).
132. JMIR Data - About the Journal. <https://data.jmir.org/about-journal/about-the-publisher>.
133. Five years of Scientific Data. *Sci Data* **6**, 72 (2019).
134. Haemmerli, M., Ammann, R. A., Roessler, J., Koenig, C. & Brack, E. Vital signs in pediatric oncology patients assessed by continuous recording with a wearable device, NCT04134429. *Sci Data* **9**, 89 (2022).
135. Islam, S. M. S. & Maddison, R. A Comparison of Blood Pressure Data Obtained From Wearable, Ambulatory, and Home Blood Pressure Monitoring Devices: Prospective Validation Study. *JMIR Data* **1**, e22436 (2020).
136. Hosseini, S. *et al.* A multimodal sensor dataset for continuous stress detection of nurses in a hospital. *Sci Data* **9**, 255 (2022).
137. Deering, S. *et al.* Real-world longitudinal data collected from the SleepHealth mobile app study. *Sci Data* **7**, 418 (2020).

138. Kang, S. *et al.* K-EmoPhone: A Mobile and Wearable Dataset with In-Situ Emotion, Stress, and Attention Labels. *Sci Data* **10**, 351 (2023).
139. Daneault, J.-F. *et al.* Accelerometer data collected with a minimum set of wearable sensors from subjects with Parkinson's disease. *Sci Data* **8**, 48 (2021).
140. Vergara-Diaz, G. *et al.* Limb and trunk accelerometer data collected with wearable sensors from subjects with Parkinson's disease. *Sci Data* **8**, 47 (2021).
141. Elm, J. J. *et al.* Feasibility and utility of a clinician dashboard from wearable and mobile application Parkinson's disease data. *npj Digit. Med.* **2**, 1–6 (2019).
142. Firestore. *Firebase* <https://firebase.google.com/docs/firestore?hl=ja>.
143. Kesavan, R., Gay, D., Thevessen, D., Shah, J. & Mohan, C. Firestore: The NoSQL Serverless Database for the Application Developer. in *2023 IEEE 39th International Conference on Data Engineering (ICDE)* 3376–3388 (2023).
doi:10.1109/ICDE55515.2023.00259.
144. RFC 4122: A Universally Unique IDentifier (UUID) URN Namespace.
<https://www.rfc-editor.org/rfc/rfc4122>.
145. HealthKit. *Apple Developer Documentation*
<https://developer.apple.com/documentation/healthkit>.
146. Elliott, R. Addictive consumption: Function and fragmentation in postmodernity. *J Consum Policy* **17**, 159–179 (1994).
147. Cerna, M. & Harvey, A. F. The Fundamentals of FFT-Based Signal Analysis and Measurement.
148. Zhang, X. & Cheng, G. Bootstrapping High Dimensional Time Series. Preprint at <https://doi.org/10.48550/arXiv.1406.1037> (2014).
149. スマートウォッチ市場は375.8万台で初の前年度比マイナス << プレスリリース. 株式会社MM総研 <https://www.m2ri.jp/release/detail.html?id=625>.
150. モバイル社会研究所 “スマートウォッチ所有率2割弱：若い世代の所有がのびる” <https://www.moba-ken.jp/project/lifestyle/20240613.html> - Google 検索.

BC%92%E5%89%B2%E5%BC%B1%EF%BC%9A%E8%8B%A5%E3%81%84%E4%B8%96%E4%BB%A3%E3%81%AE%E6%89%80%E6%9C%89%E3%81%8C%E3%81%AE%E3%81%B3%E3%82%8B%E2%80%9D+https%3A%2F%2Fwww.mobaken.jp%2Fproject%2Flifestyle%2F20240613.html&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzEwOGowajeoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8.

151. Iqhrammullah, M. *et al.* Dropout rate in clinical trials of smartphone apps for diabetes management: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* **212**, 111723 (2024).
152. Melville, K. M., Casey, L. M. & Kavanagh, D. J. Dropout from Internet-based treatment for psychological disorders. *Br J Clin Psychol* **49**, 455–471 (2010).
153. Torous, J., Lipschitz, J., Ng, M. & Firth, J. Dropout rates in clinical trials of smartphone apps for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* **263**, 413–419 (2020).
154. Goodday, S. M. *et al.* Value of Engagement in Digital Health Technology Research: Evidence Across 6 Unique Cohort Studies. *J Med Internet Res* **26**, e57827 (2024).
155. Wickwire, E. M. The Value of Digital Insomnia Therapeutics: What We Know and What We Need To Know. *J Clin Sleep Med* **15**, 11–13 (2019).
156. Vandelanotte, C., Spathonis, K. M., Eakin, E. G. & Owen, N. Website-delivered physical activity interventions a review of the literature. *Am J Prev Med* **33**, 54–64 (2007).
157. Funk, K. L. *et al.* Associations of internet website use with weight change in a long-term weight loss maintenance program. *J Med Internet Res* **12**, e29 (2010).
158. Alkhalidi, G. *et al.* The effectiveness of technology-based strategies to promote engagement with digital interventions: a systematic review protocol. *JMIR Res Protoc* **4**, e47 (2015).
159. Gadkari, A. S. & McHorney, C. A. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: How unintentional is it really? *BMC Health Serv Res* **12**, 98 (2012).
160. Sakurai, H. Causal Verification of Intentional and Unintentional Medication Non-adherence. *Journal of Household Economics* **51**, 107–118 (2020).
161. Tsuboi, K. *et al.* Survey of the Patients' Consciousness Affecting Medication Adherence. *Iryo Yakugaku (Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences)* **38**, 522–533 (2012).
162. Chan, A. H. Y., Cooper, V., Lycett, H. & Horne, R. Practical Barriers to Medication Adherence: What Do Current Self- or Observer-Reported Instruments Assess? *Front. Pharmacol.* **11**, (2020).
163. Phillips, L. A., Burns, E. & Leventhal, H. Time-of-Day Differences in Treatment-Related Habit Strength and Adherence. *Annals of Behavioral Medicine* **55**, 280–285 (2021).
164. Vervloet, M. *et al.* Lazy Sunday afternoons: the negative impact of interruptions in patients' daily routine on adherence to oral antidiabetic medication. A multilevel analysis of electronic monitoring data. *Eur J Clin Pharmacol* **69**, 1599–1606 (2013).

165. Elkan, C. The foundations of cost-sensitive learning. in *International joint conference on artificial intelligence* vol. 17 973–978 (Lawrence Erlbaum Associates Ltd, 2001).
166. Keogh, A., Dorn, J. F., Walsh, L., Calvo, F. & Caulfield, B. Comparing the Usability and Acceptability of Wearable Sensors Among Older Irish Adults in a Real-World Context: Observational Study. *JMIR Mhealth Uhealth* **8**, e15704 (2020).
167. Scholte, N. T. B. *et al.* A scoping review on advancements in noninvasive wearable technology for heart failure management. *npj Digit. Med.* **7**, 1–15 (2024).
168. Gu, Y. *et al.* Predicting medication adherence using ensemble learning and deep learning models with large scale healthcare data. *Sci Rep* **11**, 18961 (2021).
169. Killian, J. A. *et al.* Learning to Prescribe Interventions for Tuberculosis Patients Using Digital Adherence Data. Preprint at <https://doi.org/10.48550/arXiv.1902.01506> (2019).
170. Bohlmann, A., Mostafa, J. & Kumar, M. Machine Learning and Medication Adherence: Scoping Review. *JMIRx Med* **2**, e26993 (2021).
171. Reis, Z. S. N. *et al.* Artificial intelligence-based tools for patient support to enhance medication adherence: a focused review. *Front Digit Health* **7**, 1523070 (2025).

謝辞

慶應義塾大学薬学部 医薬品情報学講座 堀里子 教授には、研究者としての基礎が未熟であった私に対して、実現可能であるか不明瞭である中、本研究実施の機会を与えてくださり、立案・計画から遂行に至るまで、終始親身かつ力強くご指導ご鞭撻を賜りました。また、指導教員として本論文の細部にまでとても有益なご助言を賜りました。心から深謝致します。

本論文の審査にあたり、ご精読および有益な助言を賜りました、慶應義塾大学薬学部 教授 漆原尚巳 先生、慶應義塾大学医学部 准教授 河添仁 先生、高崎健康福祉大学薬学部 教授 青森達先生に深く御礼申し上げます。

慶應義塾大学薬学部 医薬品情報学講座 今井俊吾 准教授には、研究手法に対して有意義な示唆をいただくとともに、毎回大変細やかな確認を通して、論文作成に多大なサポートをいただきました。謹んで感謝申し上げます。

慶應義塾大学薬学部 医薬品情報学講座 木崎速人 助教には、本研究の共同研究者として、研究の展開方針や成果発表に関して多くの助言・ご指南を賜るとともに、大学院生活を通して公私ともに支えていただきました。厚く御礼申し上げます。

同講座 土屋雅美 特任講師、柳澤友希 特任助教には、研究で得られた結果に対する種々の考察点の提供、および研究成果のまとめ方・論述方法に関して、多くの助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

同講座の卒業生である卯田健太氏、中司和希氏には、本研究の根幹となるデータベースおよびアプリケーションに作成・テストに際して多大な助力をいただきました。共に研究を進め、研究遂行に貢献していただき、厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、様々な立場から多大なる協力を提供いただいた下記の皆様に、心より感謝申し上げます。

- ✓ 同講座スタッフ、早川雅代氏、佐山杏子氏、後藤翔子氏、岡本邦香氏：研究成果に関する対外発表時の出張経費処理を始めとする、諸々の学内手続きサポートに対して。
- ✓ 同講座大学院生、岡澤優太氏、池上慶祐氏：研究手法、論文作成にかかるディスカッションおよび、大学院生活の仲間としての精神的な支えに対して。
- ✓ 同講座、私の在籍期間に関わりがあった全ての学生諸氏：本研究期間を通じたグループディスカッション・発表機会等における種々のフィードバックに対して、さらに研究内外での交流を通じた精神的な支えに対して。

最後に、長きにわたって精神的/経済的に支援し、研究に専念できる環境を提供してくれた祖父母/両親/兄弟/妻をはじめ、家族全員に深く感謝致します。