

原 著

薬物使用経験のある HIV 陽性者において危険ドラッグ使用が
服薬アドヒアランスに与える影響嶋根 卓也¹⁾, 今村 顕史²⁾, 池田 和子³⁾, 山本 政弘⁴⁾,
辻 麻理子⁴⁾, 長与由紀子⁴⁾, 松本 俊彦¹⁾¹⁾ 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部,
²⁾ がん・感染症センター都立駒込病院感染症科, ³⁾ 国立研究開発法人国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター, ⁴⁾ 国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター

目的: 薬物使用経験のある HIV 陽性者において, 危険ドラッグ使用は抗 HIV 薬 (ARV) の服薬アドヒアランスを低下させているという仮説を立て, HIV/エイズ診療拠点病院の通院患者を対象に検証することを目的とした。

方法: 2013 年 12 月から 2014 年 6 月にかけて, HIV/エイズ診療拠点病院 3 施設に通院する患者を対象に無記名自記式調査を実施した。危険ドラッグを含む薬物使用や服薬アドヒアランスは自己申告にて評価した。薬物依存の重症度の評価には Drug Abuse Screening Test (DAST-20) 日本語版を用いた。

結果: 有効回答が得られた薬物使用経験のある HIV 陽性者 197 名は, ARV の飲み忘れがある不良群 ($n=24$) と, 飲み忘れがない良好群 ($n=173$) に分類された。不良群は良好群に比べて, 危険ドラッグ使用率が有意に高かった (不良群: 54.2%, 良好群: 27.2%, $p=0.016$)。危険ドラッグ使用者の 93.3% が亜硝酸エステル (RUSH) を併用していた。服薬アドヒアランスを従属変数, 危険ドラッグ使用を独立変数とするロジスティック回帰分析を実施したところ, 基本属性等を共変量として投入した Model 1 (調整済みオッズ比 [AOR]: 3.71, 95%CI: 1.30-10.56) および, 共変量に RUSH 使用を加えた Model 2 では有意に高い結果が得られた (AOR: 3.68, 95%CI: 1.29-10.48)。しかし, 共変量に DAST-20 スコアを加えた Model 3 では有意差が認められず (AOR: 1.81, 95%CI: 0.53-6.19), DAST-20 スコアのみが有意に高かった (AOR: 1.36, 95%CI: 1.16-1.59)。

考察: 薬物使用経験のある HIV 陽性者において危険ドラッグ使用は, 基本属性や RUSH 併用の有無にかかわらず, 服薬アドヒアランスを低下させている。しかし, DAST-20 スコアで調整すると危険ドラッグ使用による影響が消えてしまうことから, 服薬アドヒアランス低下を予測する要因としては, 危険ドラッグ使用の有無よりも薬物依存の重症度がより影響していると示唆される。

キーワード: HIV/AIDS, アドヒアランス, 物質使用障害, 危険ドラッグ

日本エイズ学会誌 20: 32-40, 2018

序 文

抗 HIV 薬による ART 療法 (antiretroviral therapy) の治療効果は, 服薬アドヒアランスの維持・向上が大きく関わっている。服薬アドヒアランスの低下は, ART 療法の治療効果を減弱させるだけでなく^{1,2)}, 薬剤耐性ウイルス発生にもつながる^{3,4)}。服薬アドヒアランスを低下させる要因として, うつ病, 不安障害, パニック障害などの精神障害⁵⁾や, アルコールを含む物質使用の存在が指摘されている^{6,7)}。

わが国では, 精神科医療を受ける薬物依存患者の多くが覚せい剤症例である。2016 年に実施された「全国精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」によれば,

覚せい剤を主たる薬物 (現在の精神科的症状に関して, 臨床的に最も関連が深いと思われる薬物) とする患者が占める割合が最も多い⁸⁾。覚せい剤使用が HIV 陽性者の服薬アドヒアランスを著しく損ねていることが指摘されている⁹⁾。たとえば, ART 療法を受けている HIV 陽性者を対象とした縦断研究によれば, 覚せい剤使用者は非薬物使用者に比べて服薬アドヒアランスが不良となるリスクが 7 倍高いと報告されている¹⁰⁾。また, HIV 陽性の男性間性交渉者 (Men who have sex with men, 以下 MSM と表記する) を対象とした後ろ向き研究によれば, 性交時に覚せい剤を使う者の薬物耐性のリスクは 4 倍高いことが報告されている¹¹⁾。

一方, HIV 陽性者の服薬アドヒアランスを考える上で, 近年社会問題化した危険ドラッグ (new psychoactive substances: NPS) の存在は無視できない。危険ドラッグとは, 規制対象となっている物質の化学構造式の一部を変更することで, 法規制を逃れる形で販売されている物質の総称を指す

著者連絡先: 嶋根卓也 (〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部)

2017 年 8 月 16 日受付; 2017 年 10 月 25 日受理

言葉である。2014年6月、東京・池袋において、脱法ハーブを吸引した運転者が自動車を暴走させ、8人の死傷者をだした。この事件は、脱法ドラッグが社会問題化する上での象徴的な事件とされる¹²⁾。その後、2014年7月には警察庁と厚生労働省が脱法ドラッグ（当時）の呼称に関する公募を行い、「危険ドラッグ」という名称が誕生し、現在に至っている。

わが国では、2011年頃から、合法ハーブ（植物片）、アロマリキッド（液体）、バスソルト（粉末）として製品が流通し、薬物依存臨床では危険ドラッグによる物質使用障害患者の増加が報告されている¹³⁾。危険ドラッグ製品には、大麻成分に類似する合成カンナビノイドや、覚せい剤に類似するカチノン系化合物といった有害成分が含有され、その依存性および細胞毒性の高さが指摘されている¹⁴⁾。欧州では、注射器による危険ドラッグ使用が、血液を媒介とする新たな感染症となることが危惧されており、危険ドラッグの注射器使用者における高いC型肝炎陽性率が報告されている¹⁵⁾。しかしながら、危険ドラッグ使用がARVの服薬アドヒアランスに与える影響に関する報告は、著者らが調べた限り存在せず、依然として不明である。

そこで、本研究では薬物使用経験のあるHIV陽性者において、危険ドラッグ使用は抗HIV薬の服薬アドヒアランスを低下させているという仮説を立て、HIV/エイズ診療拠点病院の通院患者を対象に検証することを目的とした。

方 法

1. 対象者および調査方法

HIV/エイズ診療拠点病院3施設（国立国際医療研究センター病院、がん・感染症センター都立駒込病院、九州医療センター）に通院中の20歳以上のHIV陽性者を調査対象とした。薬害エイズ感染者および外国人患者は、属性が大きく異なるため調査対象から除外した。

2013年12月から2014年6月にかけて、無記名自記式の質問紙調査を実施した。調査期間中に外来受診した対象者に対して、主治医が診察時に文書を用いて研究目的および研究内容を説明し、調査用紙、返信用封筒、記入用ボールペンを手渡した。対象者は、任意の場所（自宅、待合室など）で回答し、記入済みの調査用紙を返信用封筒に厳封し、国立精神・神経医療研究センター（以下、当センターと表記）まで郵送した。なお、一部の施設では院内に設置された回収箱への提出を認め、対象施設からまとめて当センターまで郵送した。研究実施にあたり、当センターを含む各施設の倫理委員会の承認を得た。

2. 調査項目

薬物使用は、生涯における薬物使用経験の有無を尋ね、何らかの薬物使用経験がある場合は、計12種類の薬物に

ついて使用経験（これまでに少なくとも1回以上の使用）を尋ねた。計12種類の薬物とは、大麻、危険ドラッグ、亜硝酸エステル（以下、RUSHと表記する）、5-MeO-DIPT、覚せい剤、MDMA、ケタミン、コカイン、シンナー、ガス、睡眠薬・抗不安薬などの処方薬（乱用目的に限る）、風邪薬・鎮咳薬などの市販薬（乱用目的に限る）である。危険ドラッグは製品の形状別にハーブ系、パウダー系、リキッド系をそれぞれ分けて尋ねた。ハーブ系には合成カンナビノイド、パウダー系やリキッド系には合成カチノンと含有される成分が分かっていた時期もあったが、形状からは含有される成分は同定できないという指摘もあるため、形状別のデータを統合し、「いずれかの危険ドラッグ使用経験」として再カテゴリ化した。一方、RUSHは吸入剤であり、現在では指定薬物として分類されている。指定薬物であるRUSHを危険ドラッグとして分類することも可能であるが、合成カンナビノイド等の有害成分を含有する危険ドラッグとは使用方法や薬理作用も大きく異なるため、今回は危険ドラッグとは独立させた。なお、危険ドラッグは、調査時点では脱法ドラッグと呼ばれていたため、調査用紙では「脱法ドラッグ」と表記した。薬物依存の重症度は、信頼性および妥当性が検証された自記式評価尺度であるDrug Abuse Screening Test (DAST-20) 日本語版を用いた¹⁶⁾。

薬物使用と同様に服薬アドヒアランスを低下させる要因として知られるアルコール使用障害の程度¹⁷⁾については、WHOのアルコール依存症スクリーニングテストとして知られるAUDIT (The Alcohol Use Disorder Identification Test) 日本語版を用いて評価した¹⁸⁾。

抗HIV薬の服薬アドヒアランスについては、自己申告にて評価した。「薬物使用による影響で、抗HIV薬を飲み忘れたことがありますか？」と尋ね、「過去1年以内にある」、「あるが、過去1年以内にはない」、「一度もない」、から1つを選択する方法をとった。「過去1年以内にある」、「あるが、過去1年以内にはない」を統合し、服薬アドヒアランスの「不良群」とし、「一度もない」という回答を「良好群」として再カテゴリ化した。無回答の場合は、「不良群」としてデータクリーニングを行った。

3. 統計解析

対象者のフローチャートを図1に示した。調査期間中に362名から回答を得た。このうち白紙回答であった2名、および薬物使用についての問いが無回答であった7名を除外し、353名を有効回答者とした。有効回答者は、平均年齢46.6歳、男性比率96.3%、MSM割合86.7%、いずれかの薬物使用経験率は全体の55.8%であった。この有効回答者の中から、いずれかの薬物使用経験を有する者を「薬物使用経験のあるHIV陽性者 (n=197)」として抽出し、本研究の仮説を検証する上での分析対象者と設定した。分

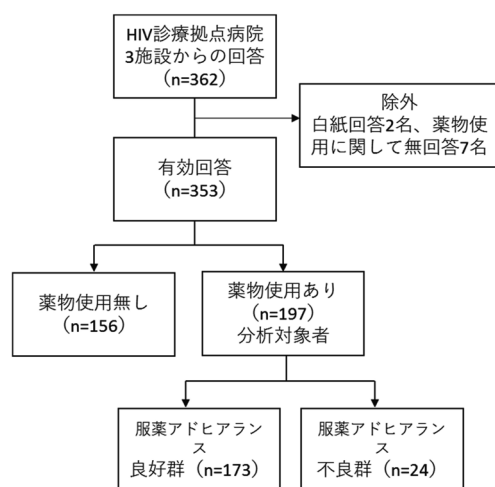


図 1 対象者のフローチャート

析対象者は、薬物使用の影響により ARV の飲み忘れがあった服薬アドヒアランス不良群 ($n=24$) (以下、不良群と表記) と、飲み忘れがなかった服薬アドヒアランス良好群 ($n=173$) (以下、良好群と表記) に分類された。統計解析は、まず基本属性および薬物使用経験についてクロス集計を行った (表 1)。群間の有意差検定は、フィッシャーの直接確率法を用いた。次に、各薬物の使用経験をクロス集計し、危険ドラッグと他の薬物との併用状況について確認した (表 2)。

仮説検証のために、服薬アドヒアランス (不良群/良好群) を従属変数、危険ドラッグ使用を独立変数とする二変量解析を行い、粗オッズ比および 95% 信頼区間を算出した。次に、3 パターンのモデルを設定し、ロジスティック回帰分析により調整済オッズ比および 95% 信頼区間を算出した。まず Model 1 では、年齢、性別、MSM (該当/非該当)、現在の仕事 (あり/なし)、生活保護 (受給/非受給)、

表 1 服薬アドヒアランス別にみた対象者の基本属性および薬物使用経験

	薬物使用経験の ある HIV 陽性者 (<i>n</i> = 197)		服薬アドヒアランス ¹				<i>p</i> -Value ²
			良好群 (<i>n</i> = 173)		不良群 (<i>n</i> = 24)		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
平均年齢	44.2 歳		44.3 歳		43.6 歳		0.732
性別（男性）	194	98.5%	170	98.3%	24	100.0%	1.000
男性間性交渉者（MSM）	189	95.9%	165	95.4%	24	100.0%	0.599
現在の仕事（あり）	161	81.7%	143	82.7%	18	75.0%	0.398
生活保護（受給中）	24	12.2%	19	11.0%	5	20.8%	0.284
最終学歴（高校卒業以上）	188	95.4%	165	95.4%	23	95.8%	0.697
薬物使用経験							
亜硝酸エステル（RUSH）	180	91.4%	158	91.3%	22	91.7%	1.000
5-MeO-DIPT	87	44.2%	71	41.0%	16	66.7%	0.027
危険ドラッグ	60	30.5%	47	27.2%	13	54.2%	0.016
大麻	46	23.4%	36	20.8%	10	41.7%	0.037
覚せい剤	46	23.4%	32	18.5%	14	58.3%	<0.001
ガス	31	15.7%	23	13.3%	8	33.3%	0.031
MDMA	26	13.2%	19	11.0%	7	29.2%	0.023
コカイン	13	6.6%	8	4.6%	5	20.8%	0.012
有機溶剤	9	4.6%	8	4.6%	1	4.2%	1.000
処方薬乱用	9	4.6%	5	2.9%	4	16.7%	0.014
ケタミン	7	3.6%	4	2.3%	3	12.5%	0.040
市販薬乱用	6	3.0%	3	1.7%	3	12.5%	0.025
DAST-20 スコア（平均）	2.7		2.2		6.6		<0.001
AUDIT スコア（平均）	6.1		5.9		7.9		0.090

¹ 服薬アドヒアランス: 「不良群: 薬物使用の影響により ARV の飲み忘れがあった群」, 「良好群: 薬物使用の影響では ARV の飲み忘れがなかった群」。² フィッシャーの直接確率法による p 値。

表 2 各薬物の併用状況

	RUSH <i>n</i> = 180	5-MeO-DIPT <i>n</i> = 87	危険ドラッグ <i>n</i> = 60	大麻 <i>n</i> = 46	覚せい剤 <i>n</i> = 46	ガス <i>n</i> = 31	MDMA <i>n</i> = 26
亜硝酸エステル (RUSH)	—	95.4%	93.3%	84.8%	91.3%	96.8%	84.6%
5-MeO-DIPT	46.1%	—	68.3%	52.2%	71.7%	67.7%	69.2%
危険ドラッグ	31.1%	47.1%	—	54.3%	56.5%	54.8%	61.5%
大麻	21.7%	27.6%	41.7%	—	54.3%	29.0%	65.4%
覚せい剤	23.3%	37.9%	43.3%	54.3%	—	61.3%	73.1%
ガス	16.7%	24.1%	28.3%	19.6%	41.3%	—	34.6%
MDMA	12.2%	20.7%	26.7%	37.0%	41.3%	29.0%	—

表 3 危険ドラッグ使用と服薬アドヒアランスとの関連

	Crude OR	95% CI	Model 1		Model 2		Model 3	
			Adj. OR	95% CI	Adj. OR	95% CI	Adj. OR	95% CI
危険ドラッグ使用	3.17	(1.33~7.56)	3.71	(1.30~10.56)	3.68	(1.29~10.48)	1.81	(0.53~6.19)
亜硝酸エステル (RUSH) 使用	1.04	(0.22~4.88)	—	—	0.75	(0.12~4.53)	0.39	(0.06~2.45)
DAST-20 スコア	1.37	(1.21~1.54)	—	—	—	—	1.36	(1.16~1.59)

Model 1 : 年齢, 性別, MSM, 現在の仕事 (あり/なし), 生活保護 (受給あり/受給なし), 最終学歴 (高校卒業以上/高校卒業以下), AUDIT スコアで調整。Model 2 : Model 1 に RUSH 使用を投入した。Model 3 : Model 2 に DAST-20 スコアを投入した。Crude OR : 粗オッズ比, Adj. OR : 調整済みオッズ比。

表 4 覚せい剤ドラッグ使用と服薬アドヒアランスとの関連

	Crude OR	95% CI	Model 1		Model 2		Model 3	
			Adj. OR	95% CI	Adj. OR	95% CI	Adj. OR	95% CI
覚せい剤使用	6.17	(2.51~15.14)	7.23	(2.35~22.23)	9.38	(2.78~31.65)	2.40	(0.50~11.62)
亜硝酸エステル (RUSH) 使用	1.04	(0.22~4.88)	—	—	0.23	(0.03~1.52)	0.27	(0.04~1.88)
DAST-20 スコア	1.37	(1.21~1.54)	—	—	—	—	1.31	(1.09~1.57)

Model 1 : 年齢, 性別, MSM, 現在の仕事 (あり/なし), 生活保護 (受給あり/受給なし), 最終学歴 (高校卒業以上/高校卒業以下), AUDIT スコアで調整。Model 2 : Model 1 に RUSH 使用を投入した。Model 3 : Model 2 に DAST-20 スコアを投入した。Crude OR : 粗オッズ比, Adj. OR : 調整済みオッズ比。

最終学歴 (高校卒業以上/以下) といった属性情報に加え, AUDIT スコアを共変量としてモデルに投入した。つづいて, Model 1 に RUSH 使用の有無を投入し, Model 2 とした。さらに, Model 2 に DAST-20 スコアを投入し, Model 3 とした (表 3)。なお, 比較対象として覚せい剤使用を独立変数とする分析も同時に行った (表 4)。

結 果

表 1 に, 対象者の基本属性および薬物使用経験に関する結果を示した。分析対象者の平均年齢は 44.2 歳, 男性比率は 98.5%, MSM 割合は 95.9% であった。全体の 81.7% が現在何らかの仕事に従事しており, 生活保護受給率は 12.2% であった。高校卒業以上の学歴を有する者は全体の 95.4% であった。薬物使用経験率は, RUSH が 91.4% と最

も高く, 5-MeO-DIPT 44.2%, 危険ドラッグ 30.5%, 大麻 23.4%, 覚せい剤 23.4% と続いた。

対象者の基本属性は, 良好群と不良群との間で大きな差がみられず, いずれも有意差が認められなかった。危険ドラッグ使用率は, 良好群 (27.2%) に比べて, 不良群 (54.2%) が高く有意差が認められた ($p=0.016$)。その他, 5-MeO-DIPT, 大麻, 覚せい剤, ガス, MDMA, コカイン, 処方薬乱用, ケタミン, 市販薬乱用の経験率についても良好群よりも不良群のほうが高く, いずれも有意差が認められた。DAST-20 スコアは, 良好群の平均値が 2.2 点に対して, 不良群では 6.6 点と有意に高かった ($p<0.001$)。一方, AUDIT スコアは, 良好群 5.9 点, 不良群 7.9 点であり, 群間に有意差は認められなかった ($p=0.090$)。

表 2 に, 各薬物の併用状況に関する結果を示した。危険

ドラッグ使用経験者における RUSH 併用率は 93.3%, 5-MeO-DIPT 併用率が 68.3%, 大麻併用率が 41.7%, 覚せい剤併用率が 43.3% であった。

表 3 に、服薬アドヒアランスを従属変数、危険ドラッグ使用を独立変数とするロジスティック回帰分析の結果を示した。基本属性や AUDIT スコアを共変量として投入した Model 1 (調整済オッズ比 [AOR] : 3.71, 95%CI : 1.30–10.56) および、共変量に RUSH 使用を加えた Model 2 では有意に高い結果が得られた (AOR : 3.68, 95%CI : 1.29–10.48)。しかし、共変量に DAST-20 スコアを加えた Model 3 では有意差が認められず (AOR : 1.81, 95%CI : 0.53–6.19), DAST-20 スコアのみが有意に高かった (AOR : 1.36, 95%CI : 1.16–1.59)。

表 4 に、服薬アドヒアランスを従属変数、覚せい剤使用を独立変数とするロジスティック回帰分析の結果を示した。表 3 の結果と同様の傾向がみられ、覚せい剤使用が服薬アドヒアランスに与える影響は、Model 1 (AOR : 7.23, 95%CI : 2.35–22.23), Model 2 (AOR : 9.38, 95%CI : 2.78–31.65) まで有意差が認められたが、Model 3 では有意差が認められず (AOR : 2.40, 95%CI : 0.50–11.62), DAST-20 スコアのみが有意に高かった (AOR : 1.31, 95%CI : 1.09–1.57)。

考 察

本研究では、危険ドラッグ使用が抗 HIV 薬の服薬アドヒアランスを低下させているという仮説を立て、薬物使用経験のある HIV 陽性者を対象に因果推論を行った。

ロジスティック回帰分析では 3 パターンのモデルを想定して、危険ドラッグ使用が服薬アドヒアランスに与える影響を検証した。Model 1 において、基本的属性や AUDIT スコアをモデルに投入したところ、危険ドラッグ使用は服薬アドヒアランスが不良となるリスクを増大させており、覚せい剤使用においても同様の結果が得られた。これらの結果は、年齢、仕事の有無、生活保護の受給状況、最終学歴といった対象者の属性や、アルコール使用障害の程度にかかわらず、危険ドラッグ使用が服薬アドヒアランスを低下させる可能性を示している。アルコール使用障害が ARV の服薬アドヒアランスを低下させ、治療アウトカムの悪化につながることは数多くの先行研究で報告されている¹⁷⁾。しかし、今回はこれらの報告とは異なる結果が得られた。その理由として、研究対象者を「薬物使用経験のある HIV 陽性者」に限定したことが影響していると考えられる。HIV 陽性者全体でみれば、アルコール使用障害は服薬アドヒアランスを低下させる要因であるが、薬物使用者に限ってみれば、アルコール使用障害の程度よりも、危険ドラッグ使用のほうが服薬アドヒアランスに与えるインパクトが大きいという因果構造になっていると推測される。

一方、覚せい剤使用が抗 HIV 薬アドヒアランスを低下させることは複数の先行研究と一致する結果である^{9–11)}。しかし、服薬アドヒアランスを低下させる理由について論じた報告は少ない。20 名の HIV 陽性の MSM を対象とした質的研究によれば、覚せい剤依存症になることは、正しく食事をする、十分な睡眠をとる、処方された薬を服用する、定期的に受診をする、支払いをする、仕事をするといった HIV ケアに必要な正しい生活習慣を損なうことにつながるという¹⁹⁾。危険ドラッグ製品には、覚せい剤に類似したカチノン系誘導体が含有されており、覚せい剤類似の薬理作用によって、覚せい剤と同様に正しい生活習慣を損ねている可能性が考えられる。

Model 2 では、Model 1 に加え、併用率が高かった RUSH 使用を投入したところ、危険ドラッグ使用の調整済オッズ比は有意に高いままで維持された。一方、RUSH 使用単独の調整済オッズ比は有意ではなかった。これらの結果は、RUSH 併用の有無は服薬アドヒアランスには影響していないことを示唆している。RUSH の主成分である亜硝酸エステルには肛門括約筋の弛緩作用があり、主として肛門性交時のセックスドラッグとして使用されることが報告されている²⁰⁾。幻覚や妄想といったさまざまな精神症状を引き起こしている合成カンナビノイドや合成カチノン含有の危険ドラッグに比べ、亜硝酸エステルの精神毒性は低く、結果として服薬アドヒアランスへの影響がみられなかったと考えられる。

つづいて Model 3 では、Model 2 に加え、薬物依存の重症度を評価する DAST-20 スコアを投入したところ、危険ドラッグ使用の調整済オッズ比は有意ではなくなり、DAST-20 スコアのみが有意に高い調整済オッズ比を示していた。これらの結果は、危険ドラッグ使用は、服薬アドヒアランスを低下させているようにみえるが、薬物依存の重症度が服薬アドヒアランスに与えるインパクトを考慮した場合、危険ドラッグ使用の影響は消えてしまうことを意味すると考えられる。これは覚せい剤使用においても同様の結果が得られている。薬物依存の評価尺度は、国際的には数多く開発されているが、信頼性・妥当性が検証された日本語版の評価尺度は限られている。DAST-20 は、薬物使用に伴う問題の重症度を評価する尺度である¹⁶⁾。使用薬物の種類、使用期間、使用頻度を問わず評価することが可能であり、薬物使用に伴う問題を家族、社会、雇用、法律、医療と幅広く捉えているという特徴がある。評価は自記式で実施し、測定時間は 5 分程度という簡便さがあることから、HIV 臨床において薬物問題をスクリーニングするツールとして活用されることが期待される。

以上の考察をまとめると、薬物使用経験のある HIV 陽性者において危険ドラッグ使用は、基本属性やアルコール

使用障害の程度、そして RUSH 併用の有無にかかわらず、ARV の服薬アドヒアランスを低下させている。しかし、DAST-20 スコアで調整すると危険ドラッグ使用による影響が消えてしまうことから、服薬アドヒアランスを予測する因子として、危険ドラッグ使用の有無よりも、薬物依存の重症度の高さがより強く影響していると示唆される。

本研究には次にあげる限界がある。第一の限界は、対象者の代表性である。本研究は HIV/エイズ診療拠点病院 3 施設と限られた医療機関で実施された調査に基づいており、必ずしもわが国の HIV 陽性者を代表する集団とはいえず、対象者の選択においてセレクションバイアスが生じている可能性を否定できない。しかし、全国規模で実施された調査と比較すると、本研究の対象者は大きく異なっていないことがわかる。たとえば、Hayashi らは、2013 年 7 月から 12 月にかけて全国 9 施設の HIV/エイズ診療拠点病院から 963 名の HIV 陽性者を対象とした調査を実施し、平均年齢 42 歳、男性比率 95.3%、何らかの薬物使用経験率 54.2% と報告している²¹⁾。これに対して、本研究の有効回答者 (353 名) の平均年齢は 46.6 歳、男性比率 96.3%、何らかの薬物使用経験率 55.8% ときわめて類似する結果が得られている。一方、生活保護受給率については、本研究の分析対象者 (薬物使用経験者) が 12.2% であるのに対し、非薬物使用者では 9.6% であり、群間に有意差は認められていない ($p=0.739$)。また、全国のプロック拠点病院に入院している HIV 陽性者を対象とした研究によれば、世帯全体の収入源を生活保護とする割合は 8.2% と報告されている²²⁾。これらのデータと比較すると、本研究の分析対象者における生保受給率は、非薬物使用者や全国調査の結果に比べると若干高いものの、サンプルの代表性が崩れるほどの差異はないと考えられる。こうした HIV 陽性者の基本属性や薬物使用状況との比較を踏まえると、本研究で生じているセレクションバイアスはそれほど大きくはなく、比較的代表性の高いサンプルが得られたと示唆される。

第二の限界は、服薬アドヒアランスの評価を自己申告に基いている点である。研究領域において、ARV 服薬アドヒアランスの測定は、自己申告の他、薬瓶の開閉により服薬状況を記録する Medication Event Monitoring Systems (MEMS: 服薬モニタリングシステム) や、薬局でのリフィル調剤 (一定期間、同一処方箋により再調剤を行うシステム) を情報源として評価されている⁶⁾。一般的に、自己申告は他の測定方法に比べて過大評価となる可能性が指定されている。たとえば、ART 療法を受けている薬物使用者を 6 カ月間観察した研究によれば、1 日アドヒアランス (フォローアップの前日の服薬状況) は、MEMS では 57% であるのに対し、自己申告では 78% であったと報告されている²³⁾。したがって、自己申告を情報源とする本研究では、実際の

服薬アドヒアランスよりも過大評価されている可能性が否定できない。こうした限界を踏まえ、本研究では服薬アドヒアランスが「無回答」の場合は、ARV の飲み忘れがある「不良群」としてデータクリーニングを行った。

第三の限界は、研究デザインに関する点である。本研究における因果推論は、横断研究デザインで得られたデータに基づく検証であり、危険ドラッグを含む薬物使用と服薬アドヒアランスとの時間的前後関係は不明であり、両者の因果関係を証明することはできない。将来的にはコホート研究などの前向き調査により、両者の因果関係を検証していくことが求められよう。

第四の限界は、薬物の使用頻度や、ARV の飲み忘れの頻度や回数についての情報が得られていない点である。これらの情報が得られていないことで、薬物使用が服薬アドヒアランスに与える影響について、どのような量・反応関係があるのかについて示すことができない。本研究では、薬物の使用頻度に代わる情報として DAST-20 日本語版を用いて、薬物依存の重症度を測定した。なぜなら、DAST スコアは、薬物の使用頻度と関連することが先行研究で報告されているからである²⁴⁾。多変量解析 (Model 3) において、服薬アドヒアランスを低下させる要因として DAST スコアだけが残った結果を踏まえると、薬物の使用頻度が高い HIV 陽性者は、使用頻度が低い者に比べて、服薬アドヒアランスが低下していると推察される。一方、ARV の飲み忘れの頻度や回数については調査していないため、服薬アドヒアランス低下に与えるインパクトの大きさまでは評価することができないという限界がある。

本研究には、以上のような限界がありつつも、薬物使用経験のある HIV 陽性者において、危険ドラッグが服薬アドヒアランスに与える影響を検証した初めての研究であり、HIV 臨床における薬物使用者に対する服薬アドヒアランス支援を考える上で意義のある知見が得られたと結論づけられる。

最後に、本研究で得られた知見をもとに、今後の HIV 臨床における薬物使用者の支援に関する期待を述べたい。今回対象となった薬物使用経験を持つ HIV 陽性者の依存重症度は比較的軽度である。DAST-20 の平均値は 2.7 点であり、DAST のスコアガイドによれば依存レベルは「軽度」に該当する²⁴⁾。これに対し、薬物依存症の民間支援団体であるダルク利用者の平均値は 14.7 点と大幅に上回っている²⁵⁾。これらの結果を踏まえると、HIV 陽性者の薬物使用は、機会的な使用 (たとえば、性交時のみの使用など) が中心である考えられる。一般的に依存レベルが軽度な薬物使用者の場合、幻覚や妄想などの精神病症状を含む薬物使用に伴う問題が顕在化していない場合が多い。それゆえに、薬物依存に対する病識が持ちにくく、治療に対する動

機付けが十分ではない場合が少なくない。このレベルの薬物使用者に対する支援としては、ハームリダクション的なアプローチが有効であろう。つまり、必ずしも断薬を最優先事項とせず、薬物使用に伴う健康リスク（たとえば、HIVの二次的感染、抗HIV薬との相互作用、服薬アドヒアランスの低下など）を少しでも低減させることを目指す。まずは、患者と援助者（医療者およびケア提供者）との間で薬物使用について話せるような信頼関係を普段から構築していくことが求められる。薬物依存に対する回復支援としては、ダルクやナルコティクス・アノニマス（NA）などの当事者団体に加え、依存症拠点病院、精神保健福祉センターなど、受け皿の幅は広がりつつある。今後、HIV臨床と薬物依存臨床とのさらなる連携に期待したい。

謝辞

本研究にご協力いただきましたHIV診療拠点病院の職員および回答者に感謝いたします。なお、本研究は平成25～27年度精神・神経疾患研究開発費「物質依存症に対する医療システムの構築と包括的治療プログラムの開発に関する研究（主任研究者：松本俊彦）」、および平成28～29年度精神・神経疾患研究開発費「薬物使用障害の病因・病態・治療反応性に関する多面的研究（主任研究者：松本俊彦）」の一環として実施されました。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, Johnson D, Dubé MP, Hwang JY, McCutchan JA : The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS* 13 : 1099-1107, 1999.
- 2) Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N : Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 133 : 21-30, 2000.
- 3) Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, Bamberger JD, Chesney MA, Moss A : Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 14 : 357-366, 2000.
- 4) Friedland GH, Williams A : Attaining higher goals in HIV treatment : the central importance of adherence. *AIDS* 13 (Suppl 1) : S61-72, 1999.
- 5) Tucker JS, Burnam MA, Sherbourne CD, Kung FY, Gifford AL : Substance use and mental health correlates of nonadherence to antiretroviral medications in a sample of patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 114 : 573-580, 2003.
- 6) Malta M, Strathdee SA, Magnanini MM, Bastos FI : Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users : a systematic review. *Addiction* 103 : 1242-1257, 2008.
- 7) Malta M, Magnanini MM, Strathdee SA, Bastos FI : Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected drug users : a meta-analysis. *AIDS Behav* 14 : 731-747, 2010.
- 8) 松本俊彦, 伊藤翼, 高野歩, 谷渕由布子, 船田大輔, 立森久照 : 全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査. 平成28年度厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「危険ドラッグを含む薬物乱用・依存状況の実態把握と薬物依存症者の社会復帰に向けた支援に関する研究」総括：分担研究報告書. pp 101-136, 2017.
- 9) Rajasingham R, Mimiaga MJ, White JM, Pinkston MM, Baden RP, Mitty JA : A systematic review of behavioral and treatment outcome studies among HIV-infected men who have sex with men who abuse crystal methamphetamine. *AIDS Patient Care STDS* 26 : 36-52, 2012.
- 10) Hinkin CH, Barclay TR, Castellon SA, Levine AJ, Durvasula RS, Marion SD, Myers HF, Longshore D : Drug use and medication adherence among HIV-1 infected individuals. *AIDS Behav* 11 : 185-194, 2007.
- 11) Gorbach PM, Drumright LN, Javanbakht M, Pond SL, Woelk CH, Daar ES, Little SJ : Antiretroviral drug resistance and risk behavior among recently HIV-infected men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 47 : 639-643, 2008.
- 12) 和田清 : 危険ドラッグ問題の変遷と課題. 医学のあゆみ 254 : 131-137, 2015.
- 13) Matsumoto T, Tachimori H, Takano A, Tanibuchi Y, Funada D, Wada K : Recent changes in the clinical features of patients with new psychoactive-substances-related disorders in Japan : comparison of the nationwide mental hospital surveys on drug-related psychiatric disorders undertaken in 2012 and 2014. *Psychiat Clin Neurosci* 70 : 560-566, 2016.
- 14) 船田正彦 : 危険ドラッグの薬物依存性と毒性. 基礎研究から探るそのメカニズム. *BRAIN and NERVE. 神経研究の進歩* 68 : 1149-1158, 2016.

-
- 15) Tarján A, Dudás M, Wiessing L, Horváth G, Rusvai E, Tresó B, Csohán Á : HCV prevalence and risk behaviours among injectors of new psychoactive substances in a risk environment in Hungary—An expanding public health burden. *Int J Drug Policy* 41 : 1–7, 2017.
- 16) 嶋根卓也, 今村顕史, 池田和子, 山本政弘, 辻麻理子, 長与由紀子, 大久保猛, 太田実男, 神田博之, 岡崎重人, 大江昌夫, 松本俊彦 : DAST-20 日本語版の信頼性・妥当性の検討. *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 50 : 310–324, 2015.
- 17) Azar MM, Springer SA, Meyer JP, Altice FL : A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care utilization. *Drug Alcohol Depend* 112 : 178–193, 2010.
- 18) 廣尚典, 島悟 : 問題飲酒指標 AUDIT 日本語版の有用性に関する検討. *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 31 : 437–450, 1996.
- 19) Mimiaga MJ, Fair AD, Mayer KH, Koenen K, Gortmaker S, Tetu AM, Hobson J, Safren SA : Experiences and sexual behaviors of HIV-infected MSM who acquired HIV in the context of crystal methamphetamine use. *AIDS Educ Prev* 20 : 30–41, 2008.
- 20) Romanelli F, Smith KM, Thornton AC, Pomeroy C. Poppers : Epidemiology and clinical management of inhaled nitrite abuse. *Pharmacotherapy* 24 : 69–78, 2004.
- 21) Hayashi K, Wakabayashi C, Ikushima Y, Tarui M : High prevalence of quasi-legal psychoactive substance use among male patients in HIV care in Japan: a cross-sectional study. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 12 : 11, 2017.
- 22) 若林チヒロ : HIV 陽性者の生活と社会参加に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (エイズ対策研究事業) 地域において HIV 陽性者等のメンタルヘルスを支援する研究, 平成 25 年度総括・分担研究報告書. pp 39–96, 2014.
- 23) Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, Buono D, Eckholdt H, Howard AA, Schoenbaum EE : Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis* 33 : 1417–1423, 2001.
- 24) Yudko E, Lozhkina O, Fouts A : A comprehensive review of the psychometric properties of the Drug Abuse Screening Test. *J Subst Abuse Treat* 32 : 189–198, 2007.
- 25) 嶋根卓也 : HIV 拠点病院と連携した薬物依存者支援システムの構築と治療プログラムの開発に関する研究, 平成 25–27 年度精神・神経疾患研究開発費「物質依存症に対する医療システムの構築と包括的治療プログラムの開発に関する研究」, 分担研究報告書. pp 61–74, 2016.
-

Association of New Psychoactive Substance Use and Medication Adherence among HIV-Infected Patients with Substance Use Experience in Japan

Takuya SHIMANE¹⁾, Akifumi IMAMURA²⁾, Kazuko IKEDA³⁾, Masahiro YAMAMOTO⁴⁾,
Mariko TSUJI⁴⁾, Yukiko NAGAYO⁴⁾ and Toshihiko MATSUMOTO¹⁾

¹⁾ Department of Drug Dependence Research, National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry,

²⁾ Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital,

³⁾ National Center for Global Health and Medicine, AIDS Clinical Center,

⁴⁾ National Kyushu Medical Center, AIDS/HIV Combined Clinic Center

Objective : This study examined associations between new psychoactive substance (NPS) use and antiretroviral therapy adherence among HIV-infected patients with substance use experience.

Methods : We conducted a self-administered questionnaire survey at three HIV/AIDS care hospitals between December 2013 and June 2014. Medication adherence and substance use were measured by self-report. The Drug Abuse Screening Test (DAST-20) was performed to assess the degree of the issue's relation to drug use. We performed logistic regression analysis with three models to examine the relationship between NPS use and medication adherence.

Results : We collected valid responses from 197 HIV-infected patients with substance use experience. These were categorized into a poor adherence group ($n = 24$) and good adherence group ($n = 173$). NPS use was more common among the former (54.2%) than the latter (27.2%). Among NPS users, 93.3% combined with use of alkyl nitrites (e.g., poppers, RUSH). In multivariate analysis, NPS use was found significantly associated with poor medication adherence in Model 1, which added social demographics as covariates (adjusted odds ratio [AOR] : 3.71 ; 95% confidence interval [CI] : 1.30–10.56), and Model 2, which added alkyl nitrites use (AOR : 3.68 ; 95%CI : 1.29–10.48). However, in Model 3, which added the DAST-20 score as a covariate, NPS use was not found significantly associated with poor medication adherence (AOR : 1.81 ; 95%CI : 0.53–6.19). The DAST-20 score was independently associated with poor medication adherence (AOR : 1.36 ; 95%CI : 1.16–1.59).

Conclusions : Our results suggest NPS use is positively associated with significantly decreased medication adherence, regardless of users' social demographics and alkyl nitrites use. However, the DAST-20 score was a stronger predictor of poor medication adherence than NPS use.

Key words : HIV/AIDS, medication adherence, substance use disorder, new psychoactive substance