

Table of contents

| | |
|--|---|
| The Many Facets of Adherence | 1 |
| Electronic Interventions May Reduce Nonadherence | 6 |
| An Editorial Supervisor's Comment | 8 |




マルホデルマレポートは
北米における優れた
Marketing Communication
の集まるコンテスト
MARCOM AWARDSで、
Gold MARCOM Awardsを
受賞しました。

MARUHO DERMA REPORT

マルホデルマレポートのバックナンバーは右のURLからご覧になれます

<https://www.maruho.co.jp/medical/>



The Many Facets of Adherence

The World Health Organization (WHO) defines adherence as “the extent to which a person’s behavior—taking medication, following a diet and/or executing lifestyle changes—corresponds with agreed-upon recommendations from a healthcare provider.”¹ Primary adherence refers to whether or not the patient fills a prescription; secondary adherence involves correctly administering the medication over time.² For a more detailed understanding of adherence patterns and potential interventions, some experts divide adherence into 3 phases:³

1. Initiation — Filling prescriptions and starting treatment.
2. Implementation — Taking therapy in the agreed-upon manner with respect to frequency, timing, dosing, and any other aspects relating to how and when the medication is administered.
3. Persistence — Continuing treatment for the agreed-upon duration.

In dermatology, studies have established that adherence to systemic treatment is poor, and is even worse for topical agents, says Steven R. Feldman, M.D., Ph.D. Dr. Feldman is a professor of dermatology, pathology, and public health at Wake Forest University School of Medicine in Winston-Salem, North Carolina.

A marked difference between overall and specific dermatologic adherence rates emerges across the research. An overall adherence rate of 50% to 60%^{4,5} contrasts with rates as low as approximately 33% for adherence to specific therapies such as topical psoriasis treatments.⁴ In acne, for which dermatologists frequently prescribe topical medications, a recent review found adherence rates to be 13.38% among adolescents and just 3.71% among younger children.⁶

If a drug is to perform medically and financially, says Dr. Feldman, “Doctors need to be more effective at getting patients to use it. The keys to getting patients well are making the right diagnosis, prescribing the right therapies, and then getting patients to take their medicine.⁷ Too often, physicians focus on the first 2 and ignore adherence.”

“It would be ideal if one single intervention were effective across all the dermatologic disorders, but providers can individualize interventions that we already have,” says Mathias Tiedemann Svendsen, M.D. Dr. Svendsen is a dermatologist at Odense University Hospital in Odense, Denmark.

アドヒアランスの多面性

世界保健機関 (WHO) はアドヒアランスを「患者が服薬、食事療法および/または生活習慣の改善などを医療提供者の推奨する内容に同意して行う割合」と定義している¹。プライマリーアドヒアランスとは患者が処方を受けるか否かのことを指し、セカンダリーアドヒアランスとは長期にわたって正しく服薬することを指す²。アドヒアランスのパターンと可能な介入についてより詳細に理解するために、アドヒアランスを以下3相に分ける専門家もいる³。

1. 開始 — 薬剤の処方を受け、治療を開始すること
2. 実行 — 回数、タイミング、用量など薬剤投与方法・時間に関して同意の上で治療を行うこと
3. 持続 — 同意された期間に治療を継続すること

皮膚科において、全身療法でのアドヒアランスは不良で、外用薬ではさらに悪いことが複数の研究によって明らかになっている、と Steven R. Feldman 先生は言う。同先生はノースカロライナ州ウィンストン・セラムの Wake Forest University School of Medicine の皮膚科学、病理学、公衆衛生の教授である。

皮膚科における全体のアドヒアランス率と特定治療のアドヒアランス率との間に顕著な差があることが、複数の研究で認められている。全体的なアドヒアランス率が50%～60%^{4,5}であるのに対し、乾癬の外用治療といった特定治療のアドヒアランス率は約33%と低い⁴。ざ瘡の場合、皮膚科医は外用薬を処方することが多いが、最近のレビューによるとアドヒアランス率は若年者で13.38%、小児ではわずか3.71%であった⁶。

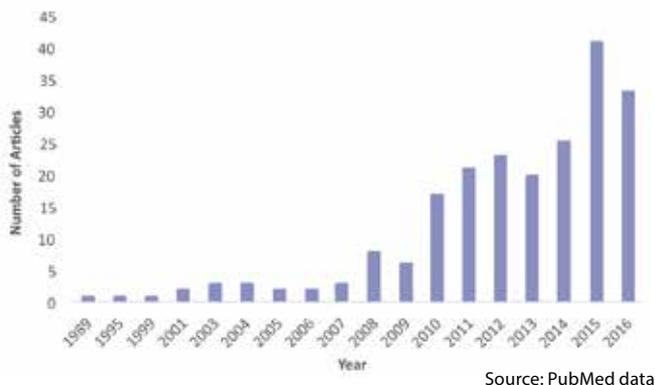
薬剤の医学的・経済的側面を考慮するならば、「医師は、より効果的に患者に薬を使用させる必要があります。患者の回復にとって重要なことは、適切な診断を行い、適切な治療を施し、その上で患者に薬を使用してもらうことです⁷。医師は最初の2つは重視しますが、アドヒアランスについては軽視することがよくあるのです」と Feldman 先生は言う。

「あらゆる皮膚疾患に対して有効な治療法が1つなら申し分ないのですが、医療提供者ができるのは既存の治療法の中から患者に合ったものを選択することです」と話すのは Mathias Tiedemann Svendsen 先生である。Svendsen 先生はデンマークのオーデンセにある Odense University Hospital の皮膚科医である。

“Patients’ perception of disease can be shaped by patient-provider interactions, such as being a conscientious physician, maintaining an open discussion regarding treatment, and taking into account patient preferences for treatment modalities,” Dr. Svendsen explains. When used in the appropriate clinical situations, he notes, additional strategies may improve adherence and clinical outcomes. These efforts include using shorter treatment regimens, scheduling early follow-up visits, providing effective educational materials, employing electronic reminders, and demonstrating the proper use of medications.

Dr. Svendsen reports that when he was in medical school more than 15 years ago, adherence was not a study topic. “I never heard about medical adherence, or compliance as it was called in those days. It simply was not a part of my curriculum,” he says. “Nowadays, clinicians and students are becoming increasingly aware that nonadherence is a challenge we need to face every time we prescribe a medication, and that we must monitor the medication’s efficacy at follow-up visits.”

Rise in Dermatology Adherence-related Publications in Peer-reviewed Medical Literature from 1989 to 2016



“Before 2000, there were very few articles on adherence to dermatologic treatment,” says Dr. Feldman. “From 2003 to 2007, we see activity in this area begin. In the last 10 years, there’s been a marked change, with many peer-reviewed studies being published each year.”

Spencer Hawkins, M.D., an incoming dermatology resident at the University of Michigan Medical School in Ann Arbor, Michigan, says that when he and his fellow residents were in medical school, adherence was discussed periodically but cursorily. He remembers learning about the importance of simplifying medication regimens, and of teaching patients how to use their medications. “But most of the lectures [on adherence] we had in medical school,” he says, “were fairly sporadic and not necessarily part of any larger theme. Most medical students would be surprised to learn that about half of patients with chronic medical conditions don’t take medications as directed.”

CONSISTENT OBSTACLES

Most dermatologic adherence studies focus on a particular disease or skin condition, but common hurdles emerge. Poor communication, poorly designed treatment regimens, and inadequate patient education are a few.

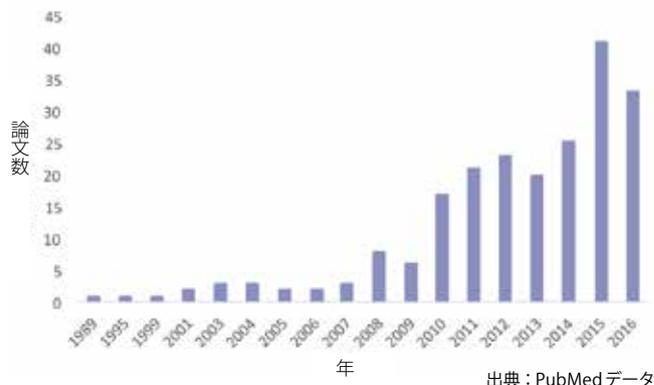
Dr. Svendsen classifies the reasons for poor adherence to topical corticosteroid regimens to treat psoriasis into more obvious and more subtle causes:⁸

- Health-care-related — Patients may have low confidence in their physicians, and physicians may fail to provide adequate education.
- Treatment-related — Complex treatment regimens (such as

「患者は医師とのやり取りを経て病気を認識できるのです。例えば、医師が患者に良心的に接し、治療について率直な話し合いを重ねながら、患者が好む治療法を考慮する、といったことが考えられます」と Svendsen 先生は説明する。適切な診療状況で用いられるなら、付加的な戦略を立てることでアドヒアランスや臨床転帰が改善することがある、と先生は強調する。このような取り組みとしては、短期間の治療計画、経過観察に早めの診察予定を組むこと、効果的な教育資料の提供、電子的なりマインダーの使用、薬剤の適切な使用法を示すことなどがある。

Svendsen 先生は、15年以上前に医学部に通っていた時、アドヒアランスは学習課題ではなかったと語る。「医療におけるアドヒアランスは当時コンプライアンスと呼ばれていましたが、耳にしたことはありません。カリキュラムに含まれることは全くありませんでした」と先生は言う。「今日では、臨床医や医学生は、ノンアドヒアランスが薬剤を処方する時には常に避けて通れない課題であり、経過観察中の診察時には薬剤の有効性をモニターしなければならないことによりよき気付き始めています」。

1989年～2016年に査読を経た医学文献における皮膚科学のアドヒアランス関連の発表論文の増加



「2000年以前は皮膚科の治療におけるアドヒアランスに関する論文はほとんどありませんでした」と Feldman 先生は言う。「2003年から2007年にこの分野の研究が始まりました。ここ10年間で著しく変化し、毎年査読を経た研究が数多く発表されています」。

ミシガン州アナーバーにある University of Michigan Medical School の皮膚科の新任レジデントである Spencer Hawkins 先生は、他のレジデント仲間とともに医学部に通っていた頃、アドヒアランスについて定期的に議論はしていたが、表面をなぞっただけだったと語る。投薬計画を分かりやすくすることや、薬剤の使用法を患者に指導することの重要性を学んだ記憶はあるという。「しかし、医学部で受けた[アドヒアランスについての]講義のほとんどは散発的に行われており、必ずしも大きなテーマの一部になっていたわけではありません。医学生のほとんどは、慢性疾患患者の約半数が指示通りに服薬していないと知れば驚くでしょう」と言う。

一貫して認められる障害

皮膚科のアドヒアランス研究のほとんどが特定の疾患や皮膚の状態に注目しているが、共通するハードルが明らかになっている。コミュニケーションの不足、緻密でない治療計画、および不十分な患者教育等々である。

Svendsen 先生は、乾癬治療のためのコルチコステロイド外用療法におけるノンアドヒアランスの理由を明らかな原因と捉えにくい原因に分類する⁸。

- ヘルスケア関連 — 患者の担当医への信頼度が低く、医師は十分な教育を提供できていないことがある。
- 治療関連 — 複雑な治療計画（薬剤を1日に1回ではなく2回塗布しな

having to apply medication twice daily instead of once) can discourage patients. Patients may also become dissatisfied with low medication efficacy, slow results, lengthy application time, and messy, greasy, or otherwise unpleasant topical vehicles.

- Patient-related — Dr. Feldman has noted that patients often fear side effects, particularly with steroidal medications. Sometimes, adds Dr. Svendsen, patients may forget to use medication, or may use it only when their psoriasis is obviously flaring.
- More subtle socioeconomic factors — Being male, un-married, unemployed, too busy, having a low quality of life, needing to pay for medications out-of-pocket, and being a cigarette smoker have all been linked to low adherence rates, says Dr. Svendsen.
- More subtle disease-related factors — When disease waxes and wanes, or only affects nonvisible areas, adherence may diminish.

A recent review co-authored by Dr. Feldman outlines similar factors behind nonadherence in acne.⁹ Themes in primary nonadherence include patients' lack of knowledge, confusion about usage, fear of adverse reactions, weak physician-patient relationships, and high treatment costs, the authors write. Secondary hurdles range from busy lifestyles and complex regimens to inconvenience, forgetfulness, and psychiatric comorbidities.

GUIDANCE AND SUPPORT

In a separate review, Dr. Feldman and his co-authors point to treatment adherence intervention studies and provide guidance on ways to support adherence, beginning with a trusting, supportive doctor-patient relationship. Communication techniques, he says, can help build rapport and reduce obstacles to adherence. For instance, when the physician makes eye contact and listens actively—verbally recapping her understanding of what the patient says—patients may feel encouraged to begin treatment.⁵ Clinical experience and anecdotal evidence suggest that adjusting one's approach to patients' personality types or traits, such as positive or negative coping behaviors, may be helpful. Comorbidities such as mental health issues may also play a role, and the perception that their physician is aware of and understands these issues may help patients to increase their level of adherence.

"Patients tend to show more adherence to treatment when they are confident in the treatment approach," says Dr. Feldman. Involving the patient in selecting the treatment gives him ownership of the results. Put simply, "The best treatment is the one that patients will use," he states. By creating an environment in which patients participate in treatment decisions, it becomes possible to take into account individual lifestyles and preferences for formulation, vehicle, and dosing and application schedules.

In wrapping up appointments, Dr. Feldman reaches out to patients by writing down his cell number on the back of his business card and asking patients to report the progress of their treatment. "That shows that he is confident that his treatment is going to work," says Dr. Hawkins. "It also shows that he is invested in and cares about the patient enough to see treatment through to resolution." In one acne study, primary adherence was significantly higher (global Fisher exact test: $p < 0.001$) for patients who were prescribed one medication rather than 2 or 3.¹⁰ Psychological studies have shown that giving consumers too many choices leads to a sort of paralysis, says Dr. Feldman. For example, in a study involving retirement plans, the more options employees were given, the more likely they were to feel overwhelmed and make no choice at all. To counter this problem, their employer provided a "default" option, and employees had to make an active choice not to take it. The strategy resulted in far more enrollments in the retirement plan.

なければならないなど)によって患者の意欲がそがれることがある。また、患者は薬剤の有効性が低いこと、結果がなかなか現れないこと、塗布時間が長いこと、面倒でべたべたする不快な基剤に不満を抱くことがある。

- 患者関連 — Feldman先生は、患者は副作用、特にステロイド薬の副作用を恐れることに言及している。また、患者は薬剤の使用を失念することや、乾癬の明らかな再燃時のみに使用することがある、とSvendsen先生は付け加えている。
- 比較的捉えにくい社会経済的因子 — 男性であること、未婚であること、失業中であること、多忙であること、生活の質が低いこと、薬剤の支払いに保険が使用できないこと、喫煙者であること。これらはすべてアドヒアランス率の低下につながっている、とSvendsen先生は言う。
- 比較的捉えにくい疾患関連因子 — 疾患が増悪/寛解を繰り返す時、または目に見えない部位に影響するのみである時は、アドヒアランスが低下することがある。

Feldman先生が共著者となっている最近のレビューで、ざ瘡におけるノンアドヒアランスの背後にある類似の因子について概要が述べられている⁹。プライマリーノンアドヒアランスにおける主題は、患者側の知識不足、使用法の混乱、有害事象への恐れ、希薄な医師・患者関係、高額な治療費であると著者らは記載している。第2のハードルは多忙な生活や複雑な治療計画から、不便さや忘れやすさ、精神的な併存症まで幅広い。

助言とサポート

別のレビューで、Feldman先生らは治療アドヒアランスの介入研究を示し、アドヒアランスを支える方法として医師・患者間の信頼と協力関係から始めること、と助言している。コミュニケーション技術は親密な関係性を築きアドヒアランスにとっての障害を取り除くのに役立つ可能性がある、と先生は言う。例えば、医師が患者の発言を聞いて理解したことを言葉に出して簡潔にまとめながら、積極的にアイコンタクトを取って耳を傾けると、患者は治療を始めようとする気持ちになることがある、と先生は語る⁵。臨床経験と事例証拠から、患者の性格や特徴、例えば積極的対処行動か消極的対処行動などに合わせた方法を用いることは有用な可能性が示されている。また、メンタルヘルス問題などの併存症が関与することもあるが、医師がこのような問題に気づき理解していると患者が認識することはアドヒアランス向上に役立つ可能性がある。

「患者は治療方法に信頼を持てれば、治療に対するアドヒアランスをさらに示す傾向があります」とFeldman先生は言う。治療選択に患者が関与することで、その結果を自分のこととして受け入れることができる。つまり、「最良の治療は患者が行う治療なのです」と先生は述べる。患者が治療決定に参加する環境をつくることで、個々の生活習慣の他、製剤、基剤、用量および塗布スケジュールに対する選択を考慮することが可能になる。

今回の診察を確認するにあたり、Feldman先生は患者と連絡を取るため名刺の裏に自分の携帯番号を書き込み、治療の進捗状況を報告するよう患者に求めている。「それは、治療はうまくいくと彼が確信していることを示しています」とHawkins先生は言う。「また、患者の治療に時間をかけながら常に関心を注ぎ、回復に向けて十分に治療をやり通すつもりであることを示しています」。ざ瘡に関するある研究で、患者は2、3種類の薬剤を処方された場合よりも1種類の薬剤を処方された場合の方がプライマリーアドヒアランスは有意に高かった(Fisherの正確確率検定: $p < 0.001$)¹⁰。心理学的研究により、消費者に与える選択肢が多すぎるとある種の麻痺状態になることが示されている、とFeldman先生は述べている。例えば、退職年金プランに関する研究では、従業員に与えられる選択肢が多いほど、どうしてよいか分からなくなり全く選択しなくなる可能性が高くなった。この問題に対処するため、「デフォルト」オプションを経営者が用意すると、従業員はそれを避けるために積極的に選択しなければならなかった。その戦略によって退職年金プランへの登録が大幅に増えた。

“I use the default option to help patients pick and adhere to a single treatment,” says Dr. Feldman. To avoid overcomplicating the choices, he often tells patients that “The standard approach is drug A. But you could also choose from among drugs X, Y, and Z if you prefer.”

Ease of medication use also affects adherence to acne treatment regimens. In one study, patients preferred a pump over a tube for dispensing a fixed-dose combination of adapalene-benzoyl peroxide gel, because the pump made it easy to follow doctors’ instructions and apply a consistent amount of gel each time.¹¹

OTHER IMPORTANT CONSIDERATIONS

Product packaging represents a missed opportunity in dermatology and throughout the healthcare system, says Dr. Feldman. “If we were trying to discourage patients from taking their medications, what would drug packaging look like? We’d make all the bottles one uniform, bland color, easy to overlook or misplace, with tops that were nearly impossible to open. Just like our current prescription medicine bottles.”

He recommends helping patients build cues into their daily routine to prompt and reinforce medication usage. Sticking a medication in the sock drawer, right on top of the socks, may help with applying a topical therapy to the feet every morning. When getting dressed, explains Dr. Feldman, patients will “see the medication—the cue. They’ll be reminded to apply it—the routine—and therefore will experience the benefits of treatment—the reward—all day.”

Less obvious but no less effective is how one “frames” a particular treatment, says Dr. Feldman. Several biologic drugs are given once monthly by injection, he notes. “Patients who have never been on an injection may be reluctant to start taking shots, but let’s see how it sounds when we reframe it. First, tell the patient they’ll have to take the new medication by injection once a day. Then correct the deliberate mistake by saying, ‘Whoops—did I say once a day? I meant once a month.’”

Framing the discussion can boost adherence for patients who fear side effects, says Dr. Hawkins. “You can say that 99 of 100 people have no problem with this medication. That’s perceived differently than saying one person out of 100 has a problem with it. People focus on that one and lose sight of the 99.”

Doctors are trained to weigh the risks and benefits of treatments rationally and appropriately, says Dr. Feldman. “But if a patient’s distant cousin experienced some terrible adverse effect of a medication, the patient may be heavily swayed to avoid the drug” and ignore the statistics. “Instead of inundating a skeptical patient with data, I respond with an anecdote or 2.” He may describe a good experience another patient had with the medication. “One anecdote is more powerful than a pile of data,” he says.

Patients need to make informed decisions about treatment, says Dr. Feldman, and education allows them to do so. Once they have provided basic knowledge and instructions, he says, dermatologists should let patients’ questions guide discussions about treatment. “Motivational interviewing [to help change patients’ behavior] may help identify the causes of poor adherence and the nuances surrounding intentional and unintentional nonadherence,” he says.

In identifying and addressing a patient’s nonadherence, says Dr. Hawkins, physicians should take a nonjudgmental approach to

「私はデフォルトオプションを用いて、患者が1つの治療法を選択し、それに専念してもらう手助けをします」とFeldman先生は言う。選択を複雑にし過ぎないように、先生は患者に「標準的な治療薬はA薬です。ですが、お望みならX、Y、Zの薬の中から選択することもできます」と言うことが多い。

薬剤の使いやすさもまた、ざ瘡の治療計画のアドヒアランスに影響を与える。ある試験では、患者は固定用量のアダパレン・過酸化ベンゾイルの合剤ゲルを取り出す際にチューブ式よりもポンプ式を好んだが、これはポンプであれば医師の指示に従って毎回同一量のゲルを塗ることが容易になるからである¹¹。

他の重要な検討事項

代表的なものとして、製品パッケージは、皮膚科や医療制度全体においてまだ改善の余地がある、とFeldman先生は言う。「もし患者に服薬を止めさせようとしているなら、薬品パッケージはどのようなものがよいでしょうか？薬の瓶を全て同じ外観とし、色も目立たなくして、見逃したり置き忘れたりしやすいものにし、蓋に至ってはほとんど開けることは不可能にします。現在の処方薬の瓶がまさにこのようなものなのです」とも語る。

先生は、日常的な習慣の中で患者に薬剤の使用を促し、より強化するきっかけづくりを推奨している。例えば、引き出しの中の靴下の真上に薬剤を置いておけば、毎朝足に外用剤を塗布するのに役立つだろう。服を着る時に患者は「薬剤、つまりきっかけを目にします。それを塗らなければいけない、つまり習慣として塗布を思い出すことによって、治療による利益、すなわち報酬を1日中受け取ることになるのです」とFeldman先生は説明する。

それほど明らかではないが、同様に効果があるのは、何らかの方法で特定の治療を「工夫する」ことである、とFeldman先生は言う。いくつかの生物学的製剤は月1回の注射で投与する、ということに先生は注目する。「一度も注射されたことのない患者は注射を打ち始める気にはならないかもしれませんが、工夫を加えたらどう思われるか見てみましょう。まず、新しい薬を1日1回注射しなければなりません、と患者に言います。その後で、このように言って故意の間違いを訂正します。『おっと、今、1日1回と言いましたか。月に1回の間違いです』」。

会話を工夫すると、副作用を恐れている患者のアドヒアランスを向上させることができる、とHawkins先生は言う。「この薬を使用しても100人のうち99人には問題が生じません、と言うのです。100人のうち1人に問題が生じると言う場合とは受け取り方が違います。1人と言った場合、そこに注目してしまい、99人のことは考えないものです」。

医師は、治療のリスクと有益性を合理的かつ適切に評価するように訓練を受けている、とFeldman先生は言う。「しかし、患者の遠い親戚がある薬のひどい副作用を経験していたら、患者はその薬を避ける方向に強く傾いて」統計学的結果は無視する可能性がある。「懐疑的になっている患者にデータを多数持ち出すのではなく、逸話を1つか2つ聞かせるのです」。先生は別の患者がその薬剤を使用した時の良い経験を説明することもある。「多数のデータより逸話1つが勝るのです」と先生は言う。

患者は治療について十分な情報を得た上で決定をする必要があり、それは患者教育によって可能になる、とFeldman先生は言う。皮膚科医は、基本的知識や指示を患者に与えたらすぐに、患者が治療に関して抱く疑問について話し合うべきである、と先生は言う。「[患者の行動変化を助けるための] 動機付け面談はノンアドヒアランスの原因や意図的あるいは意図的でないノンアドヒアランスに関わる微妙な部分を明確にするのに役立つ可能性があります」と先生は言う。

患者のノンアドヒアランスを確認してそれに取り組む際、医師は原因発見のために偏見のない判断をする必要がある、とHawkins先生は言う。

discover the cause. If a treatment is failing, “Maybe it’s not that the medication is an improper treatment. Maybe the patient is simply not using it, or not using it correctly.” Individual or cultural beliefs may also play a role. “Many of my Chinese patients have a strong belief in traditional Chinese medicine,” he says. “It’s important not to be disrespectful of those traditional treatments, but to encourage patients to let Western medicine complement them. If you discount traditional medicine, you’re going to create a lot of trust issues and barriers to successful treatment.”

Dr. Feldman’s acne review indicates that efforts to educate patients are successful when they feature significant amounts of interaction between patients and their healthcare providers along with more than one dynamic form of communication.⁹ For instance, showing patients how to use their medications provides a visual support for verbal communication. In a 6-week study, adherence rates were 15% higher for patients who received a physical demonstration on how to apply their medication, versus patients who received no demonstration.¹²

Often, says Dr. Feldman, patients are not sufficiently aware of their own adherence patterns, or may not report them accurately. Raising patients’ awareness of these patterns and of the consequences of poor adherence ranks among the most effective ways of changing patient behavior. In routine clinical practice, where sophisticated electronic monitoring systems are unavailable, he suggests showing patients examples of poor, moderate, and excellent adherence profiles and asking them which profile their own adherence most closely resembles.

In the coming years, says Dr. Svendsen, “Adherence research will be focused toward designing clinically relevant interventions. Closer cooperation between the healthcare system and the pharmaceutical industry and medical device companies that fund or sponsor the research will be established.” The pharmaceutical industry has an interest in improving adherence rates, he says. It also has access to the data that is needed to design multifactorial e-health-based interventions provided either as smartphone apps or on user-friendly social media platforms. (For more information on electronic reminders, please see the sidebar below, “Electronic Interventions May Reduce Nonadherence.”)

“There will be many tools that utilize scales or imaging technology to track how well patients are taking their medications and provide feedback” to the patient, to a family member, or even to the patient’s physician, says Dr. Hawkins. “As telemedicine becomes more widely adopted, there will potentially be some opportunities to have a face-to-face visit with your dermatologist electronically. The dermatologist could schedule a brief digital follow-up and find out how the patient is doing.” This practice could be similar to the effects of having an early follow-up visit in person, he says.

“Adherence research also may gain insights from a varied range of other professions—such as nurses, psychologists, anthropologists, engineers, and ethnographers—when designing the interventions,” says Dr. Svendsen. “Being a firm believer in the democratic approach to research, I hope that clinicians also will be involved and have a say regarding the relevance and funding of future efforts in adherence, and that study and intervention designers will consider patients’ input as well.”

治療がうまくいっていない場合、「その薬剤が不適切ということではないかもしれませんが。患者が薬剤をただ使用していないとか、正しく使用していないなどの可能性があります」。個人的または文化的な信条が関与していることもある。「私の中国人患者の多くが伝統的な漢方医学に強い信頼を寄せています」と先生は言う。「大事なことは、そのような伝統的な治療法を軽視するのではなく、それらを西洋医学によって補うよう患者に勧めることです。伝統的な医学を軽視したりすると、信頼関係に多くの問題と障壁が生じ、治療の成功がおぼつかなくなります」。

Feldman先生のご瘡のレビューにより、患者教育の取り組みは、患者と医療提供者との間で状況に合わせて複数のコミュニケーション方法を取り入れながら、何度も話し合いを重ねるとうまくいくことが明らかになっている⁹。例えば、実際に薬剤の使用法を患者に見せることで、言葉によって伝えられるだけでなく視覚的にも理解してもらえ、6週間の研究においては、薬剤の塗布方法について実地指導を受けた患者の方が、受けなかった患者と比較してアドヒアランス率は15%高かった¹²。

患者は自分のアドヒアランスのパターンに十分に気づいていないことや、それを正確に報告していないことがよくある、とFeldman先生は言う。アドヒアランスのパターンおよびノンアドヒアランスの結果について患者の認識を高めることは、患者の行動を変える最も効果的な方法として挙げられる。高度な電子モニタリングシステムなど使用できない日常診療では、患者にアドヒアランスの不良・中等度・優良の特徴が分かる例を示し、患者自身のアドヒアランスがどの特徴に最も近いか尋ねるよう、先生は提案している。

今後数年間に「アドヒアランス研究は実地臨床に直接関連した介入のデザインに向かうでしょう。医療制度と研究に資金提供あるいは支援する製薬産業や医療機器企業との間の緊密な協力が築かれるでしょう」とSvendsen先生は言う。製薬産業はアドヒアランス率の向上に関心を抱いている、と先生は言う。製薬産業はまた、e-ヘルスに基づく多角的な介入をデザインするために必要とされるデータを利用することが可能であり、そのような介入はスマートフォンアプリやユーザーフレンドリーなソーシャル・メディア・プラットフォームによって提供される。(電子的リマインダーの詳細については、次ページの補足情報「電子的介入はノンアドヒアランスを低下させる可能性がある」をご参照ください。)

「今後、さまざまな評価基準や画像技術を用いて患者の服薬状況を追跡するツールが多数開発され、追跡結果が患者や家族、担当医にもフィードバックされるようになるだろう、とHawkins先生は語る。「遠隔医療がさらに広範囲に採用されるようになるにつれて、皮膚科医と電子的に対面して診察を受ける機会が得られる可能性があります。皮膚科医は手短なデジタルによる経過観察の予定を立てることで、患者の状況を確認することができるでしょう」。このような診療は、本人が受診する早期経過観察の効果と同じようなものになる、と先生は言う。

「アドヒアランス研究は、介入方法をデザインする際に、看護師、心理学者、人類学者、エンジニア、民族誌学者などさまざまな医師以外の専門職からの洞察が得られるかもしれません」とSvendsen先生は言う。「私は研究における民主的アプローチを固く信じているので、臨床医もアドヒアランスにおける将来の取り組みの適切性と資金提供に関与し発言すること、そして研究や介入の設計担当者は患者の意見も検討することを期待しています」。

References

1. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/index.html. 2003. Accessed September 27, 2017.
2. Feldman SR, Vrijens B, Gieler U, et al. Treatment adherence intervention studies in dermatology and guidance on how to support adherence. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(2):253-271.
3. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705.
4. Devaux S, Castela A, Archier E, et al. Adherence to topical treatment in psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 3:61-67.
5. Dréno B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol*. 2010;49(4):448-456.
6. Hester C, Park C, Chung J, et al. Medication adherence in children and adolescents with acne vulgaris in Medicaid: a retrospective study analysis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(1):49-55.
7. Ahn CS, Culp L, Huang WW, et al. Adherence in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(2):94-103.
8. Svendsen MT, Andersen F, Hansen J, et al. Medical adherence to topical corticosteroid preparations prescribed for psoriasis: A systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(1):32-39.
9. Moradi Tuchayi S, Alexander TM, Nadkarni A, et al. Interventions to increase adherence to acne treatment. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:2091-2096. eCollection 2016.
10. Anderson KL, Dothard EH, Huang KE, et al. Frequency of primary nonadherence to acne treatment. *JAMA Dermatol*. 2015;151(6):623-626.
11. Rueda MJ. Acne subject preference for pump over tube for dispensing fixed-dose combination adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% gel. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4(1):61-70.
12. Sandoval LF, Semble A, Gustafson CJ, et al. Pilot randomized-control trial to assess the effect product sampling has on adherence using adapalene/benzoyl peroxide gel in acne patients. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(2):135-140.

Electronic Interventions May Reduce Nonadherence

Alongside the growing popularity of smartphone applications and social media, heightened interest in ways to engage patients electronically may lead to increased medication adherence rates.

The most familiar text files and electronic reminders have been studied as potential adherence aids, and the conclusion is that they fall short of their intended goal. The reason, says Spencer Hawkins, M.D., is that as one-way messages, they don't provide the same emotional connection for patients as face-to-face communication. "These messages can help patients remember things," he says, "but they don't increase patients' motivation for wanting to use the medication, or their confidence in the treatment."

The most effective electronic adherence messages, says Steven R. Feldman, M.D., Ph.D., function like counselors. More than simple reminders, they are interactive, educational, encouraging, and reassuring, he says. They give patients positive feedback for correctly using medications, and demonstrate that their doctor is invested in their well-being.

An online survey that Dr. Feldman developed for patients with acne¹ is a prime example of the interactive approach that Drs. Feldman and Hawkins recommend. Capitalizing on adolescents' heavy use of the Internet, Dr. Feldman and colleagues investigated whether a weekly Internet-based communication could improve teenagers' adherence to topical acne therapy.

Investigators enrolled a total of 20 male and female participants with mild to moderate acne who had been prescribed topical benzoyl peroxide gel daily for 12 weeks. Ten patients got a weekly e-mail containing a link to a survey assessing their acne severity and treatment. "How many days did you apply the drug this week?" and "How severe is your acne now?" were two of the questions.

Though people tend to think of the weekly e-mail as a reminder, says Dr. Feldman, it's really about accountability. "It's often said that there is no one ideal way to improve adherence—that we must address the specific reason, among a host of potential reasons, that the patient is not using his or her medication," he says. That may be true to an extent, he adds, "but holding people accountable makes them do things largely irrespective of why they were initially reluctant or whether they were simply lazy or forgetful. It's time we held patients more accountable for their adherence behaviors."²

In the acne study¹, investigators used a medication event monitoring system (MEMS) — electronic medication caps that recorded the dates and times when medication containers were opened. Patients were not told that their adherence behavior was being monitored. At the study's conclusion, each median adherence rate was 74%

電子的介入はノンアドヒアランスを低下させる可能性がある

スマートフォンのアプリケーションとソーシャルメディアの人気が増すとともに、患者と電子的に関わる方法に対する関心の高まりは服薬アドヒアランス率の上昇につながる可能性がある。

最もなじみ深いテキストファイルおよび電子的リマインダーがアドヒアランスの助けになる可能性があるとして研究されているが、その結論は意図している目標には不十分であることを示している。その理由は、一方通行のメッセージでは対面でのコミュニケーションと同じ感情面での結びつきが得られないためだ、と Spencer Hawkins 先生は言う。「これらのメッセージは患者が物事を思い出すのには役立つかもしれませんが」、「しかし、治療薬を使用したいという患者の動機付けや治療に対する確信が強まることはありません」と先生は言う。

最も効果的な電子的アドヒアランスメッセージはカウンセラーに似た役目を果たす、と Steven R. Feldman 先生は言う。それらは単純なりマインダー以上に双方向的で教育的であり、励みともなり、安心させるものもある、と先生は言う。それらは患者に、治療薬を正しく使用したことに対するポジティブフィードバックを与え、医師が患者の健康に寄与していることを示している。

Feldman 先生がざ瘡の患者用に開発したオンライン調査法¹は Feldman 先生と Hawkins 先生が推奨する双方向的アプローチの最良の例である。青少年がインターネットを多用している状況を利用して、Feldman 先生らは、インターネットを用いた週1回のコミュニケーションにより、ざ瘡の外用療法における10代のアドヒアランスを向上させることができるかどうかの調査研究を行った。

治験責任医師は、軽度～中等度のざ瘡患者を対象に男女計20名を登録し、過酸化ベンゾイルゲルの外用剤を1日1回12週間処方した。患者10名がざ瘡の重症度と治療を評価するリンクを記載したeメールを週1回受け取った。そこには「今週薬を塗った日は何日ありましたか」と「現在のニキビの程度を教えてください」の2つの質問が含まれていた。

週1回のeメールはリマインダーと考えられがちであるが、実際の目的は説明責任である、と Feldman 先生は言う。「アドヒアランスを向上させる理想的な方法は1つだけではないとよく言われます。つまり、私たちは考えられる多くの理由の中から個々の患者が薬剤を使用しない特定の理由に取り組みなければなりません」と先生は言う。それはある程度正しいが、「人々に説明責任を持たせることによって、最初はなぜその気にならなかったのかとか、単に怠っていたのか、それとも忘れていたのかということに関わらず、人々は行動するようになります。アドヒアランス行動についてより説明責任があることを患者に考えてもらう時なのです²」と付け加える。

ざ瘡の試験¹では、治験責任医師は服薬イベントモニタリング装置(MEMS) — 薬剤容器が開けられた日時を記録する電子的な蓋 — を用いた。患者は自分たちのアドヒアランス行動がモニターされていることは知らされていなかった。試験終了時のアドヒアランス率中央値は、調査群で74%、対照群で32%であった(Kruskal-Wallis検定: $p < 0.01$)。

in the survey group and 32% in the control group (Kruskal-Wallis: $p < 0.01$). Unlike the control group, the survey group maintained consistent adherence levels throughout the study, with no significant difference between patient-reported adherence and adherence measured by the MEMS.

Dr. Feldman and colleagues write that since other forms of electronic reminders have not proven highly effective in encouraging teens to use acne medications, "It is likely that our Internet-based survey functions differently from a simple reminder." They believe the survey acts as a "virtual office visit," evoking the same temporary increase in medication use that occurs around the time of an in-person visit.

The term "white-coat compliance" refers to the tendency for patients to use their medication more faithfully in the days just before and after a medical appointment. "Say 2 piano students are preparing for a recital in 3 months," explains Dr. Feldman. One student has no more lessons until the recital, and the other expects to see his instructor for lessons every week. "Which one would perform better?" asks Dr. Feldman. He recommends scheduling a patient's first follow-up visit about one week after the initial visit, rather than waiting the more traditional 2 or 3 months.

An online survey for adults with psoriasis also increased adherence rates.³ Dr. Feldman's survey report is being marketed to pharmaceutical companies, insurance providers, and pharmacies in dermatology and other specialties by a startup called Causa Research.

Dr. Svendsen recommends caution overall in the use of electronic interventions intended to improve adherence. He has co-authored a review of electronic technologies designed to increase adherence to topical medications in psoriasis.⁴ Investigators found 19 studies that addressed e-mail or text file reminder systems, or both, and 184 apps that contained the word "psoriasis."

"The search of app stores provides a full overview of the challenges patients and physicians face when searching the often unmanageable OS stores in hope of finding a useful health app to help in improving rates of medical adherence. Yet not a single one of these apps has been tested in a randomized, controlled trial," write Dr. Svendsen and colleagues.

Among 19 studies investigators identified, only the previously mentioned psoriasis study was a randomized, controlled trial that met review inclusion criteria. This study of an Internet-based adherence tool found an overall nonsignificant improvement in adherence rates — 50% versus 35% for the control — at one year, and a trend toward improvement in Psoriasis Area and Severity Index (PASI) scores, but not in investigator global assessment scores.³

The rigor of submitting treatments to randomized, controlled trials in order to compare their safety and significance to other therapies holds true for technologies that promise to raise adherence rates, says Dr. Svendsen. "I recommend that dermatologists implement new technologies in the clinic only when there is solid evidence that the technology actually improves adherence."

Dr. Hawkins says that many reminder apps have not been rigorously tested, "but some are better designed and rated much more highly than others. If a patient is perfectly willing to use the medication but simply doesn't because they routinely forget, a medication reminder app would be a great solution." More complex reasons for nonadherence require more complex solutions, he says. For example, when patients abandon medications because they don't see fast enough improvement, "It's more of a communication

対照群と異なり、調査群では試験期間を通じて一貫したアドヒアランス水準が維持されており、患者が報告したアドヒアランスとMEMSによって測定されたアドヒアランスとの間に有意な差は認められなかった。

Feldman先生らは、他の形式の電子的リマインダーでは10代の若年者にざ瘡治療薬の使用を促すことに高い効果は認められず、「インターネットを用いた調査は単純なリマインダーとは異なった働きをする可能性があります」と記載している。先生らは、調査が「仮想的な来院」として作用することにより、本人が受診した前後に起こる一時的な薬剤使用の増加を同程度に誘導させたと考えている。

「白衣コンプライアンス」という言葉は、患者が診察前後の数日間に薬剤をより正確に使用する傾向を指す。「例えば、ピアノ科の2人の学生が3ヵ月後のリサイタルの準備をしています」とFeldman先生が説明する。学生の1人はリサイタルまでもうレッスンはしないが、もう1人は教師に毎週のレッスンを見てもらいたいと考えている。「どちらの学生が、より良い演奏をするでしょうか」とFeldman先生が尋ねる。先生は、患者の最初の経過観察検診を、従来のように2～3ヵ月待たせるのではなく、初診の約1週間後に予定することを推奨する。

成人の乾癬患者のオンライン調査においてもアドヒアランス率が上昇した³。Feldman先生の調査報告書は、製薬企業、保険会社、皮膚科やその他の専門分野の薬局に向けて、Causa Researchという新設企業によって販売されている。

Svendsen先生は、アドヒアランス向上を意図した電子的介入の使用全般に注意を勧告している。先生は、乾癬の外用薬においてアドヒアランスが向上するよう設計された電子技術のレビューを共著で執筆した⁴。研究者らは、eメールまたはテキストファイルによるリマインダーシステム、またはその両方に関する19の試験、さらに「乾癬」という言葉を含む184のアプリを見つけ出した。

「アプリストアの調査により、服薬アドヒアランス率の改善に役立つ有用な健康アプリを、患者と医師が使いづらいOSストアで探す時に直面する課題の全般的な把握はできません。しかし、これらのアプリのうち1つとして、無作為化対照試験で検証されたものはありません」とSvendsen先生らは記述している。

研究者らが特定した19試験のうち、上述の乾癬試験のみがレビューの選択基準を満たす無作為化対照試験であった。インターネットを用いたアドヒアランスツールについてのこの試験では、全体としてはアドヒアランス率の改善は有意でない——1年目で調査群50% vs. 対照群35%——ことが認められ、その中で乾癬面積・重症度指数(PASI)スコアの改善傾向が認められたが、医師による全般重症度評価スコアでは改善傾向は認められなかった³。

治療法の安全性と意義を他の治療法と比較するために無作為化対照試験を実施するという厳格さは、アドヒアランス率の上昇を期待できる技術にも当てはまる、とSvendsen先生は言う。「私は新技術が実際にアドヒアランスを向上させるという確かな証拠がある時だけ皮膚科医が医院でその技術を実行することを推奨します」。

多くのリマインダーアプリは厳密な検証を行っていないが、「他のアプリよりも設計がすぐれていて、高く評価できるものもあります。もし患者に薬剤使用の意志が十分にあるにもかかわらず、いつも忘れてしまうために全く使用していないのであれば、服薬リマインダーアプリは解決策として大いに役立つでしょう」とHawkins先生は言う。ノンアドヒアランスの原因がより複雑な場合はより複合的な解決策が必要である、と先生は言う。例えば、患者が症状の改善が遅いと考えて薬剤使用を止める場合、「それはむしろ患者の期待がどこにあるかについてのコミュニケー

issue, about setting patient expectations. But there are also some opportunities for technology as well."

With psoriasis, Dr. Hawkins explains, topical therapies such as corticosteroids may take 3 weeks to show substantial improvement. "And in current practice, we don't show pictures of the timeline of improvement." If dermatologists would electronically send their patients pictures of exactly what the typical response looks like at one, 2, and 3 weeks, he says, "Patients would have an idea of how long it takes, and ultimately how effective these therapies can be."

Similarly, he says, sending patients pictures of typical responses to the actinic keratosis treatment imiquimod at various time points could help them stay the course of treatment. Patients commonly stop using it too soon because they think the red, inflamed reaction that's necessary for successful treatment is a dangerous side effect. Electronically or otherwise, he says, "It's the responsibility of the physician to educate the patient regarding what they can initially expect from a given treatment, such as local inflammation, erythema, drying, and scaling."

References

1. Yentzer BA, Wood AA, Sagramsky MJ, et al. An Internet-based survey and improvement of acne treatment outcomes. *Arch Dermatol*. 2011;147(10):1223-1224.
2. Oussedik E, Foy CG, Masicampo EJ, et al. Accountability: a missing construct in models of adherence behavior and in clinical practice. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1285-1294.
3. Alinia H, Moradi Tuchayi S, Smith JA, et al. Long-term adherence to topical psoriasis treatment can be abysmal: a 1-year randomized intervention study using objective electronic adherence monitoring. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):759-764.
4. Svendsen MT, Andersen F, Andersen KE. eHealth technologies as an intervention to improve adherence to topical antipsoriatics: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2017;Jun 29:1-6. doi: 10.1080/09546634.2017.1341612. [Epub ahead of print]

For more information:

The smartphone apps discussed in this article are available at www.itunes.apple.com, and www.play.google.com.

ションの問題です。しかし、技術を向上させる好機でもあるのです」。

乾癬に関して、コルチコステロイドなどの外用療法は実質的な改善が認められるまでに3週間かかることがある、とHawkins先生は説明する。「それに、現在の診療では、改善の経過を写真で示すことはありません」。もし皮膚科医が、典型的な反応が1週目、2週目および3週目で正確にどのように見えるかという写真を電子的に患者に送付すれば、「患者は、症状改善にどれほどの時間が必要かが分かり、最終的にはこれらの治療法がどれほど効果的であり得るかを理解するでしょう」と先生は言う。

同様に、日光角化症治療薬イミキモドに対するさまざまな時点での典型的な反応の写真を患者に送付することは、患者が治療を最後までやり通すのに役立つかもしれない、と先生は言う。一般的に患者はすぐにその薬剤の使用を中止してしまうが、それは治療の成功に必要な赤く腫れあがる反応が危険な副作用であると考えられるためである。電子的であれ他の方法であれ、「局所炎症、紅斑、乾燥、鱗屑など、患者がその治療から最初に予測できることに関して患者を教育することは医師の責任です」と先生は言う。

詳細について:

本稿で取り上げられているスマートフォンアプリは www.itunes.apple.com と www.play.google.com で入手できます。

本誌は米国の治療に関するレポートであり、本邦では承認されていない薬剤あるいは本邦とは異なる用法・用量、効能・効果で使用されている成績が含まれていますので、ご注意ください。

An Editorial Supervisor's Comment

独立行政法人 地域医療機能推進機構 東京山手メディカルセンター 皮膚科 診療部長 鳥居 秀嗣 先生

今回のトピックスは、治療を行う上での重要性は認識されつつも、把握や対処の難しさなどから長らくあまり直視されてこなかったアドヒアランスについてです。近年、皮膚科に限らず医療分野において幅広くアドヒアランスに対する関心が高まっていますが、特に皮膚科においては治療の基盤となる外用療法のアドヒアランスが低いことは、大変悩ましい問題です。ノンアドヒアランスの原因をあらためて整理し、患者が意欲的に治療に取り組めるようになるにはどのようなサポートが効果的なのかについて報告されています。コミュニケーション不足や複雑すぎる治療計画の改善など耳の痛い話ですが、今後検討の余地は大いにありそうです。また、患者が積極的に治

療決定に参加できる環境も重要であり、インフォームドコンセントの必要性和意義を再認識させられます。後半ではスマートフォンアプリやソーシャルメディアなど電子媒体を用いてのアドヒアランス向上策に触れられていますが、治療意欲の継続を補助するシステムが、患者の日常生活の中に無理なく構築されるのが理想的と思われます。単なるリマインダー機能だけではなく、経過に応じた改善見込みなどを視覚的に伝えることができれば、確かに治療意欲の向上に役立つことでしょう。いずれにせよ、これらの方法論は具体的かつ明解でなければならず、さらに十分なエビデンスによる有効性の担保が必要となることも強調されています。

Member of editorial board:

照井 正
日本大学医学部 皮膚科学分野 教授

林 伸和
国家公務員共済組合連合会
虎の門病院 皮膚科 部長

鳥居秀嗣
独立行政法人 地域医療機能推進機構
東京山手メディカルセンター 皮膚科
診療部長

Co-chairmen:

Steven R. Feldman, M.D., Ph. D.
Professor of Dermatology,
Pathology, and Public Health Sciences

Wake Forest University School of Medicine
Medical Center Blvd.
Winston-Salem NC

Lawrence F. Eichenfield, M.D.
Professor of Dermatology and Pediatrics
Chief, Pediatric and Adolescent Dermatology
Vice Chair, Department of Dermatology

University of California, San Diego School of
Medicine and Rady Children's Hospital, San
Diego

KIKAKU AMERICA INTERNATIONAL

Executive Editor: Peter Sonnenreich
Podiatric Medicine Editor:
Marc Alan Brenner, DPM
Contributing Editor: John Jesitus
Senior Editor: Toni Rosenberg
Art Director: Tara Hager

To initiate or discontinue
MARUHO DERMA REPORT™
subscription, contact:
Kikaku America International
7532 Royal Dominion Drive
Bethesda, MD 20817
Ph: (202) 246-2525
info@maruho-dermareport.com

©2018 Maruho Co., Ltd.

マルホデルマレポートのバックナンバーは右のURLからご覧いただけます

<https://www.maruho.co.jp/medical/>

