

(2) 気管支ぜん息・COPD 患者の日常生活の管理、指導に関する調査研究

③客観的指標によるアドヒアランスの評価

小児気管支ぜん息の自己管理支援に資する新しい客観的なアドヒアランス評価指標の開発と確立に関する調査研究

研究代表者：藤 澤 隆 夫

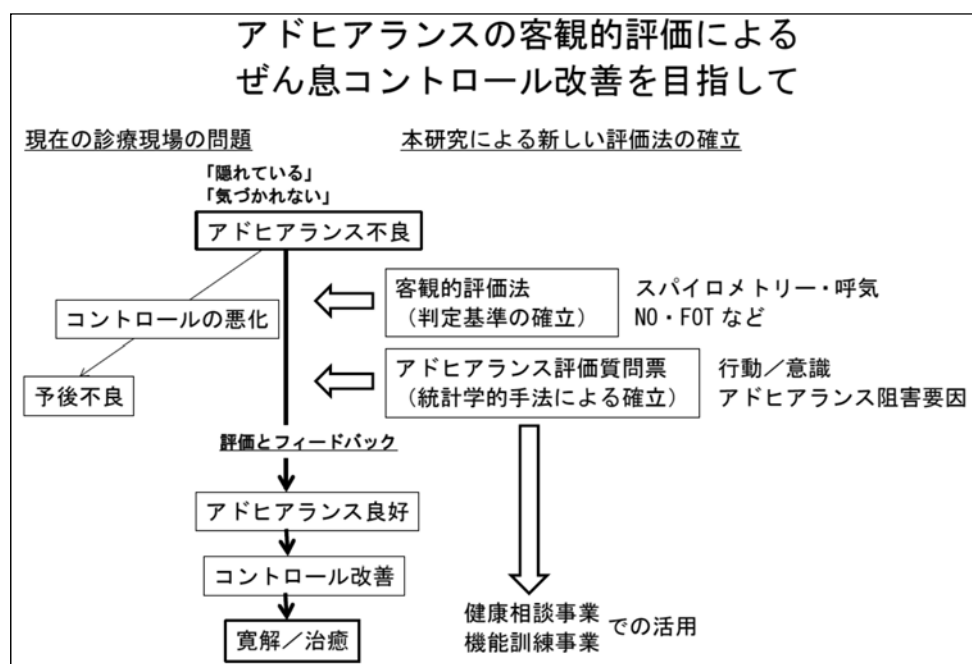
【第10期環境保健調査研究の概要・目的】

小児気管支ぜん息の長期予後改善のためには、良好なコントロールの維持がもっとも重要となる。コントロール不良は患児の QOL 低下だけでなく、発作入院、救急受診、肺機能低下など様々な弊害をもたらすが、疾患自体の重症度よりもしばしば服薬アドヒアランスの不良によって引き起こされることが問題となっている。

本研究では小児気管支ぜん息患者のコントロール達成と寛解／治癒を目指して、アドヒアランスの客観的評価法を確立する。とくに、アドヒアランス不良の実態とその要因を医療者と患児がそれぞれ客観的に認識・共有するためのツールを開発し、客観評価に基づいたアドヒアランスのサポート手法を明らかにする。

- ① 呼気 NO、強制オシレーション法（FOT）などの客観的検査法によるアドヒアランス評価の可能性を検証する。
- ② アドヒアランスを評価する質問票を統計学的手法により開発、その妥当性を検証する。
- ③ 開発するアドヒアランス評価質問票は、アドヒアランスをスコアとして数値化するとともに、アドヒアランスを阻害する要因（ドメイン）を明らかにできるものとする。
- ④ アドヒアランス評価質問票を用いたテーラーメイド介入を行い、その臨床的応用法を確立する。

本研究の特色は、日常診療で患児との短時間の対面の中では明らかになりにくいアドヒアランスの実態を客観的検査および簡便な質問紙で評価する手法を開発することである。さらにこれを実地臨床および公害健康被害予防事業で検証することによって、その実用性が明確となる。



1 研究従事者（○印は研究リーダー）

- | | |
|-------------------------|---------------------|
| ○ 藤澤隆夫（国立病院機構三重病院） | 長尾みづほ（国立病院機構三重病院） |
| 水野友美（国立病院機構三重病院） | 貝沼圭吾（国立病院機構三重病院） |
| 平山淳也（国立病院機構三重病院） | 桑原優（国立病院機構三重病院） |
| 亀田桂子（国立病院機構三重病院） | 鈴木尚史（国立病院機構三重病院） |
| 村端真由美（三重大学医学部看護学科） | 下条直樹（千葉大学大学院医学研究院） |
| 佐藤一樹（国立病院機構下志津病院） | 伊藤直香（国立病院機構下志津病院） |
| 大矢幸弘（国立成育医療研究センター） | 山本貴和子（国立成育医療研究センター） |
| 今井孝成（昭和大学医学部） | 中村俊紀（昭和大学医学部） |
| 神谷太郎（昭和大学医学部） | 石川良子（昭和大学医学部） |
| 清水麻由（昭和大学医学部） | 長濱隆明（昭和大学医学部） |
| 土生川千珠（国立病院機構南和歌山医療センター） | |
| 海老澤元宏（国立病院機構相模原病院） | 柳田紀之（国立病院機構相模原病院） |
| 真部哲治（国立病院機構相模原病院） | 本村千華子（国立病院機構福岡病院） |
| 岡本友樹（国立病院機構福岡病院） | 赤峰裕子（国立病院機構福岡病院） |
| 小田嶋博（国立病院機構福岡病院） | |
| 佐藤泰徳（千葉大学医学部附属病院臨床試験部） | |

2 平成28年度の研究目的

喘息の長期管理において問題となる服薬アドヒアランスの不良は、医療者にはしばしば「隠されたり」「見過ごされたり」、患者自身でさえ「気づかない」ことがある。これを客観的かつ簡便に明らかにして、アドヒアランス不良の要因に応じた適切な対応を可能とする手法の開発が本研究の目的である。そのために、これまでの研究において、まずアドヒアランスの実態を調査する方法として、医療者にみせないことを約束して記入依頼する「密封式」質問紙の妥当性を検証、スパイログラム、FOT、呼気NOなどの客観的検査との関連を検討した。続いて、アドヒアランス評価ツール開発のために、初年度に候補質問を作成、次年度に多数の候補質問の中から多変量解析によって有意な変数を選択して、予測モデルを構築した。これを小児ぜん息アドヒアランス質問票：Pediatric Asthma Adherence Questionnaire (PAAQ)として構成したが、本年度の研究目的は、別の喘息児集団を対象に PAAQ の適合度、診断性能、妥当性を検証するとともに、臨床的応用の可能性をさらに探索することである。

3 平成28年度の研究対象及び方法

(1) 小児ぜん息アドヒアランス質問票：Pediatric Asthma Adherence Questionnaire (PAAQ) の検証

対象：吸入ステロイドを処方されている9-15歳の喘息児。

方法：同意が得られた児に対して、平成26-27年度に開発したPAAQと密封式のアドヒアランス調査用紙に記入を依頼した。担当医は、これらの回答は見ないで、重症度とコントロール状態および医師から見たアドヒアランス（服薬率）を評価した。

「密封式」質問紙から得られた服薬実態（受診2週間以内の吸入を、全く忘れないか、1-4回忘れたのみの児を「良好」、それ以上忘れた児を「不良」とする）を本調査では真のアド

ヒアランスとした。PAAQ への回答から PAAQ スコア（0 から 1 に分布）を算出して、アドヒアランスの良好、不良を判別する PAAQ の診断性能について ROC 解析を行い、診断性能を検証した。

- ✓ 医師が推定した服薬率と PAAQ スコアとの関連について、開発データセット（H27 年度症例）と検証データセット（H28 年度症例）で解析し、比較した。
- ✓ 密封式質問紙による受診 1 週間前と 2 週間前の服薬率と PAAQ スコアとの関連について、開発データセットと検証データセットで解析し比較した。
- ✓ 吸入ステロイドの 1 日の吸入回数と PAAQ スコアとの関連について同様に解析し比較した。
- ✓ 併用内服薬（ロイコトリエン受容体拮抗薬）の有無と PAAQ スコアとの関連について同様に解析し比較した。
- ✓ 密封式質問紙による受診 2 週間前の服薬率とコントロール状態の関連を検討した。コントロール不十分例のみでも PAAQ が有用であるかを検証した。
- ✓ 実際の症例で PAAQ を用いた介入効果を検討した。

(2) アドヒアランスの客観指標としての FOT

定期通院中の無症状期に、スパイロメトリー・モストグラフ・呼気 NO を測定し、質問表によるアドヒアランスの評価を行い、吸入実施率と各評価指標を比較、最適指標を検討した。

(3) アドヒアランスの客観指標としての気道可逆性

服薬アドヒアランスと気道可逆性との関連について 7～18 歳のアトピー型の気管支喘息の患者を対象として検討を行った。

(4) 救急外来での喘息教育の実行可能性と有用性の検討

喘息発作を起こしたばかりで、疾患に対する意識が高まっているタイミングを利用した救急外来での喘息教育を行い、アドヒアランス改善に有用か検証を行った。

(5) 喘息キャンプでの呼気 NO 測定によるアドヒアランスの予測

予診からキャンプ参加までのアドヒアランスを本人が記録した喘息日記により評価し、キャンプ中の呼気 NO の変化との関係を検討、さらにキャンプの効果を PAAQ で検証した。

(6) 喘息児水泳教室等における指導介入によるアドヒアランスおよび客観的指標の変化

喘息児水泳教室において PAAQ を実施して、喘息教育の効果を PAAQ の変化で検証した。

(7) 喘息個別指導がアドヒアランスに与える影響

喘息患者に個別指導を行い、前後で PAAQ を測定して、PAAQ が教育によるアドヒアランス改善を反映するか検証した。

4 平成 28 年度の研究成果

(1) 小児ぜん息アドヒアランス質問票：Pediatric Asthma Adherence Questionnaire (PAAQ) の検証・評価

9 施設、合計 275 名の喘息児から回答を得た。（表 1）

表 1 H28 年度の研究参加施設と登録患者数

施設名	症例数		症例数
国立病院機構三重病院	54	国立病院機構下志津病院	23
国立病院機構福岡病院	47	徳田ファミリークリニック	14
国立病院機構相模原病院	40	岡波総合病院	2
国立病院機構南和歌山医療センター	34		
昭和大学	30	回収不完全	11
国立成育医療研究センター	27	年齢不適	4
		合計	286
		解析対象	275

昨年度の PAAQ 開発用の対象者と今年度の PAAQ 検証用の対象者の患者背景をまとめて、表 2 に示す。今年度は対象者の年齢が 12.0 ± 3.3 歳で男児 189 名、女児 82 名、吸入回数は、1 日 1 回が 93 名、2 回が 177 名、不明が 1 名、ロイコトリエン受容体拮抗薬の併用はプラシルカストが 21 名 (7.7%)、モンテルカストが 139 名 (51.3%) であった。昨年度の開発用データと年齢、性別、重症度、併用薬の割合などに差を認めなかった。いずれも間欠型から軽症持続型といった比較的軽症例が多くを占めた。

表 2 開発用データと検証用データの患者背景

		開発用データ	検証用データ
年齢		12.1 ± 1.9 歳	12.0 ± 3.3 歳
性別	男／女	276/142 (不明 27)	189/82
吸入回数	1 回／2 回	157/268 (不明 20)	93/177 (不明 1)
	軽症持続型	135	100
	中等症持続型	173	105
重症度	重症持続型	83	59
	最重症持続型	4	6
	不明		1
ロイコトリエン受容体拮抗薬併用		275 (61.8%)	160 (59.0%)
	プラシルカスト	39 (8.8%)	プラシルカスト 21 (7.7%)
	モンテルカスト	236 (53%)	モンテルカスト 139 (51.3%)

アドヒアランスとコントロール状態

アドヒアランス不良はコントロールの悪化につながるが、疾患の重症度は様々であり、重症例ではアドヒアランス良好であってもコントロール達成ができないことがある。そこで、最初に、アドヒアランスとコントロール状態の関連を検討したところ (表 3a, b)、予想通り開発用データ、検証用データともに、両者に統計学的に有意な関連はなく、実際の臨床ではアドヒアランスの評価とコントロールの評価はそれぞれ独立していることが明らかとなった。

表 3a アドヒアランスとコントロール状態（開発用データ）

		コントロール状態		
		良好	比較的良好	不良
服薬率 (受診前 2 週間)	100%	79	32	11
	80-100%	88	40	11
	50-80%	54	27	6
	<50%	41	29	5

 χ^2 検定 $p=0.70$

表 3b アドヒアランスとコントロール状態（検証用データ）

		コントロール状態		
		良好	比較的良好	不良
服薬率 (受診前 2 週間)	100%	48	19	2
	80-100%	58	29	10
	50-80%	43	20	2
	<50%	22	14	4

 χ^2 検定 $p=0.33$ アドヒアランスの実態と PAAQ スコア

小児ぜん息アドヒアランス質問票：Pediatric Asthma Adherence Questionnaire (PAAQ) とスコアの算出方法について表 4、5 に示す。二項ロジスティック回帰分析で得られた回帰式によるアドヒアランス良好の確率（Propensity score）であり、0 から 1 の間の数値をとり、0 に近いほどアドヒアランスが悪く、1 に近いほど良くなることを示している。

表 4 小児ぜん息アドヒアランス質問票：Pediatric Asthma Adherence Questionnaire (PAAQ)

番号	質問項目	回答（＝変数の水準）			
		0	1	2	3
1	いつも吸入する薬がどれくらい残っているか知っていますか。	知っている	だいたい知っている	あまり知らない	知らない
2	ぜん息の薬を吸入するのが、めんどろになったことがありますか。	いつも	ときどき	あまりない	ぜんぜんない
3	学校へよく忘れ物をしますか。	いつも	ときどき	あまりしない	ぜんぜんしない
4	「ぜん息の薬はごはん、歯みがきのように、何も考えずにできる」、と思いますか。	いつも思う	ときどき思う	あまり思わない	ぜんぜん思わない
5	「ぜん息がひどくなるのがこわいので、薬はきちんと続けている」、と思いますか。	強く思う	少し思う	あまり思わない	ぜんぜん思わない
6	「お医者さんのいうとおりではないけれど、それなりに吸入できている」、と思いますか。	いつも思う	ときどき思う	あまり思わない	ぜんぜん思わない

表 5 ロジスティック回帰モデルで選択された変数の各水準における係数

変数	水準	係数	変数	水準	係数
質問 1	0	0.4518	質問 4	0	0.7212
	1	0.3162		1	0.0092
	2	-0.1709		2	-0.3624
	3	-0.5971		3	-0.3680
質問 2	0	-0.8788	質問 5	0	0.9714
	1	-0.3337		1	-0.1516
	2	0.8257		2	-0.1088
	3	0.3868		3	-0.7110
質問 3	0	-0.6131	質問 6	0	0.9345
	1	0.0159		1	0.4123
	2	-0.1429		2	-0.2444
	3	0.7401		3	-1.1024

$$\text{PAAQ score} = \frac{\exp(A)}{1 + \exp(A)} \quad A = -0.00217 + \sum \text{各水準の係数.}$$

「密封式」質問紙から得られた服薬率で、受診 2 週間以内の吸入を全く忘れないか、1-4 回忘れたのみの児をアドヒアランス良好、それ以上忘れた児をアドヒアランス不良として、それぞれの群の PAAQ スコアを比較したところ、開発用データ、検証用データともにアドヒアランス良好群は不良群と比べて有意に高い傾向にあった。(図 1)

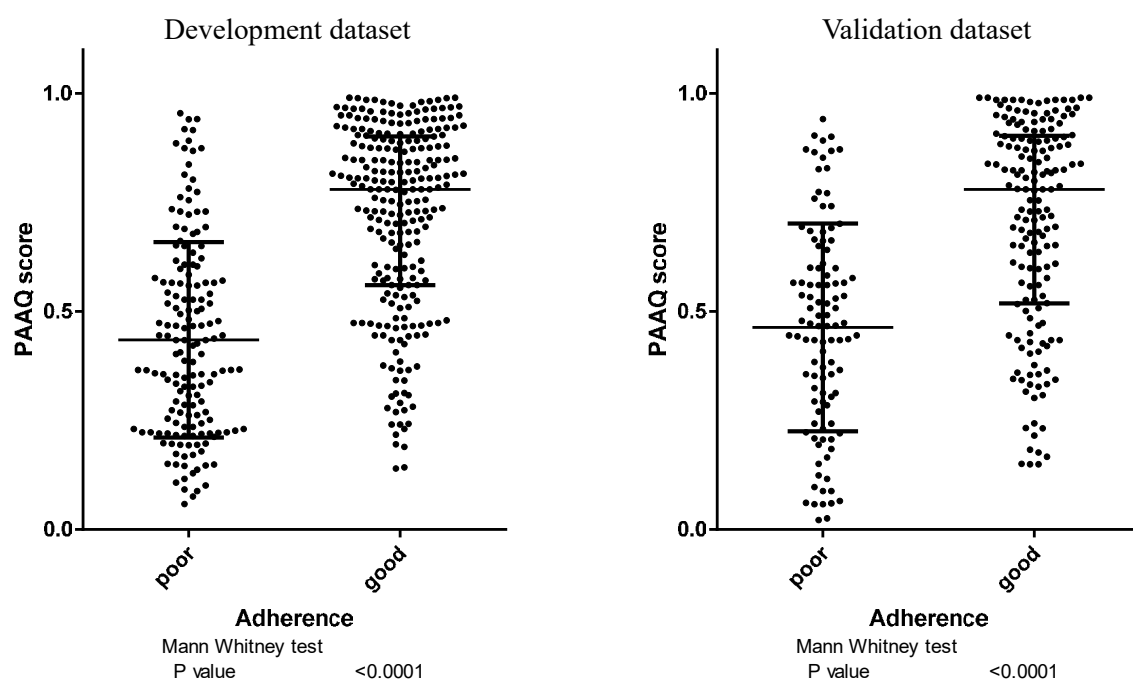


図 1 アドヒアランス（受診前 2 週間）と PAAQ スコア

PAAQ のアドヒアランス予測診断性能

PAAQ の診断性能を検討するために、ROC 解析を行った。開発用データでは AUC 0.81 (95%信頼区間 : 0.772 -0.856) で、最適なカットオフ値であった 0.65 にて、感度 68.4%、特異度 82.4%、となった。検証データでは AUC 0.76 (95%信頼区間 : 0.702 -0.815)、同じカットオフ値において、感度 64.5%、特異度 77.1%とほぼ同等の良好な診断性能を示した。(図 2) 以上より、アドヒアランスの良否を判定する PAAQ スコアのカットオフを 0.65 とした。

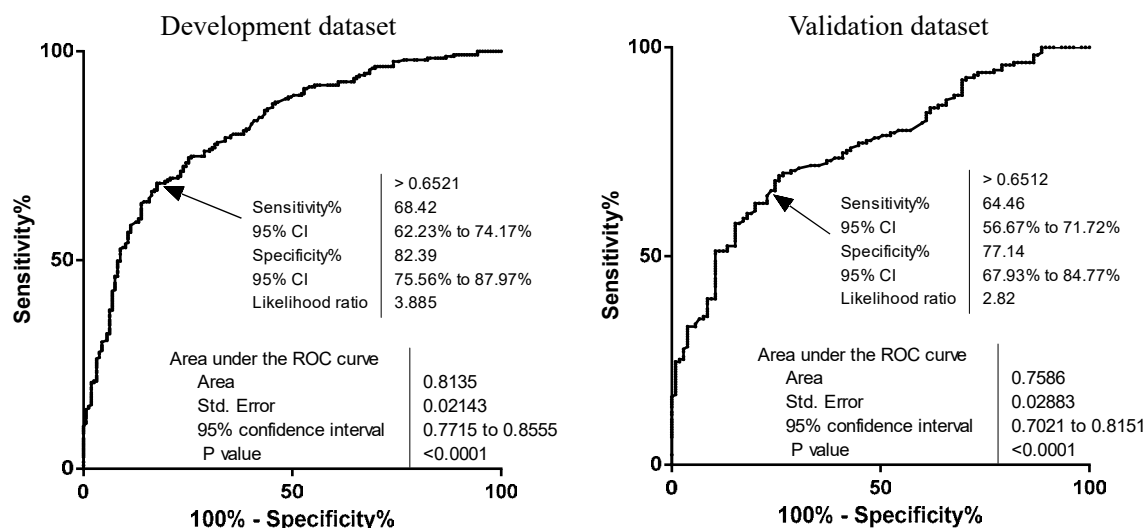


図 2 アドヒアランスを判定する PAAQ の ROC 曲線

PAAQ の妥当性検証：医師判定の服薬率との関連

医師が推定したアドヒアランス（服薬率）に対しても、PAAQ は開発用データ、検証用データともに予測されるデータ分布、すなわち、服薬率が高いほど PAAQ が有意に高値となる傾向を示した (図 3)。

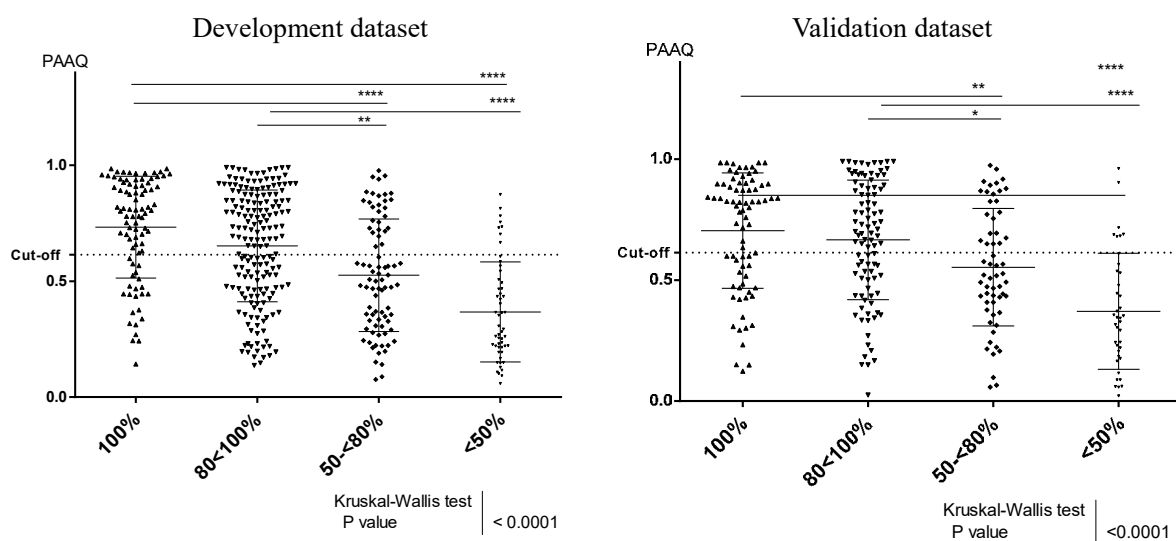


図 3 医師が推定した服薬率 (x 軸) と PAAQ スコア (y 軸) の関係

PAAQ の妥当性検証：コントロール不十分例にしばっての検討

アドヒアランスの評価とコントロールの評価はそれぞれ独立しており、問題となるのはアドヒアランスが低下しているためにコントロールが不良となる児である。そこで、対象からコントロール良好、比較的良好の児を除外して PAAQ とアドヒアランスを比較したが、同様に PAAQ スコアはアドヒアランス良好群は不良群より有意に高値であった。(図 4)

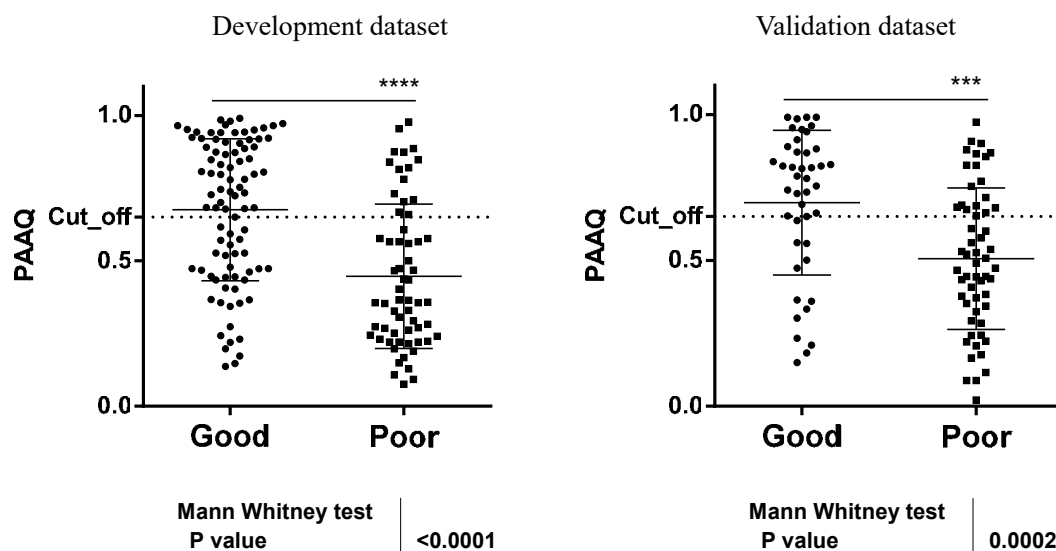


図 4 コントロール良好を除いた患者群における服薬率 (x 軸) と PAAQ スコア (y 軸)

PAAQ の妥当性検証：その他の因子との関連

1 日の吸入回数やロイコトリエン受容体拮抗薬の併用の有無について、それぞれ開発用データと検証データで PAAQ を比較したが、いずれも有意な差はみられなかった。吸入ステロイドのアドヒアランスとの関連は少ないと考えられた

PAAQ を用いた個別介入

PAAQ の回答をもとに、臨床心理士が患児に面接を行い、話し合いながらアドヒアランス改善の提案を行った。

- ✓ 「いつも吸入する薬がどれくらい残っているか知っていますか。」「ぜん息の薬はごはん、歯みがきのように、何も考えずにできる、と思いますか。」に「知らない」「思わない」と回答した児は治療への意識が低く、生活の中に治療が組み込まれていないと考えられたため、なるべく詳細に生活の様子を聞きとり、生活の中での具体的な提案をした。(例えば、吸入薬の置き場所の提案など)
- ✓ 「学校へよく忘れ物をしますか」に「いつも」と回答し、面談場面での落ち着きのない様子から、注意欠如・多動性障害 (ADHD) の疑いが考えられたので、服薬行動そのものより、生活習慣の改善に関わる提案を行い、母親のサポートを促した。

- ✓ 回答と聞き取った生活の様子が一致しないことより、質問票の意味を理解できない障害の可能性を考え、吸入後のシール貼りなど、児の興味のレベルにあった指導を行った。
- ✓ 部活で運動誘発喘息を起こしているにもかかわらず、「ぜん息がひどくなるのがこわいので、薬はきちんと続けている、と思いますか」に「思わない」と回答した児には、運動誘発喘息について説明するとともに、生活習慣の中で吸入が継続できる具体的提案をした上で、運動後の症状を意識させて、治療が症状を改善するという実感をもたせるようにした。
- ✓ 「お医者さんのいうとおりではないけれど、それなりに吸入できている、と思いますか。」に「思わない」と答えた児は、家族が児に治療を任せきりで、関心をもっていなかったことがわかったので、吸入行動を心がけて褒めるように指導、自己効力感をもたせるようにした。生活の流れにそって吸入行為が刷り込まれているが、周囲も含め喘息への興味が無い。

単に服薬を促すのではなく、PAAQ 回答とそれをもとに聞き取った児と家族の生活に基づいて、正しい知識についての説明や、日常生活に取り入れる工夫、家族の協力体制づくりなどの援助を行ったところ、いずれもアドヒアランスが改善した。

(2) アドヒアランスの客観指標としての FOT

モストグラフの気道抵抗を示す%R5 が、治療効果判定や発作予測の最も有用な指標であった。%R5 の Cutoff を 75%とすると、AUC 0.63 ± 0.05 , 感度 59.4%, 特異度 59.4%, 陽性的中率 58.2%, 陰性的中率 57.7% ($p < 0.005$)であり、発作症状の判別に有用であった。

(3) アドヒアランスの客観指標としての気道可逆性

服薬アドヒアランス良好群は不良群と比較し、吸入ステロイド服薬例では有意に $\beta 2$ 刺激薬吸入前後での%V50 の変化率 (6.4% vs -1.5%, $P = 0.026$) および%V25 の変化率 (14.3% vs 1.3%, $P = 0.025$) が高値で、PAAQ (0.86 vs 0.49, $P = 0.0016$)が高値であった。

(4) 救急外来での喘息教育の実行可能性と有用性

実際に教育を受けたのは少数であったが、喘息治療について自信がついたと回答した。

(5) 喘息キャンプでの呼気 NO 測定によるアドヒアランスの予測

単回の FeNO 測定のみでのアドヒアランスの評価は困難だが、PAAQ と FeNO 値を経時的に評価することで、より正確にアドヒアランスを評価できる可能性がみられた。

(6) 喘息児水泳教室等における指導介入によるアドヒアランスおよび客観的指標の変化

PAAQ スコアは全体では有意な変化は認めなかったが、個別の質問項目においてアドヒアランス向上を示唆する変化が見られた。

(7) 喘息教室による指導介入がアドヒアランスに与える影響

喘息指導前後の比較結果において、PAAQ で評価したアドヒアランスは喘息指導後に有意に改善し、吸入薬の服薬実態も有意に改善していた。

5 第10期環境保健調査研究の総括

(1) 第10期環境保健調査研究における各年度の目標（計画）

【平成26年度】

目標：

本研究では、日常臨床でアドヒアランスを客観的かつ簡便できるようにするために、1) 統計学的に妥当な手法で新しいアドヒアランス評価質問票を開発すること 2) 呼吸機能検査などの客観的指標をもちいてアドヒアランスを評価すること、をめざす。

1) については、患児との面接によって得られるアドヒアランス関連の「ことば」を多数の候補質問として構成したのち、喘息児の集団（400名以上）に回答を依頼、アドヒアランス実態をアウトカムとして、ロジスティック回帰分析によって有意な因子（質問）を選択、予測モデル（予測式）を構築して、スコアとしてアドヒアランスを予測できるようにする。そして、その予測式の妥当性を別の喘息児集団（200名以上）で検証するという手法をとる。そのために、まず、平成26年度はアウトカムとなるアドヒアランス実態の調査方法を確立するとともに、臨床心理士による喘息児への半構成的面接を概念が飽和するまで繰り返して、候補質問を作成することとした。2) については、客観的検査（スパイロメトリー、強制オッシレーション法:FOT、呼気NO）の変化とアドヒアランスとの関連を解析することとした。

研究計画：

1) 服薬率評価方法の評価

医師などの医療従事者に対しては、患児は必ずしも「正直に」服薬率を申告しないので、非医療従事者の「やさしいお兄さん、お姉さん＝私服の学生」が「先生や看護師さんには言わないから教えてね」という聞き取りを行うとともに、「書いたらすぐに封筒に入れてしまうので、先生や看護師さんには絶対みせない」という「密封式」質問紙（表6）を用いて、吸入ステロイドの服薬実態を調査して、ドーズカウンターと医師による服薬率推定と比較して、それら評価方法の妥当性を検証した。

表6 「密封式*」質問紙

*患児が回答後すぐに封筒に入れる（医療者にみられないことを保証するため）

- | |
|--|
| <p>a) 今朝はおくすりを吸入しましたか？</p> <p>b) 昨日はおくすりを吸入しましたか？</p> <p>c) おとといはおくすりを吸入しましたか？</p> <p>d) 3日前はおくすりを吸入しましたか？</p> <p>e) この1週間に吸入を忘れたことはどれだけありましたか？
(服薬率100%、80～100%未満、50～80%未満、50%未満となるように、忘れた回数を具体的な数値で示した選択肢。例) 1週間で3回～7回忘れた＝服薬率50～80%未満)</p> <p>f) この2週間に吸入を忘れたことはどれだけありましたか？
(同上)</p> |
|--|

2) 客観的検査と服薬率の関連

2回の外来受診時に上記方法で服薬率を評価、vist 1 から visit 2 にかけての吸入ステロイドの服薬率（アドヒアランス）の変化（改善、不変、悪化）と、スパイロメトリー、強制オキシレーション法、呼気 NO の変化の関連を解析した。

3) 候補質問の作成

20 名以上の喘息児に対して、臨床心理士がリラックスした雰囲気です喘息への意識、服薬行動、生活習慣などについて半構成的面接を行い、アドヒアランスに関連する概念を飽和するまで抽出して、専門医との協議の上で、候補質問を作成した。

【平成 27 年度】

目標：

新しいアドヒアランス評価質問票を開発するために、平成 26 年度に作成した候補質問表の記入を多数の喘息児に依頼、同時に記入する「密封式服薬調査質問紙」による服薬実態（アドヒアランス良好／不良）をアウトカムとして、二項ロジスティック回帰分析を行い、最適な予測モデルを構成する質問を選択、「小児喘息アドヒアランス評価質問票：Pediatric Asthma Adherence Questionnaire (PAAQ)」としてとする。呼吸機能検査などの客観的指標を用いたアドヒアランス評価は引き続き検討する。

研究計画：

1) 小児喘息アドヒアランス評価質問票：Pediatric Asthma Adherence Questionnaire (PAAQ)

対象：

吸入ステロイドを処方されている 9-15 歳の喘息児

方法：

同意が得られた児に、アドヒアランスに関連した服薬行動／意識などを問う 53 項目からなる候補質問と「密封式」質問紙（表 7）に記入を依頼した。担当医は、これらの回答は見ないで、重症度とコントロール状態および医師から見たアドヒアランスを評価した。

「密封式」質問紙から得られたアドヒアランス（受診 2 週間以内の吸入を、全く忘れないか、1-4 回忘れたのみの児を「良好」、それ以上忘れた児を「不良」とする）を目的変数、53 の候補質問に対する 4 択の回答を説明変数として、二項ロジスティック回帰分析を行い、統計学的に有意な変数を選択して、予測モデルを構築した。選択された質問項目を小児喘息のアドヒアランスを評価する質問票として構成し、モデル中の各変数とその係数から Propensity score（0 から 1 に分布）を算出する予測式を作成した。

表 7 アドヒアランスを評価する候補質問（抜粋）

ぜん息、あなが吸入している薬、または、それらに関係する質問にこたえてください。よく似た質問もあって、めんどうかもしれませんが、最後までよろしくお願いします。わかりにくい、または、こたえにくい質問があれば、質問番号のところに○をつけてください。質問の内容がわからなくても、他の人に聞かないで下さい。					
番号	質問	あてはまるものに○をつけてください			
6	毎日吸入するぜん息の薬の名前を知っていますか。	知っている	だいたい知っている	あまり知らない	知らない
7	ぜん息をみてもらうために、病院（クリニック）にはどのくらい行っていますか	必ず定期的にいく	だいたい定期的に行く	あまり行かない	発作の時しか行かない

8	いつも吸入する薬がどれくらい残っているか知っていますか。	知っている	だいたい知っている	あまり知らない	知らない
9	ぜん息の薬を吸入した時に、お母さんや家族の人にほめられますか。	いつもほめられる	たまにほめられる	あまりほめられたことはない	ぜんぜんほめられたことはない
10	ぜん息の薬をずっと続けていて、効果があると思いますか。	そう思う	だいたい思う	あまり思わない	ぜんぜん思わない
11	ぜん息の薬は取りやすいところにおいてありますか。	すぐ近く	わりと近く	少し遠い	すごく遠い
12	ぜん息の薬を吸入するのが、めんどうになったことがありますか。	いつも	ときどき	あまりない	ぜんぜんない
13	学校へよく忘れ物をしますか。	いつも	ときどき	あまりしない	ぜんぜんしない

(以下、53 番まで続く)

2) 客観的検査法によるアドヒアランス評価

スパイロメトリー、強制オッシレーション法:FOT、呼気 NO) の変化とアドヒアランスとの関連を通常の外来診療、喘息キャンプなどの場で分析した。

【平成28年度】

目標：

平成27年度に作成した小児喘息アドヒアランス評価質問票：Pediatric Asthma Adherence Questionnaire (PAAQ) の記入を開発対象とは異なる喘息児に依頼、同時に記入する「密封式服薬調査質問紙」による服薬実態（アドヒアランス良好／不良）をアウトカムとして、診断性能の評価を ROC 解析にて行い、PAAQ スコアを患児の自己申告の服薬率、医師が推定した服薬率、吸入ステロイドの回数、併用内服薬、コントロールレベルなどで比較して、その妥当性を検証する。また、臨床での応用を進めるために、PAAQ への回答傾向をもとにした個別介入を行い、アドヒアランス改善効果を検証する。

客観的なアドヒアランス評価法の日常臨床への普及を目的に、3 年間の研究成果をまとめて、「小児喘息アドヒアランスサポートハンドブック」を作成する。

研究計画：

対象：吸入ステロイドを処方されている 9-15 歳の喘息児

方法：

開発した PAAQ と「密封式」質問紙に記入を依頼した。担当医は、これらの回答は見ないで、重症度とコントロール状態および医師から見たアドヒアランス（服薬率）を評価した。

「密封式」質問紙から得られた服薬実態（受診2週間以内の吸入を、全く忘れないか、1-4回忘れたのみの児を「良好」、それ以上忘れた児を「不良」とする）をアウトカムとして、アドヒアランスの良好、不良を判別する PAAQ の診断性能について ROC 解析を行い、診断性能を検証した。さらに、PAAQ の妥当性の検証のため、医師が推定した服薬率、密封式質問紙による受診1週間前と2週間前の服薬率、吸入ステロイドの1日の吸入回数、併用内服薬(ロイコトリエン受容体拮抗薬)の有無、コントロール状態と PAAQ スコアとの関連について解析して、開発データセットと検証データセットで比較した。そして、実際の症例で PAAQ を用いた介入効果を検討した。

「小児喘息アドヒアランスサポートハンドブック」は PAAQ の解説を中心に、研究班で検討した実際の症例を取り入れて、わかりやすい冊子にすることを目指した。

(2) 第10期環境保健調査研究における研究成果

【平成26年度】

1) 服薬率評価方法の評価

本研究グループの6施設で合計45例の喘息児（10～15歳、男31名、女14名）で検討した。まず、「密封式」質問紙による服薬の状況をみると、受診当日は1～3日前よりも服薬をきちんと行い、さらに受診3日前までは、受診前1週間、2週間よりアドヒアランスがよい傾向がみられた。医師の判定によるアドヒアランスは患者申告より悪く評価していたが、患者申告の2週間のアドヒアランスと同等と考えられた（図5-1, 5-2）。密封式アンケート（図ではQuestionnaire）と「優しいお兄さん／お姉さん」による聞き取り（図ではInterview）の結果はほぼ一致していた。ドーズカウンターによる服薬率は、吸入デバイスを「忘れてくる」例が目立ち、現実的に利用は困難であると考えられた。以上より、「密封式」質問紙はほぼ実際の服薬率を反映すると考えられ、今後の多数例の検討では、これを用いることが現実的であると判断した。

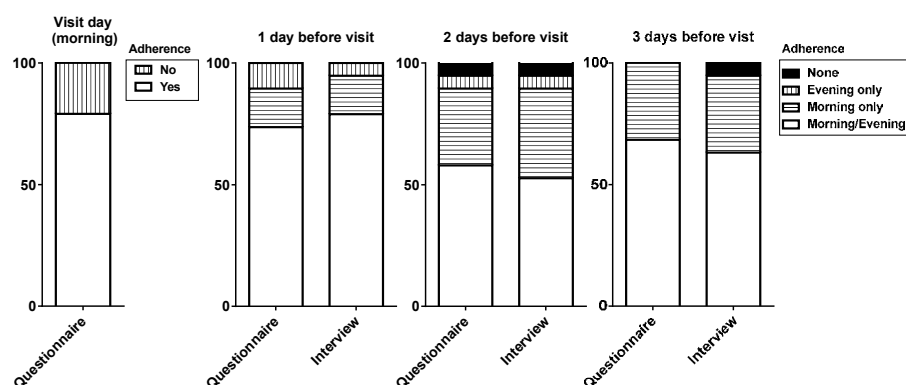


図5-1 「密封式」質問紙と「優しい」聞き取りによる服薬状況（受診3日前まで）

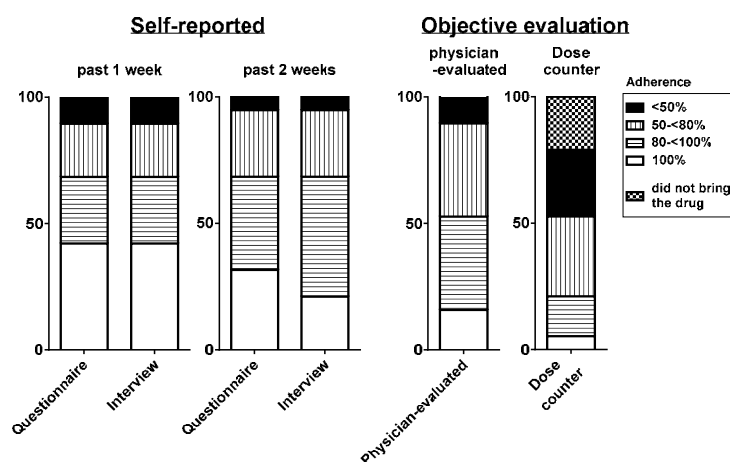


図5-2 「密封式」質問紙、「優しい」聞き取り、医師推定、ドーズカウンターによる服薬状況（受診前1, 2週間）

2) 客観的検査と服薬率の関連

visit 1 から visit 2 へのアドヒアランスの変化をどの客観指標がよく反映しているかを検討した。まず、呼気 NO は、機械の不具合により、2 回目の受診時に測定ができなかった症例があるため、14 例で検討した。症例数が少ないこともあり、改善群、不変群、低下群で NO の変化に一定の傾向はみられなかった。

スパイロメトリーでは、1 秒量などに明らかな変化はみられなかったが、V50/V25 はアドヒアランス改善群のみ有意に改善していた。(図 6)。

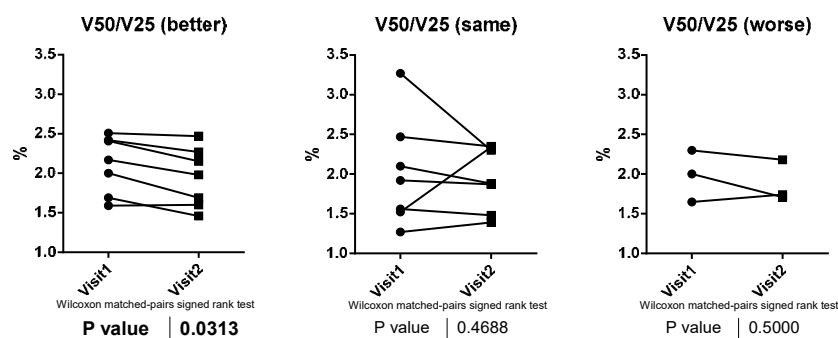


図 6 アドヒアランスの変化（改善、不変、悪化）とスパイロメトリーの変化

強制オシレーション法（FOT）では Mostgraph のみ解析可能な症例数がそろっていたため、その結果だけ示すが、アドヒアランス改善群では R20 が吸気、呼気、吸気呼気平均値ともに有意に改善していた(図 7)。R5 も同様の傾向であったが、1 例の外れ値があり、統計学的には有意ではなかった。

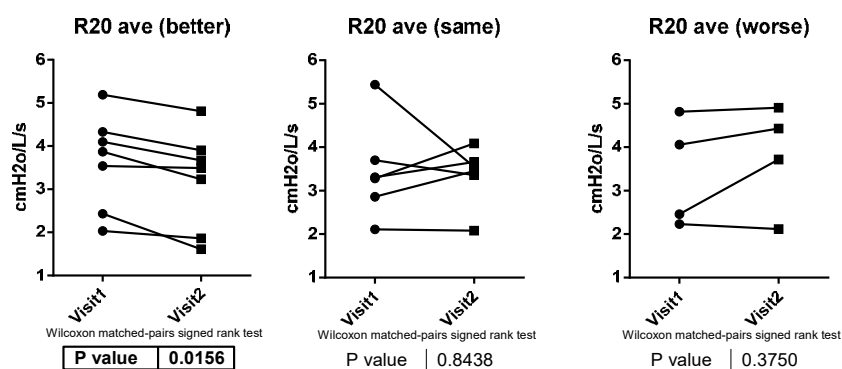


図 7 アドヒアランスの変化（改善、不変、悪化）と FOT の変化

3) 候補質問の作成

思春期ぜん息患者 25 名に対して、臨床心理士が半構成的面接を行い、アドヒアランスに関連すると考えられる患児の言葉から、これまでに受けた疾患教育、治療の持続環境、患児のライフ・スタイル、治療に対する感情、治療態度の決定、疾患に対する意識、医療者との意思疎通、服薬態度の 8 つの分野で概念を構成、患児に理解しやすい言葉にして、

質問項目とした。合計 53 項目の候補質問を作成した（表 7）。さらに、質問にはぜん息重症度を加えると共に、これまでの報告より、社会経済的環境がアドヒアランスに影響を与えることが示されていたので、WHO による Family affluence scale(FAS)質問項目 4 項目とおよび通院の困難さの評価を追加した。FAS は思春期のこどもに対する 4 つの質問で構成されるが、家庭の経済的レベルを評価するものとして validate された質問票である。

【平成 27 年度】

1) 小児喘息アドヒアランス評価質問票：Pediatric Asthma Adherence Questionnaire (PAAQ)
19 施設、合計 445 名の喘息児（9～15 歳）を対象に、平成 26 年度に作成した候補質問と「密封式」質問紙の記入を依頼した。得られたデータより、二項ロジスティック回帰分析を行い、53 の候補質問の中から統計学的に有意な変数として、6 つの項目が選ばれたので、これらを小児喘息アドヒアランス質問票：Pediatric Asthma Adherence Questionnaire (PAAQ)とした（表 8）。

表 8 小児喘息アドヒアランス質問票：Pediatric Asthma Adherence Questionnaire (PAAQ)

番号	質問項目	回答（＝変数の水準）			
		0	1	2	3
1	いつも吸入する薬がどれくらい残っているか知っていますか。	知っている	だいたい知っている	あまり知らない	知らない
2	ぜん息の薬を吸入するのが、めんどうになったことがありますか。	いつも	ときどき	あまりない	ぜんぜんない
3	学校へよく忘れ物をしますか。	いつも	ときどき	あまりしない	ぜんぜんしない
4	「ぜん息の薬はごはん、歯みがきのように、何も考えずにできる」、と思いますか。	いつも思う	ときどき思う	あまり思わない	ぜんぜん思わない
5	「ぜん息がひどくなるのがこわいので、薬はきちんと続けている」、と思いますか。	強く思う	少し思う	あまり思わない	ぜんぜん思わない
6	「お医者さんのいうとおりではないけれど、それなりに吸入できている」、と思いますか。	いつも思う	ときどき思う	あまり思わない	ぜんぜん思わない

この予測モデルの適合度は、AIC=449、Hosmer-Lemeshow testでP=0.81と、良好であった。そこで、このモデルを用いて、予測アドヒアランスのスコア化を検討した。他の質問票では得られた回答の各水準を単純に算術和してスコアとすることが多いが、本モデルにおいて各変数の水準（回答）の重みを係数として算出すると、二つの異なる方向（正から負＝水準0がアドヒアランス不良、負から正＝水準0がアドヒアランス不良）があるとともに、係数の変化はそれぞれの変数で異なり、直線的でないことが明らかとなった（表 9）。そこで、以下の式により propensity score を算出して、アドヒアランスを表すPAAQスコアとした（表10）。

表9 ロジスティック回帰モデルで選択された変数の各水準における係数

変数	水準	係数	変数	水準	係数
質問 1	0	0.4518	質問 4	0	0.7212
	1	0.3162		1	0.0092
	2	-0.1709		2	-0.3624
	3	-0.5971		3	-0.3680
質問 2	0	-0.8788	質問 5	0	0.9714
	1	-0.3337		1	-0.1516
	2	0.8257		2	-0.1088
	3	0.3868		3	-0.7110
質問 3	0	-0.6131	質問 6	0	0.9345
	1	0.0159		1	0.4123
	2	-0.1429		2	-0.2444
	3	0.7401		3	-1.1024

表10 PAAQ スコア

PAAQ score = $\frac{\exp(A)}{1+\exp(A)}$		A = -0.00217 + Σ 各水準の係数.
--	--	---------------------------------

得られたPAAQスコアでアドヒアランスの良・不良を比較したところ、アドヒアランス良好群は不良群に比べて、有意に高値をとった。ROC解析では、AUC=0.814 (95%信頼区間:0.772 -0.856, $P<0.0001$)、感度82.4%、特異度68.7%、陽性的中率63.0%、陰性的中率85.8%と、良好な診断性能を示した (図8)。

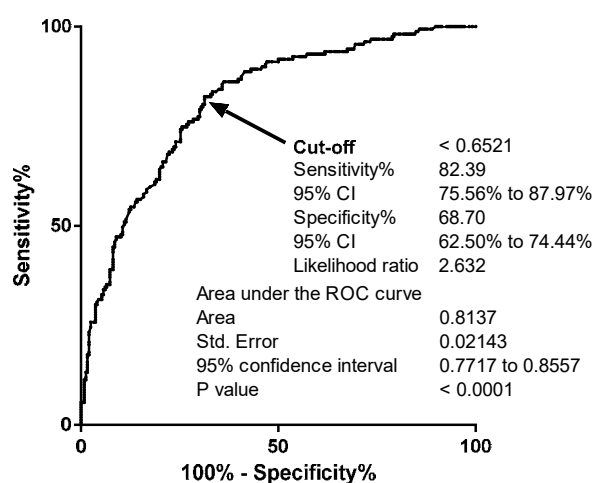


図8 アドヒアランスを判定するPAAQのROC曲線

また、医師が推定したアドヒアランス（服薬率）に対しても、PAAQ スコアは予測されるデータ分布、すなわち、服薬率が高いほど PAAQ スコアが有意に高値となる傾向を示した。本人自己申告のアドヒアランス（当日、前日、2 日前、3 日前、1 週間）とも PAAQ スコアはよく相関した。

1 日の吸入回数によるアドヒアランスの差を検討すると、1 日 2 回よりも 1 日 1 回の方がやや PAAQ スコアが高値であったが、有意ではなかった（ $P=0.059$ ）。逆に、併用内服薬を処方されている患者の方が吸入薬のアドヒアランスがよい（PAAQ スコア高値）という結果となった。

選ばれた項目が妥当であるかをさらに検証するために、コントロールが不十分な患者 269 名のみで、ロジスティック回帰解析を行ったところ、有意な項目として選択されたのは、質問 12, 25, 29, 37 であり、当初の 6 項目の中の 4 項目と一致した。すなわち、「喘息の薬を吸入するのがめんどろになったことがありますか」、「喘息の薬はご飯、歯磨きのように、何も考えずにできる、と思いますか」、「喘息がひどくなるのがこわいので、薬はきちんと続けている、と思いますか」、「お医者さんのいうとおりではないけれど、それなりに吸入できている、と思いますか」であった。これらの項目はアドヒアランス評価において特に頑健（Robust）な質問であると考えられた。

その他、性別、年齢別、アレルギー性鼻炎の合併の有無、喘息の見かけの重症度や真の重症度、コントロール状態でそれぞれ PAAQ スコアを比較したが、いずれも有意な差はみられなかった。コントロール状態と相関しないことは、はじめに行った検討からも予想される所見であった。また、アドヒアランスに影響を与える可能性がある社会経済的環境として、父の喫煙、母の喫煙、通院の交通手段、自家用車の保有台数、自分の部屋の有無、携帯電話の所有、生活保護の有無、1 年間にいった家族旅行の回数、コンピュータの保有台数についてもそれぞれ PAAQ スコアを比較したが、有意な差はみられなかった。

2) 客観的検査法によるアドヒアランス評価

アドヒアランス良好群は不良群と比較し、吸入ステロイド服薬例では%FVC、および%FEV1 が、吸入ステロイド薬/長時間作用性 β 2 刺激薬配合剤（SFC）服薬例では β 2 刺激薬吸入前後での%FEV1 および%V(・)25 の変化率が有意に高値であった。

発作を認めた群と認めなかった群では、中枢気道の抵抗を示す R20 とリアクタンス成分の X5 の値に有意差を認めた。吸入ステロイド投与中のアドヒアランスの違いにより 3 群間で評価を行ったところ、R5, R5-20, ALX で有意差を認めた。

キャンプ直前 3 日間の完全に吸入していない群ではキャンプ中の FeNO の低下が認められた。

【平成 28 年度】

平成 27 年度に開発した「小児喘息アドヒアランス評価質問票：Pediatric Asthma Adherence Questionnaire (PAAQ)」を異なる喘息児集団を対象に検証を行った。

昨年度の PAAQ 開発用の対象者と今年度の PAAQ 検証用の対象者の患者背景をまとめて、表 11 に示す。両群間で年齢、性別、重症度、併用薬の割合などに差を認めなかった。

表 11 開発用データと検証用データの患者背景

		開発用データ（平成 27 年）	検証用データ（平成 28 年）
年齢		12.1±1.9 歳	12.0±3.3 歳
性別	男／女	276/142（不明 27）	189/82
吸入回数	1 回／2 回	157/268（不明 20）	93/177（不明 1）
重症度	軽症持続型	135	100
	中等症持続型	173	105
	重症持続型	83	59
	最重症持続型	4	6
	不明		1
ロイコトリエン受容体拮抗薬併用		275（61.8%）	160（59.0%）
	プラシルカスト	39（8.8%）	21（7.7%）
	モンテルカスト	236（53%）	139（51.3%）

アドヒアランス不良はコントロールの悪化につながるが、疾患の重症度は様々であり、重症例ではアドヒアランス良好であってもコントロール達成ができないことがある。そこで、最初に、アドヒアランスとコントロール状態の関連を検討したところ（表 12a, b）、予想通り開発用データ、検証用データともに、両者に統計学的に有意な関連はなく、実際の臨床ではアドヒアランスの評価とコントロールの評価はそれぞれ独立していることが明らかとなった。

表 12a アドヒアランスとコントロール状態（開発用データ）

		コントロール状態		
		良好	比較的良好	不良
服薬率 (受診前 2 週間)	100%	79	32	11
	80-100%	88	40	11
	50-80%	54	27	6
	<50%	41	29	5

χ² 検定 p=0.70

表 12b アドヒアランスとコントロール状態（検証用データ）

		コントロール状態		
		良好	比較的良好	不良
服薬率 (受診前 2 週間)	100%	48	19	2
	80-100%	58	29	10
	50-80%	43	20	2
	<50%	22	14	4

χ² 検定 p=0.33

「密封式」質問紙から得られた服薬率で、受診 2 週間以内の吸入を全く忘れないか、1-4 回忘れたのみの児をアドヒアランス良好、それ以上忘れた児をアドヒアランス不良として、それぞれの群の PAAQ スコアを比較したところ、開発用データ、検証用データともにアドヒアランス良好群は不良群と比べて有意に高い傾向にあった。(図 9)

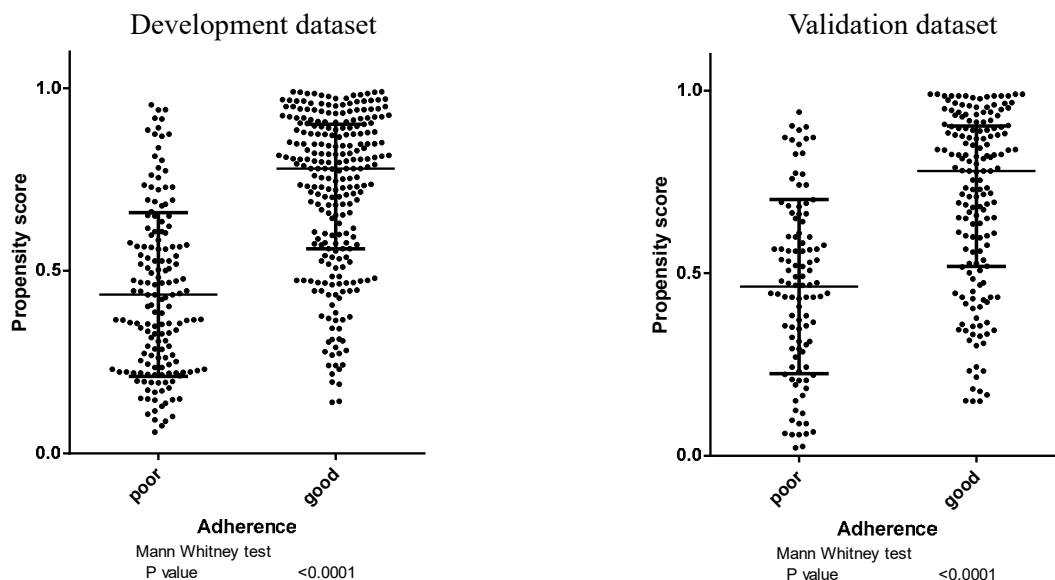


図 9 アドヒアランス（受診前 2 週間）と PAAQ スコア

PAAQ の診断性能を検討するために、ROC 解析を行った。開発用データでは AUC 0.81 (95%信頼区間：0.772 -0.856) で、最適なカットオフ値であった 0.65 にて、感度 68.4%、特異度 82.4%、となった。検証データでは AUC 0.76 (95%信頼区間：0.702 -0.815)、同じカットオフ値において、感度 64.5%、特異度 77.1%とほぼ同等の良好な診断性能を示した。(図 10) 以上より、アドヒアランスの良否を判定する PAAQ スコアのカットオフを 0.65 とした。

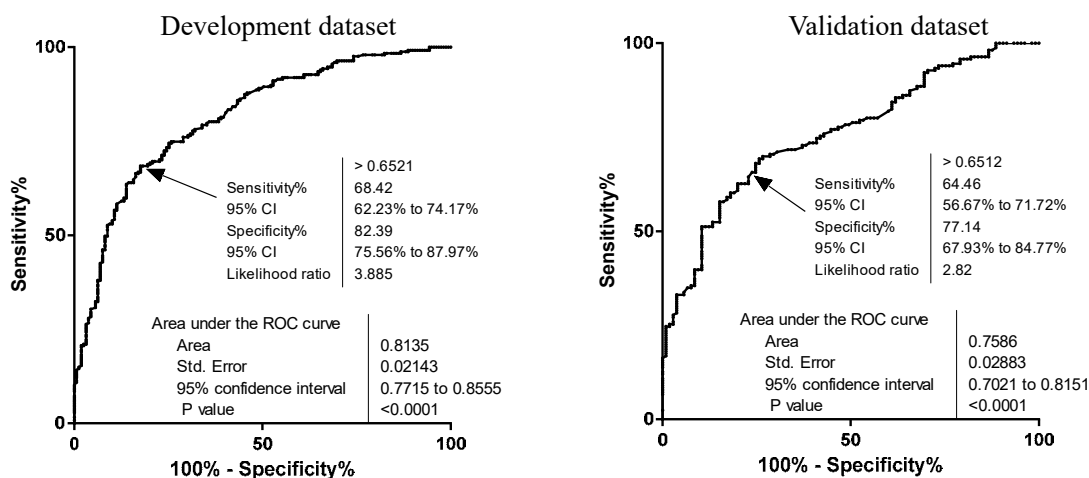


図 10 アドヒアランスを判定する PAAQ の ROC 曲線

医師が推定したアドヒアランス（服薬率）に対しても、PAAQ は開発用データ、検証用データともに予測されるデータ分布、すなわち、服薬率が高いほど PAAQ が有意に高値となる傾向を示した（図 11）。

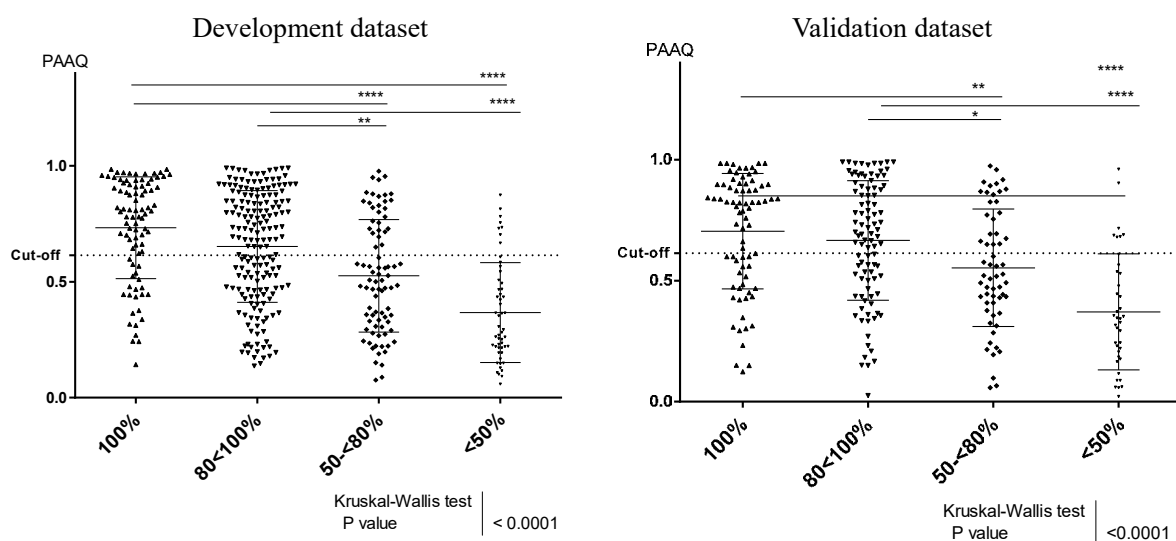


図 11 医師が推定した服薬率（x 軸）と PAAQ スコア（y 軸）の関係

PAAQ の回答をもとに、臨床心理士が患児に面接を行い、話し合いながらアドヒアランス改善の提案を行った。

- ✓ 「いつも吸入する薬がどれくらい残っているか知っていますか。」「ぜん息の薬はごはん、歯みがきのように、何も考えずにできる、と思いますか。」に「知らない」「思わない」と回答した児は治療への意識が低く、生活の中に治療が組み込まれていないと考えられたため、なるべく詳細に生活の様子を聞きとり、生活の中での具体的な提案をした。（例えば、吸入薬の置き場所の提案など）
- ✓ 「学校へよく忘れ物をしますか」に「いつも」と回答し、面談場面での落ち着きのない様子から、注意欠如・多動性障害（ADHD）の疑いが考えられたので、服薬行動そのものより、生活習慣の改善に関わる提案を行い、母親のサポートを促した。
- ✓ 回答と聞き取った生活の様子が一致しないことより、質問票の意味を理解できない障害の可能性を考え、吸入後のシール貼りなど、児の興味のレベルにあった指導を行った。
- ✓ 部活で運動誘発喘息を起こしているにもかかわらず、「ぜん息がひどくなるのが怖いので、薬はきちんと続けている、と思いますか」に「思わない」と回答した児には、運動誘発喘息について説明するとともに、生活習慣の中で吸入が継続できる具体的な提案をした上で、運動後の症状を意識させて、治療が症状を改善するという実感をもたせるようにした。
- ✓ 「お医者さんのいうとおりではないけれど、それなりに吸入できている、と思いますか。」に「思わない」と答えた児は、家族が児に治療を任せきりで、関心をもっていなかったことがわかったので、吸入行動を心がけて褒めるように指導、自己効力感をもたせるようにした。生活の流れにそって吸入行為が刷り込まれているが、周囲も含め喘息への興味が低い。

単に服薬を促すのではなく、PAAQ 回答とそれをもとに聞き取った児と家族の生活に基づいて、正しい知識についての説明や、日常生活に取り入れる工夫、家族の協力体制づくりなどの援助を行ったところ、いずれもアドヒアランスが改善した。

6 期待される活用の方向性

本研究では、医療者から見えにくく、患児自身もしばしば気づかないアドヒアランス不良を簡便に検出するツールを開発することを目的としたが、3 年間の研究で、PAAQ という新しいアドヒアランス評価質問票を確立することができた。PAAQ は 6 項目の質問から構成され、ロジスティック回帰解析による予測モデルは高い適合度をもつものであった。そして、予測式から算出される Propensity score (0 から 1 に分布する係数) をアドヒアランス評価点数とすると、患児自身が「正直に」回答したアドヒアランスを高い感度と特異度で予測することが可能であるとともに、主治医が推定したアドヒアランスともよく相関するものであった。さらに、別集団において PAAQ の検証を行ったが、同様の結果が得られるとともに、コントロール良好群を除外した症例においても PAAQ は有用であった。

また、スコアだけでなく、各質問項目の回答内容を見ることにより、アドヒアランス不良の要因がどこにあるのかも推定することが可能で、その後の指導に役立てることができる。

各項目の意義については、上に示した各水準 (= 回答) の方向性を鑑みて、研究者間で検討し、「いつも吸入する薬がどれくらい残っているか知っていますか」は治療への意識、「ぜん息の薬を吸入するのが、めんどうになったことがありますか」は治療の負担、「学校へよく忘れ物をしますか」は不注意傾向、「ぜん息の薬はごはん、歯みがきのように、何も考えずにできる、と思いますか。」は治療の習慣化、「ぜん息がひどくなるのがこわいので、薬はきちんと続けている、と思いますか。」は疾患の認識、「お医者さんのいうとおりではないけれど、それなりに吸入できている、と思いますか」は治療の自己効力感と考えられた。

一方、見かけの重症度、真の重症度やコントロールレベルにより PAAQ の差がみられなかったが、この質問票の妥当性を否定するものではない。確かにアドヒアランスが不良であるとコントロール悪化につながるが、アドヒアランス良好でも疾患が重症のためにコントロール不良の患者や、ほぼ寛解に近い場合アドヒアランスが不良でもコントロール良好を維持できる患者は存在するからである。本研究において最初に行った検討で、アドヒアランスとコントロール状態に有意な関連がみられなかったことが、この結果を支持する。すなわち、アドヒアランスとコントロール状態、重症度は独立したものと考えられる。したがって、PAAQ を臨床で応用するときは、まずコントロール状態を判定し、続いて PAAQ でアドヒアランスを評価すれば、コントロール不良の患者の場合に、その原因がアドヒアランスにあるのか、疾患自体の重症によるのかの鑑別が可能になる。逆に、コントロール良好で、アドヒアランス不良 = 服薬していない、ならば、ステップダウンを考慮する根拠ともなる。

本研究で開発した小児喘息アドヒアランス評価質問紙(PAAQ)によって、医療者が把握しにくく、しばしば患者自身も気づかないアドヒアランス不良状態とそれに関連する因子を明らかにすることができる。アドヒアランスが「隠された」ものでなく、医療者と患者が「客観的に共有」できるものになれば、日常臨床での適切なフィードバックを通して、アドヒアランスを改善し、良好なコントロールが達成は可能である。そして、最終的には小児ぜん息の

長期予後改善が実現できる。PAAQ の活用によって、環境再生保全機構の行う予防事業の中で、健康相談事業においてはアドヒアランスを促進する自己管理指導が、機能訓練事業においてはキャンプでの指導内容を自宅で継続させる支援が、それぞれ、より有効に行うことができる。最後に、これらの研究成果をまとめて日常診療に用いやすいよう、「アドヒアランスサポートハンドブック」を作成することができた（図 12）ので、今後の普及が望まれる。

【学会発表・論文】

学会発表

1. 村端 真由美, 東岡 史, 小林 正美, 長尾 みづほ, 貝沼 圭吾, 富樫 健二, 西森 久史, 藤澤 隆夫. 喘息デイキャンプの取り組み. 第 31 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 2014.6.28-29 (名古屋)
2. 小林正美, 伊藤志野, 東岡史, et al. 小児喘息デイキャンプの効果について. 第 32 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 2015.6.20-21 (横浜)
3. 村端真由美. アレルギー児サマーキャンプ デイキャンプを始めよう. 第 32 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 2015.6.20-21 (横浜)
4. 桑原優, 長尾みづほ, 水野友美, et al. アドヒアランスを反映する客観的ぜん息評価指標の探索. 第 52 回日本小児アレルギー学会 2015.11.21-22 (奈良)
5. 貝沼圭吾, 桑原優, 平山淳也, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 喘息児デイキャンプの効果 2 年間のまとめ. 第 52 回日本小児アレルギー学会 2015.11.21-22 (奈良)
6. 貝沼圭吾, 亀田桂子, 桑原優, 平山淳也, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 呼吸機能検査 肥満治療が呼吸機能に及ぼす影響 広域周波オシレーション法による解析. 第 53 回日本小児アレルギー学会 2016.10.8-9 (前橋)
7. 長尾みづほ, 亀田桂子, 桑原優, 貝沼圭吾, 藤澤隆夫. 広域周波オシレーション法による気道可逆性の評価. 第 49 回日本小児呼吸器学会 2016.10.28-29 (富山)

論文

1. Katsumi Murakami, Chizu Habukawa, Hajime Kurosawa, Tsukasa Takemura, Evaluation of airway responsiveness using colored 3-dimensional analyses of a new forced oscillation technique in controlled asthma and non-asthmatic children Respiratory Investigation 52 (2014), p. 57-64

図 12 小児気管支喘息アドヒアランスサポートハンドブック



目次	
はじめに	1
第1章 アドヒアランスとは?	2
なぜたいせつか?	2
アドヒアランスと服薬の手順	3
アドヒアランスを阻害するもの	3
第2章 アドヒアランスの評価	5
アドヒアランスを評価する質問紙	5
小児喘息アドヒアランス質問紙 (PAAQ)	6
アドヒアランスを評価するその他の評価指標	10
第3章 アドヒアランスサポートの実施	11
気道可逆性試験を用いたサポート	12
強制オシレーション法 (FOR) を用いたサポート	13
電子記録を用いたサポート	14
呼吸NO 測定と喘息キャンプによるサポート	15
ビデオモニタリングによるサポート	16
個別指導によるサポート	17
PAAQ を用いたサポート	18
参考文献	21
研究地の構成	23

