

原 著

抗 HIV 薬の残薬発生に関連する因子の調査と認知機能の影響

合原 嘉寿^{1,2)}, 大石 裕樹³⁾, 高武 嘉道^{1,2)}, 花田 聖典^{1,2)}, 川俣 洋生^{1,2)},
橋本 雅司^{1,2)}, 古田加菜恵⁴⁾, 草場 健司⁵⁾, 淵上 亜耶⁶⁾, 高濱宗一郎^{2,7)},
南 留美^{2,7)}, 山本 政弘^{2,7)}

¹⁾ 国立病院機構九州医療センター 薬剤部, ²⁾ 同 臨床研究センター,

³⁾ 日本赤十字社福岡赤十字病院薬剤部, ⁴⁾ 医療センター前調剤薬局,

⁵⁾ 福岡市薬剤師会薬局百道店, ⁶⁾ 国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター,

⁷⁾ 同 免疫感染症内科

背景: HIV 感染症は服薬アドヒアランス維持が重要であるが, 残薬により飲み忘れが発覚する症例をしばしば経験する。昨今では HIV 関連認知機能障害も報告されており, 自覚のない飲み忘れが懸念される。今回, 抗 HIV 薬内服患者の残薬発生状況と関連する因子を調査した。さらに, 認知機能検査のデータを用いて, 残薬と認知機能低下の関連を評価したので報告する。

方法: 2018 年 6 月から 9 月の九州医療センターの抗 HIV 薬内服患者を対象とした。保険薬局にて残薬や服薬状況等を聴取し, 処方状況から予想される残薬数と実際の残薬数に 5% 以上乖離のある患者を「飲み忘れ症例」とした。認知機能は Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III) を用いて評価した。

結果: 対象 283 名のうち「飲み忘れ症例」は 53 名 (18.7%) であった。「飲み忘れ症例」は, Single Tablet Regimen (STR) が最も少なく, STR は quaque die (QD) と比較して有意に「飲み忘れ症例」が少なかった (QD vs. STR, $p < 0.01$)。また, WAIS-III 測定患者 82 名のうち, 「飲み忘れ症例」は動作性 IQ (PIQ) 低下患者が 5 名 (33.3%) と最も割合が高かった。PIQ 低下患者において, 飲み忘れ対策を行った患者は「飲み忘れ症例」0 名 (0%), 「非飲み忘れ症例」5 名 (50.0%) となった。飲み忘れ対策は一包化やピルケースにより処方の単純化が行われていた。

結論: STR 内服は残薬の発生が少ないこと, また, 視覚情報の単純化は PIQ 低下患者の有効な飲み忘れ対策となりうる可能性が示された。

キーワード: HIV, 残薬, 認知機能検査, 服薬アドヒアランス, STR

日本エイズ学会誌 25: 1-10, 2023

序 文

Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症は, 抗 HIV 薬による多剤併用療法を継続的に行うことにより, コントロール可能な慢性疾患と位置づけられるようになってきた¹⁻³⁾。ウイルス学的治療成功を達成するためには, 95% 以上の良好な服薬アドヒアランスを維持することが必要とされている^{4,5)}。しかしながら, 自己申告による服薬状況が良好であるにもかかわらず, 残薬発生の確認により飲み忘れが発覚する症例をしばしば経験する。昨今では, HIV 関連神経認知障害 (HIV-Associated Neurocognitive Disorder: HAND) に代表される HIV に関連した認知機能の低下も報告されており⁶⁻⁹⁾, 認知機能の低下によって自覚のない飲み忘れを繰り返す症例が一定数存在することが懸念される¹⁰⁾。

著者連絡先: 合原嘉寿 (〒810-8563 福岡市中央区地行浜 1-8-1 独立行政法人国立病院機構九州医療センター薬剤部)

2022 年 3 月 25 日受付; 2022 年 9 月 1 日受理

そこで, 本研究では抗 HIV 薬を内服中の患者における残薬発生状況と関連する因子を調査した。さらに, 当院で実施した認知機能検査のデータを用いて, 残薬の発生状況と認知機能低下の関連を評価したので報告する。

方 法

1. 対 象

HIV 感染症患者で 2018 年 6 月から 9 月までに国立病院機構九州医療センター (以下, 当院) 免疫感染症内科を外来受診し, 抗 HIV 薬を院外処方された患者を対象とした。同意取得は, 当院の近隣にある保険薬局 (福岡市薬剤師会薬局百道店, 医療センター前調剤薬局) にて行った。同意が得られた患者には, 抗 HIV 薬の残薬に関するアンケートを実施した。また, 以下の患者は除外した。

- ① 調査時に服用している抗 HIV 薬の内服期間が半年未満または中断歴のある患者
- ② 過去に保険薬局にて残薬調整歴のある患者
- ③ 抗 HIV 薬の開始日が明らかでない患者

2. 調査内容

2-1. 患者背景

年齢、性別、アンケート調査時の HIV-RNA 量、CD4 値、調査時に服用している抗 HIV 薬の内服期間と抗 HIV 薬の種類について当院電子カルテにて調査を行った。さらに、対象患者の認知特性の把握のために認知機能検査として幅広い認知能力を測定することができる Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III)^{11,12)} の測定結果について調査した。

2-2. アンケート

アンケート内容は以下を聴取した。さらに、保険薬局の薬歴を用いて残薬調整歴の確認を行った。

- ① 抗 HIV 薬の残薬の有無
- ② 抗 HIV 薬の残薬数
- ③ 最近 1 カ月以内の飲み忘れの有無
- ④ 過去の飲み忘れの有無
- ⑤ 飲み忘れ対策の有無と方法

2-3. 残薬率の算出方法

アンケート調査時に聴取した患者の手元にある実残薬日数と、当院電子カルテから算出した予想残薬日数（調査時に服用している抗 HIV 薬の処方日数と調査時に服用している抗 HIV 薬の内服期間日数の差）を比較し、その差を残薬日数として検討を行った。さらに、以下の式にて残薬率を算出し、残薬率が 5% 以上ある患者を「飲み忘れ症例」として検討を行った。

$$\text{残薬率 (\%)} = \frac{(\text{実残薬日数} - \text{予想残薬日数})}{\text{内服期間 (日)}} \times 100$$

2-4. 飲み忘れ症例と認知機能の検討方法

「飲み忘れ症例」と認知機能の関連について、WAIS-III で測定可能な全検査 IQ (Full Scale Intelligence Quotient : FIQ), その下位尺度である言語性 IQ (Verbal IQ : VIQ), 動作性 IQ (Performance IQ : PIQ), さらにその下位尺度である言語理解 (Verbal Comprehension : VC), 作動記憶 (Working Memory : WM), 知覚統合 (Perceptual Organization : PO), 処理速度 (Processing Speed : PS) について、1 標準偏差 (Standard Deviation : SD) 以上の低下が認められた場合を認知機能低下と判定した。さらに「飲み忘れ症例」について有効な飲み忘れ対策の検討を行った。

3. 統計学的解析

各年齢層、調査時に服用している抗 HIV 薬の内服期間、用法、Key Drug 別の残薬の発生状況は「飲み忘れ症例」との関連を調査するために、3 群以上の比率の比較である post hoc analysis を行った。また、2 群間の名義変数の比率の比較は、Fisher's exact test を行った。 $p=0.05$ を有意水準とし、統計解析ソフトは EZR version 1.40¹³⁾ を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は当院倫理審査委員会の承認を得て行った（承認番号 18C288）。

結 果

アンケート調査の同意取得は 403 名であり、除外例を除いた解析対象患者は 283 名であった。性別は、男性 273 名、女性 10 名であった（表 1）。アンケート調査時の HIV-RNA 量は 50 copies/mL 未満の患者が 278 名 (98.2%) であり、ウイルス学的治療成功を達成している患者が多かった。Key Drug はインテグラーゼ阻害剤 (Integrase Strand Transfer Inhibitor : INSTI) 196 名が最も多く、Backbone Drug はテノホビル/エムトリシタピン 162 名 (テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (Tenofovir Disoproxil Fumarate : TDF) 9 名、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩 (Tenofovir Alafenamide Fumarate : TAF) 153 名) が多かった。WAIS-III 測定患者は 82 名であり、そのうち薬物使用歴のある患者は 39 名、WAIS-III 測定時に当院からの向精神薬処方がある患者は 9 名であった。

1. アンケート

解析対象患者のうち、抗 HIV 薬の残薬があると回答した患者は、234 名 (82.7%) であった（表 2）。最近 1 カ月の飲み忘れの自覚があった患者は 48 名 (17.0%) であり、過去の飲み忘れの自覚があった患者は 91 名 (32.2%) であった。服薬継続のために飲み忘れ対策をしている患者は 153 名 (54.1%) であり、具体的な対策としては、アプリまたはアラームを使用している患者が 59 名 (20.8%)、ピルケースを使用している患者が 71 名 (25.1%) であった。なお、飲み忘れ対策は複数回答ありとした。

2. 「飲み忘れ症例」

対象患者のうち、「飲み忘れ症例」は 53 名 (18.7%) であった。各年齢層別の「飲み忘れ症例」は 20 代 2 名 (10.5%), 30 代 21 名 (26.6%), 40 代 21 名 (21.0%), 50 代 7 名 (13.7%), 60 代 2 名 (6.9%), 70 代 0 名 (0%) となった。30 代の「飲み忘れ症例」の割合が最も多く、ついで 40 代、50 代、20 代、60 代、70 代という結果となり、各年齢層間における有意差は認められなかった（図 1 (a)）。また、定年退職の年齢である 60 歳を基準とし、若年者と高齢者の「飲み忘れ症例」を検討した。若年者 (60 歳未満) と高齢者 (60 歳以上) の「飲み忘れ症例」は、若年者 51 名 (20.5%), 高齢者 2 名 (5.9%) であり、有意差はないものの、若年者に比べ高齢者の「飲み忘れ症例」は少なかった (若年者 vs. 高齢者, $p=0.057$, data not shown)。

用法別の「飲み忘れ症例」は、1 日 1 回、1 回 1 錠 (Single Tablet Regimen : STR) 10 名 (10.6%), STR 以外

の1日1回 (quaque die : QD) 27名 (28.1%)、1日2回 (bis in die : BID) 16名 (17.2%) であり、STRが最も少なく、ついでBID、QDとなった (図1 (b))。また、STRはQDと比較して有意に「飲み忘れ症例」が少なかった (QD vs. STR, $p < 0.01$)。

Key Drug 別の「飲み忘れ症例」は、エトラビルン (Etravirine : ETR) 0名 (0%)、SPARE/SALVAGE 1名 (5%)、リルピビルン/テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩/エム

トリシタピン (Rilpivirine : RPV/TDF/Emtricitabine : FTC : CMP) 1名 (11.1%)、ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン (Dolutegravir : DTG/Abacavir/Lamivudine : TRI) 5名 (11.4%)、エルビテグラビル/コビスタット/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタピン (Elvitegravir/Cobicistat/TAF/FTC : GEN) 5名 (11.6%)、ラルテグラビル (Raltegravir : RAL) BID 14名 (18.2%)、RPV 2名 (25.0%)、DTG 9名 (28.1%)、ダルナビル (Darunavir :

表 1 患者背景

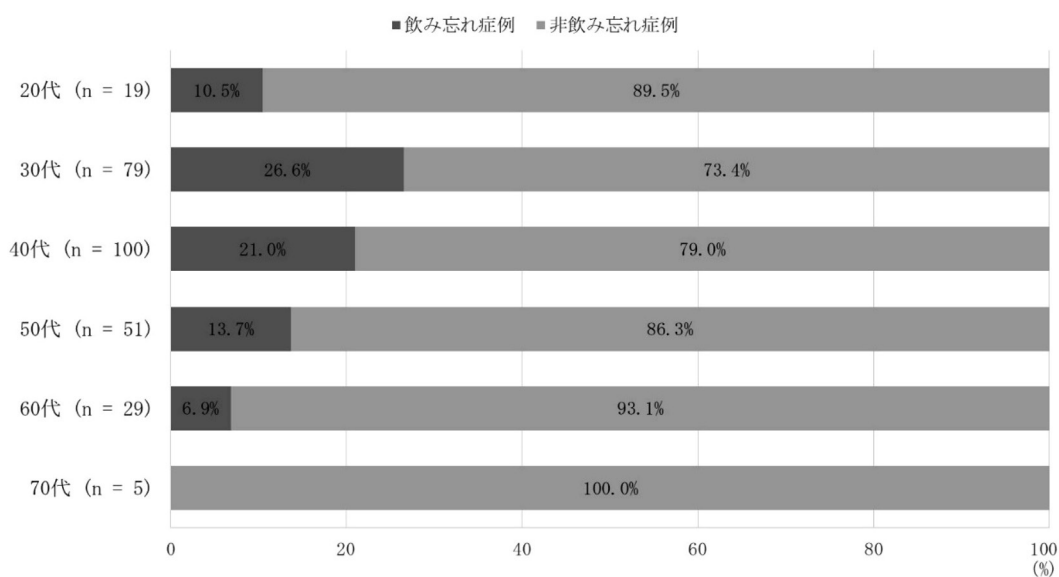
	全患者 (n=283)
男性, n (%)	273 (96.5)
年齢 (歳), 中央値 (範囲)	44 (25~75)
内服期間 (日), 中央値 (範囲)	480 (190~3,353)
HIV-RNA 量 < 50 copies/mL, n (%)	278 (98.2)
CD4 (個/ μ L), 中央値 (範囲)	560 (48~1,570)
Key Drug	
NNRTI, n (%)	20 (7.1)
PI, n (%)	47 (16.6)
INSTI, n (%)	196 (69.2)
SPARE /SALVAGE, n (%)	20 (7.1)
Backbone Drug	
TFV/FTC (TDF/TAF)	162 (9/153) (57.2)
ABC/3TC	101 (35.7)
WAIS-III測定患者, n (%)	82 (29.0)
薬物使用歴, n (%)	39 (47.6)
当院からの向精神薬処方, n (%)	9 (11.0)

NNRTI : 非核酸系逆転写酵素阻害薬剤, PI : プロテアーゼ阻害剤, INSTI : インテグラーゼ阻害剤, TFV/FTC : テノホビル/エムトリシタピン, TDF : テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩, TAF : テノホビルアラフェナミドフマル酸塩, ABC/3TC : アバカビル/ラミブジン, WAIS-III : Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition.

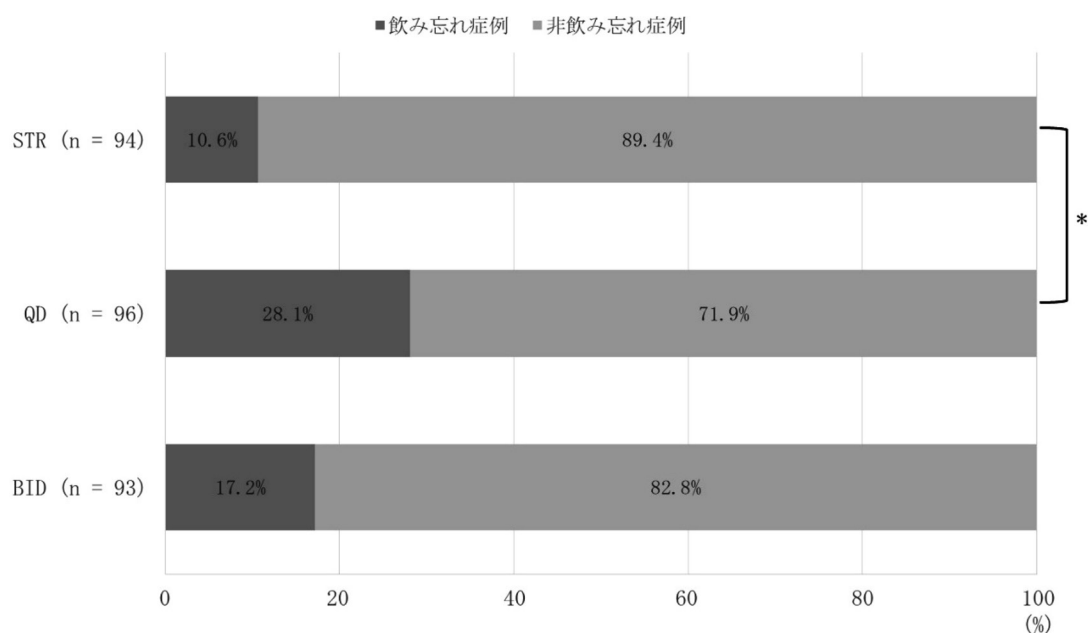
表 2 アンケート結果と「飲み忘れ症例」の発生状況

	全患者 (n=283) (%)*	飲み忘れ症例 (n=53) (%)**
抗 HIV 薬の残薬あり	234 (82.7%)	45 (19.2%)
最近 1 カ月の飲み忘れの自覚あり	48 (17.0%)	14 (29.2%)
過去の飲み忘れの自覚あり	91 (32.2%)	23 (25.3%)
飲み忘れ対策あり***	153 (54.1%)	24 (15.7%)
アプリ	11 (3.9%)	2 (18.2%)
アラーム	50 (17.7%)	6 (12.0%)
アプリまたはアラーム	59 (20.8%)	8 (13.6%)
ピルケース	71 (25.1%)	9 (12.7%)
一包化	62 (21.9%)	12 (19.4%)

* 全患者に占める割合。** 各項目に占める割合。*** 複数回答している患者を含む。



(a)

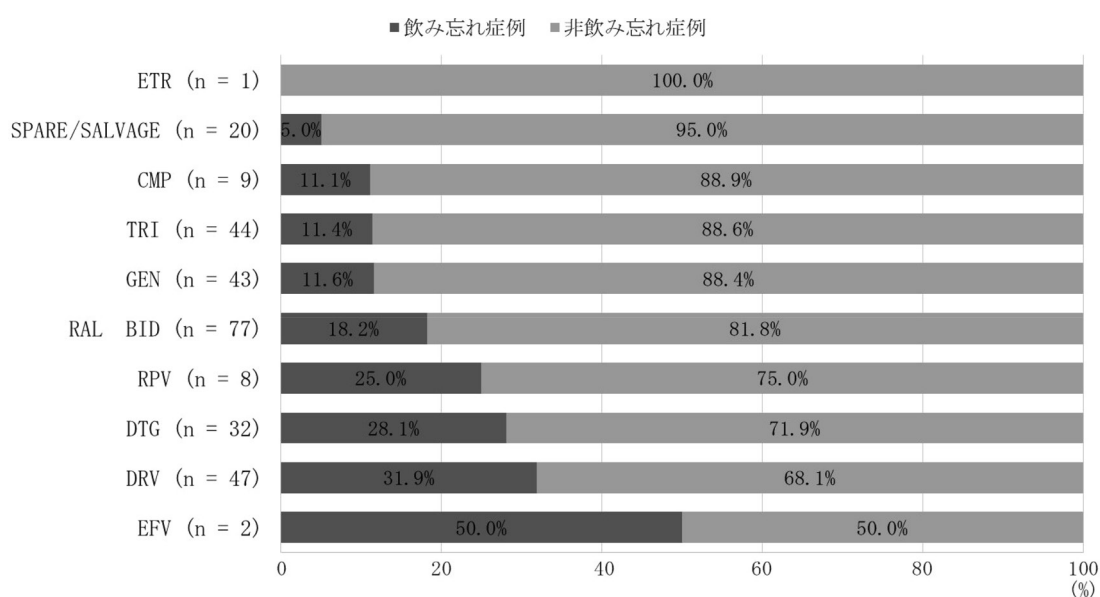


(b)

DRV) 15名 (31.9%), エファビレンツ (Efavirenz : EFV) 1名 (50.0%) となった (図1 (c))。ETRが最も少なく、ついで SPARE/SALVAGE, STR (CMP, TRI, GEN) という結果であり, Key Drug 別の検討では有意差を認めなかった。

飲み忘れ対策を行っている患者は 153名 (54.1%) であり, そのうち 24名 (15.7%) が「飲み忘れ症例」と判定

された (表2)。具体的な飲み忘れ対策としては, アラームを用いている患者は 50名 (17.7%) で, そのうち「飲み忘れ症例」が 6名 (12.0%) で最も少なかった。ピルケースを用いている患者は 71名 (25.1%) で, そのうち「飲み忘れ症例」が 9名 (12.7%) で, ついで少ない結果となった。一包化調剤をしている患者は 62名 (21.9%) で, そのうち「飲み忘れ症例」が 12名 (19.4%) となり



(c)

図 1 各因子における「飲み忘れ症例」の発生状況

(a) 各年齢層別における「飲み忘れ症例」の発生状況。(b) 各用法における「飲み忘れ症例」の発生状況。STR：1日1回，1回1錠，QD：1日1回，BID：1日2回。*： $p < 0.01$ 。(c) 各 Key Drug における「飲み忘れ症例」の発生状況。ETR：エトラビリン，CMP：リルピビリン/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン，TRI：ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン，GEN：エルビテグラビル/コビスタット/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタビン，RAL：ラルテグラビル，RPV：リルピビリン，DTG：ドルテグラビル，DRV：ダルナビル，EFV：エファビレンツ。

各対策の中で有意差はないが他の飲み忘れ対策と比較し「飲み忘れ症例」が多かった。

対象患者 283 名のうち「飲み忘れ症例」は 53 名であったが，患者アンケートにて最近 1 カ月の飲み忘れの自覚があると回答した患者のうち，「飲み忘れ症例」は 14 名にとどまり，対象患者の自己評価と乖離が認められた（表 2）。

3. 「飲み忘れ症例」と WAIS-III の関連

WAIS-III 測定患者 82 名の各検査項目の平均値は，FIQ = 97，VIQ = 97，PIQ = 97，VC = 97，WM = 94，PO = 96，PS = 98 となった（表 3）。また，対象患者 82 名のうち「飲み忘れ症例」は 14 名（17.1%）であった（表 4）。

FIQ が 1 SD 以上低下した患者は 17 名（20.7%）であり，そのうち「飲み忘れ症例」は 4 名であった。VIQ が 1 SD 以上低下した患者は 15 名（18.3%）であり，そのうち「飲み忘れ症例」は 3 名となった。また，PIQ が 1 SD 以上低下した患者は 15 名（18.3%）であり，そのうち「飲み忘れ症例」は 5 名となり，VIQ と比較して PIQ 低下患者に「飲み忘れ症例」が多かった。さらに PIQ の下位尺度である PO が低下した患者は 19 名（23.2%）で，そのうち「飲み忘れ症例」は 5 名となり，他の下位尺度と比較して最も「飲み忘れ症例」が多かった。また，WAIS-III 各検査項目

表 3 当院における WAIS-III の測定結果 (n = 82)

	平均	標準偏差
全検査 (FIQ)	97	± 14
言語性 (VIQ)	97	± 13
動作性 (PIQ)	97	± 16
言語理解 (VC)	97	± 13
作動記憶 (WM)	94	± 15
知覚統合 (PO)	96	± 16
処理速度 (PS)	98	± 14

が低下している「飲み忘れ症例」の発生状況は，「非飲み忘れ症例」と比較して PIQ が最も多かった（「飲み忘れ症例」vs.「非飲み忘れ症例」， $p = 0.12$ ，data not shown）。

4. 「飲み忘れ症例」における有効な飲み忘れ対策

各認知特性の中で「飲み忘れ症例」の割合が最も高く，関連があると考えられた PIQ が低下している患者について飲み忘れ対策の検討を行った。

対象患者は「飲み忘れ症例」5 名と「非飲み忘れ症例」10 名であった（表 5）。「飲み忘れ症例」で聴覚的な対策で

表 4 WAIS-III 各検査項目における「飲み忘れ症例」の発生状況

認知機能検査項目	認知機能判定*	全患者 (n = 82)	飲み忘れ症例 (n = 14)	非飲み忘れ症例 (n = 68)
全検査 IQ (FIQ)	低下	17 (20.7%)	4 (28.6%)	13 (19.1%)
	正常	65 (79.3%)	10 (71.4%)	55 (80.9%)
言語性 IQ (VIQ)	低下	15 (18.3%)	3 (21.4%)	12 (17.6%)
	正常	67 (81.7%)	11 (78.6%)	56 (82.4%)
動作性 IQ (PIQ)	低下	15 (18.3%)	5 (35.7%)	10 (14.7%)
	正常	67 (81.7%)	9 (64.3%)	58 (85.3%)
言語理解 (VC)	低下	14 (17.1%)	3 (21.4%)	11 (16.2%)
	正常	68 (82.9%)	11 (78.6%)	57 (83.8%)
作動記憶 (WM)	低下	26 (31.7%)	4 (28.6%)	22 (32.4%)
	正常	56 (68.3%)	10 (71.4%)	46 (67.6%)
知覚統合 (PO)	低下	19 (23.2%)	5 (35.7%)	14 (20.6%)
	正常	63 (76.8%)	9 (64.3%)	54 (79.4%)
処理速度 (PS)	低下	15 (18.3%)	3 (21.4%)	12 (17.6%)
	正常	67 (81.7%)	11 (78.6%)	56 (82.4%)

*各認知機能検査項目で1標準偏差 (SD) 以上の低下を認知機能低下症例と判定した。

表 5 動作性 IQ 低下患者における視覚的飲み忘れ対策状況

	患者数	対策あり	飲み忘れ対策の内訳*	
			ピルケース	一包化
飲み忘れ症例	5	0 (0%)	0	0
非飲み忘れ症例	10	5 (50%)	3	4

*複数対策を実施している患者を含む。

あるアプリやアラームなどで対策をしている患者は1名、視覚的な対策であるピルケースや一包化などを行っている患者は0名であり、計0名(0%)が視覚的な飲み忘れ対策を行っていた。「非飲み忘れ症例」では、アプリやアラームが0名、ピルケースが3名、一包化が4名で視覚的な対策を行った患者は計5名(50.0%)であった。視覚的な飲み忘れ対策をしている患者は、「非飲み忘れ症例」に多かった。

考 察

今回対象となった283名のうち、53名(18.7%)に5%以上の残薬があった。「飲み忘れ症例」は60歳以上の高齢者に比べ、30代、40代の若年者に多い傾向を認めたことから、HIV患者の高齢化に伴い「飲み忘れ症例」が増加

する傾向は認めず、むしろ加齢に伴い良好なアドヒアランスを維持している傾向が示された。また、今回は実残薬日数を把握するために前治療の有無を問わず、調査時に服用している抗HIV薬の内服期間にて検討を行った。各内服期間別の「飲み忘れ症例」は、長期間(2年以上)は短期間(2年未満)と比較して有意に少なかった(長期間 vs. 短期間, $p < 0.01$, data not shown)。同一抗HIV薬を長期間内服することにより「飲み忘れ症例」は減少したことから、処方継続性もアドヒアランス向上に寄与すると考えられる。服薬アドヒアランス不良に関しては、65歳未満であることや有職者であること¹⁴⁾、薬の知識不足¹⁵⁾、また食事を定期的にとらないなど生活習慣が不規則であること¹⁶⁾が関連するとの報告がある。若年者で「飲み忘れ症例」が多い理由は、就労などの多忙や内服の習慣化ができ

ていないことなどが原因と考えられる。一方で服薬アドヒアランス良好に関しては、65歳以上であること¹⁴⁾や、長期内服で服薬ストレスが解消できていること¹⁶⁾、生活習慣が規則正しく整っていること¹⁷⁾が関連するとの報告がある。高齢者で「飲み忘れ症例」が少ない理由は過去に飲み忘れの自覚があったとしても、継続的な飲み忘れはなく、長期内服によりアドヒアランスが向上し、コンコーダンスが実践できている可能性が考えられる。

「飲み忘れ症例」を用法別に検討すると、BIDやQDと比較しSTR内服により「飲み忘れ症例」の発生が最も減少する傾向が認められた。1日の内服回数が少ないほどアドヒアランスが高いこと¹⁸⁾、STRは複数錠内服と比較してアドヒアランスが良好であること¹⁹⁾が報告されている。今回の検討ではQDではSTRと異なり、全患者における「飲み忘れ症例」と比較して、「飲み忘れ症例」の発生が減少しなかったことから、投与回数だけでなく内服錠数も簡素化されたSTRが飲み忘れに寄与する可能性が考えられる。抗HIV薬はボトル調剤が基本である。本研究では、一包化をしている患者が62名(21.9%)であったことから当院では大部分の患者はボトルでの交付となっている。STRはQDと比較して単回の動作で内服できるメリットがあり、エラーを軽減できると考える。また、本研究では、STRはQDと比較して優位に「飲み忘れ症例」が少なかったが、QDはBIDと比較して「飲み忘れ症例」が多かった。近年の抗HIV薬はSTRを含めQDの薬剤が主として上市されており、BIDは内服歴の長い患者が多く含まれていた影響と考える。Key Drug別の検討では先の結果と同様にCMP、TRI、GENなどのSTRで「飲み忘れ症例」が少ない傾向が示された。当院における抗HIV薬の処方状況としては、STRは若年者や内服歴が短い患者に選択される傾向がある。しかし、STRは用法別の検討でも「飲み忘れ症例」が増加しなかったことを踏まえると、年齢を問わず飲み忘れ対策として有効であると考えられる。また、ETRやSPARE/SALVAGEに関しても「飲み忘れ症例」が少ない傾向が認められた。これらの抗HIV薬を選択している患者は腎機能低下や薬剤耐性ウイルスがある患者、高齢の患者そして長期内服によりウイルスコントロールが安定している患者などに多く、先の結果と同様に長期内服によりアドヒアランスが良好となっているためと考えられる。

飲み忘れ対策別に「飲み忘れ症例」を検討すると、アプリやアラーム、ピルケースにて対策を行った患者が「飲み忘れ症例」が少ない傾向が示された。アプリやアラームはリマインダー機能として活用でき²⁰⁾、実際にアンケートでも内服するまでアラームを消さない、内服したらアプリにチェックを入れて管理しているといった工夫が見受けられ

た。全患者における「飲み忘れ症例」と比較して、ピルケースは「飲み忘れ症例」が減少したが、一包化では「飲み忘れ症例」が減少しなかった結果を踏まえると、たんに処方箋を簡素化することよりも、自己にて薬剤を認識し管理することが服薬アドヒアランスの向上に繋がると考えられる。

飲み忘れの自覚に関しては、自己評価であるため過小評価に繋がる可能性がある²¹⁾。実際に残薬に着目した「飲み忘れ症例」とアンケートでの飲み忘れの自覚の有無に乖離が生じたため、自覚のない飲み忘れの発生を考え、認知機能と残薬の発生状況について検討した。

今回は認知機能の把握方法として、個別式知能検査バッテリーであるWAIS-IIIに着目した^{11,12)}。認知機能検査において全検査IQが低下している患者は、理解力や表現力が低下しているため原因を確認し何らかの支援が必要であると考えられる。全検査IQが1SD以上低下している患者は、「飲み忘れ症例」が全患者での割合に比べ増加する傾向が示された。また、全検査IQが1SD以上低下している患者は、全検査IQが正常の患者と比べ、「飲み忘れ症例」が多い傾向が示された。この結果より、全検査IQが低下している患者はアドヒアランスについて注意し、何らかの服薬サポートを検討する必要があると考える。全検査IQの下位尺度である言語性IQと動作性IQにおいて、言語性IQではなく動作性IQが低下している患者に「飲み忘れ症例」が増加する傾向が示された。これにより、視覚的な情報処理能力が「飲み忘れ症例」に寄与する可能性が考えられる。

さらにその下位尺度では、知覚統合の低下が「飲み忘れ症例」に寄与している可能性が認められた。実際に知覚統合は、視覚的な情報処理に関連している。知覚統合が低下すると、たとえば1回分の内服薬が複数錠ある場合にすべての錠剤を正しく内服することが困難となる場合がある。そのため、1回分の内服薬を一包化、ピルケースの使用などで簡素化することにより、正しく内服することができると考えられる。実際に動作性IQが低下している患者での飲み忘れ対策は、ピルケースや一包化など1回分の内服薬の識別性を単純化することにより「飲み忘れ症例」が減少している傾向が示された。また、今回動作性IQが低下している「飲み忘れ症例」5例は全例知覚統合が1SD以上低下していた。これらのことから患者の不得意なことをWAIS-IIIなどを用いて把握し、補うことで飲み忘れ対策に繋がる可能性が示された。実臨床では過去の内服歴や患者背景などによりSTRを選択できない症例もしばしば経験する。一包化は視覚情報を単純化できるため、動作性IQの中でも特に知覚統合低下患者においてはSTRが選択できない場合の簡便かつ有効な選択肢になると考える。

本研究の限界は、残薬の発生状況に関連する因子においては抗 HIV 薬以外の併用薬の有無、剤数、抗 HIV 薬開始時からの内服期間による影響を検討できなかったことがあげられる。さらに残薬の発生状況と認知機能低下の関連においては言語性 IQ 低下患者における有効な飲み忘れ対策を検討できなかった。患者によっては、検査項目の中で単一の項目が低下しているケースや、複数の項目が低下しているケースもあり、今後各項目の関連も検討していく必要がある。また、WAIS-III の測定時期と残薬確認時期に差があり最新の認知機能で検討を行うために前向きな検討も必要であると考え。今回は少数例での検討となっており残薬の発生状況と認知機能低下の関連については統計解析を行う上で症例数が不足していると考えるため、さらなる症例の集積を行い検討していきたい。

本研究では 95% 以上⁴⁾ の服薬率を基準として検討を行ったが、INSTI を主とした近年の抗 HIV 薬の治療効果を考慮すると服薬率と治療成功率の関係は再検討が必要である。服薬率 95% 以上である「非飲み忘れ症例」は 250 名 (81.3%) に留まったが、本研究では 278 名 (98.2%) の患者でウイルス学的治療成功を達成することができた。さらに、服薬率 95% を達成できていない「飲み忘れ症例」においても「非飲み忘れ症例」と比較し、ウイルス学的治療成功を達成した患者数に差は認めなかった (飲み忘れ症例 226 名 (98.3%) vs. 非飲み忘れ症例 52 名 (98.1%), data not shown)。また、ウイルス学的治療失敗の患者はプロテアーゼ阻害剤 3 名、非核酸系逆転写酵素阻害剤 1 名、SPARE/SALVAGE 1 名であり、INSTI を大部分に占める本研究は既報と異なる結果となった。ただし本研究では除外基準に従い患者選択を行っているため、服薬率と治療成功率の関係を検討するためには残薬調整歴も含めたさらなる検討が必要であると考え。

本研究では客観的指標である残薬から飲み忘れを検討することができた。STR 内服は、残薬の発生が少ないことが示された。また、内服薬の単純化は動作性 IQ 低下患者における飲み忘れ対策の有効な選択肢となりうる可能性が示された。この結果が HIV 診療および一般診療にて服薬状況の評価や服薬アドヒアランス向上のための一助となれば幸いである。

謝辞

本研究にご協力いただきました福岡市薬剤師会薬局百道店と医療センター前調剤薬局の薬剤師の皆様に深く御礼申し上げます。

利益相反：本論文において開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, Vaeth M, Obel N : Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005. *Ann Intern Med* 146 : 87–95, 2007.
- 2) Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration : Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries : a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372 : 293–299, 2008.
- 3) Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, Anderson AN, Hechter RC, Hu H, Lam JO, Towner WJ, Yuan Q, Horberg MA, Silverberg MJ : Comparison of overall and comorbidity-free life expectancy between insured adults with and without HIV infection, 2000–2016. *JAMA network open* 3 : e208023, 2020.
- 4) 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.
- 5) Gordon LL, Gharibian D, Chong K, Chun H : Comparison of HIV virologic failure rate between patients with variable adherence to three antiretroviral regimen types. *AIDS Patient Care STDS* 29 : 384–388, 2015.
- 6) Kinai E, Komatsu K, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Igari H, Takada K, Watanabe A, Takahashi-Nakazato A, Takano M, Kikuchi Y, Oka S; for HIV-Associated Neurocognitive Disorders in Japanese (J-HAND study group) : Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders : a Japanese nationwide multicenter study. *J Neurovirol* 23 : 864–874, 2017.
- 7) Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, Calmy A, Chave JP, Giacobini E, Hirschel B, Du Pasquier RA : Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 24 : 1243–1250, 2010.
- 8) Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Rivera-Mindt M, Vigil OR, Taylor MJ, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I ; CHARTER Group : HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy : CHARTER Study. *Neurology* 75 : 2087–2096, 2010.
- 9) Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch

- RJ, Wu J, McArthur JC, Collier AC, Evans SR, Ellis RJ : The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 21 : 1915-1921, 2007.
- 10) 健山正男, 上薫 : HIV 関連神経認知障害の病態と治療の現況. *日本化学療法学会雑誌* 68 : 108-115, 2019.
- 11) David W : 日本版 WAIS-III 刊行委員会 訳編 : 日本版 WAIS-III 成人知能検査法実施・採点マニュアル. 東京, 日本文化科学社, 2006.
- 12) 藤田和弘, 前川久男, 大六一志, 山中克夫 : 日本版 WAIS-III の解釈事例と臨床研究. 東京, 日本文化科学社, 2011.
- 13) Kanda Y : Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48 : 452-458, 2013.
- 14) 添田英男, 上掘勢位嗣, 伊藤博史 : 経口血糖降下薬の服薬実態調査—経口血糖降下薬の理解度・服薬コンプライアンスの良否に関連する患者背景の検討—. *プラクティス* 23 : 191-196, 2006.
- 15) 平塚祥子, 熊野宏昭, 片山潤, 岸川幸生, 菱沼隆則, 山内祐一, 水柿道直 : 服薬コンプライアンス尺度 (第 1 報) 服薬コンプライアンス尺度の作成. *薬学雑誌* 120 : 224-229, 2000.
- 16) 小山内康徳, 桂志保里, 佐藤大峰, 木村礼志, 児玉啓史, 高杉公彦, 櫻井秀彦 : 内服薬服用者を対象とした服薬行動に関する服薬阻害要因の影響. *社会薬学* 34 : 72-80, 2015.
- 17) 坪井謙之介, 寺町ひとみ, 葛谷有美, 水井貴詞, 後藤千寿, 土屋照雄 : 服薬アドヒアランスに影響を及ぼす患者の意識調査. *医療薬学* 38 : 522-533, 2012.
- 18) Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, Gallant JE, Mugavero MJ, Mills EJ, Giordano TP : Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 58 : 1297-1307, 2014.
- 19) Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S : Meta-analysis of studies comparing single and multi-tablet fixed dose combination HIV treatment regimens. *Medicine* 94 : e1677, 2015.
- 20) 佐竹晃太 : モバイルヘルスの最前線と今後の課題. *薬局* 68 : 3252-3255, 2017.
- 21) 野崎威功真, 恒本和宏, 帖佐徹, 石田裕 : 抗レトロウイルス療法 (ART) の服薬アドヒアランス測定方法に関する文献レビュー. *Int Health* 24 : 13-23, 2009.

Investigation of Factors Associated with the Occurrence of Residual Anti-HIV Medications and the Influence of Cognitive Function

Yoshihisa GOHARA^{1,2)}, Yuki OHISHI³⁾, Yoshimichi KOUTAKE^{1,2)},
Kiyonori HANADA^{1,2)}, Yosei KAWAMATA^{1,2)}, Masashi HASHIMOTO^{1,2)}, Kanae FURUTA⁴⁾,
Kenji KUSABA⁵⁾, Aya FUCHIGAMI⁶⁾, Soichiro TAKAHAMA^{2,7)}, Rumi MINAMI^{2,7)}, and
Masahiro YAMAMOTO^{2,7)}

¹⁾ Department of Pharmacy, and ²⁾ Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center,

³⁾ Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital,

⁴⁾ Medical Center Front Pharmacy,

⁵⁾ Fukuoka City Pharmaceutical Association Pharmacy Momochi Branch,

⁶⁾ AIDS/HIV Combined Clinic Center, and

⁷⁾ Internal Medicine, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center

Background : Although maintaining medication adherence is important in human immunodeficiency virus (HIV) infection, we often encounter patients who forget to take their medications due to residual medication. Recently, HIV-related cognitive dysfunction has been reported, and unawareness of missed doses is a concern. This study investigated factors associated with occurrence of missed doses in patients taking anti-HIV medications. Moreover, we evaluated the association between residual medication and cognitive decline using data from cognitive function tests.

Methods : Patients taking anti-HIV medications at Kyushu Medical Center from June to September 2018 were enrolled. Patients were asked about their remaining medications and medication status at the insurance pharmacy. Those with a discrepancy of $\geq 5\%$ between the remaining and actual number of medications were termed “missing dose.” Cognitive function was assessed using the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III).

Results : Of 283 participants, 53 (18.7%) had “missing dose.” Single tablet regimen (STR) had the fewest cases of “missing dose,” significantly fewer than those of the quaque die ($p < 0.01$). Among 82 patients with WAIS-III, “missing dose” was most frequently associated with low Performance Intelligence Quotient (PIQ). Regarding patients with low PIQ, 0 (0%) of “missing dose” and 5 (50.0%) of “non-missing dose” took measures such as single packets, pill cases and simplifying the prescriptions using STRs to prevent forgetting their medications.

Conclusion : STR led to fewer cases of residual medication, and simplifying visual information may be an effective countermeasure against missed doses in patients with low PIQ.

Key words : HIV, residual medication, cognitive function test, medication adherence, STR