

# 厚生科学研究補助金（特定疾患対策研究事業）

## 分担研究報告書

### 難治性疾患患者の生活の質（Quality of Life :QOL）を評価する手法に関する研究

分担研究者 大生定義 横浜市立市民病院神経内科 部長

#### 研究要旨

神経難病のパーキンソン病・筋萎縮性側索硬化症患者・介護者に質問表およびインタビューを科学的方法で行い、QOLの評価法の検証と内容の把握を行って成果をあげた。まだ、データ収集も進行中の部分も多いが、従来のスケールの検証は重要であるものの、今後は心理的尺度や質的研究法も動員し、特に重症者向けに実情にあった方法論を構築していく必要がある。

#### 1. 研究目的

1, パーキンソン病患者をモデルとして、難治性疾患患者の生活の質（Quality of Life :QOL）を評価する手法開発・応用・問題点の検討を行う（研究期間11年より13年）。

2, 筋萎縮性側索硬化症患者・家族に対して、介護負担や質的検討を含めた総合的な QOL を把握する方法論を構築する（13年より開始）。

#### 2. 研究方法

1, Yahr 重症度 II-IV、MMSE 24 点以上のパーキンソン病患者に、UPDRS・PDQ-39 日本語版・SF-36・EQ5D・NAS-Jなどを適用した。さらに、進行期の患者20例には、薬剤介入を行い、前後で同様の検査を行い、医師・患者の効果判定を基準に反応性も検討した（和歌山医大）。更に長岡はリハビリテーションによる変化も、個々の症例シリーズ的に観察した。

2, 本症患者・介護に当たっている者・担当医師を対象とし、それぞれ3者に自己記入してもらい、直ちに集計センターに郵送。患者基礎情報・症状・日本版 ALSFRS-R スコア・エルエスコリアル診断基準・治療内容などを医師に、基礎情報・SF36・雇用状態・患者との同居・介護者の人数・介護者のVASのよる健康状態（効用値）介護による生活の影響・米国の介護負担度スコア・我が国の18項目介護負担度スコア・患者についてのALSFRS評価（介護者による）を介護者に、さらに基礎情報・診断のいきさつ・満足度・費用・SF36・経管栄養の状況・呼吸補助機械の使用状況・説明やケアの満足度・ALSAQ40・NAS-Jなどを患者に記入してもらう。別に呼吸器装着患者の介護者については、質的検討も行う。手始めにALSAQ40の妥当性の検証を行うが、患者の療養の特徴や心理状態

の解析を行うことや、患者のデータベース化も視野に入れる（北大をはじめ全国の療養機関）。（倫理面への配慮）

1, 2とも施設の倫理委員会での了承を取る。更に担当医師が informed consent（同意説明書を準備）を得た2週間以内に行う。

#### 3. 研究成果

1, 妥当性の検証は13年度に大半が行われ、因子妥当性に若干の問題があったが、内的整合性（8つのドメインとも Cronbach Alpha は0.7-0.9となり、SF-36やYahr重症度との基準関連妥当性は良好であった。因子妥当性の時に指摘された問題は、13年夏に英国との共同で行った、日本語版改訂の際に役立った。心理的要素の関与についてはさらに、共同研究者の鈴嶋が分析を今後進める。反応性については山口ら（統計班との協力）がに再調査を開始している。

2, 13年11月に調査が開始されたが、既に30例以上の回収があり、解析が可能になる模様である。

#### 4. 考察

今回の研究では、従来尺度の日本語版の妥当性検証を中心に行なった。この作業の中で、QOLスケールの臨界点・限界点や役割の理解が深まってきたと考える。軽症例では、スケールの妥当性は十分であるが、このような病期ではいろいろな側面をみる QOL のスケールは、もちろん臨床試験には大切ではあるが、それほど重要とは言えないと考える。臨床現場や介護の場面ではもっと重症例、たとえばパーキンソン病の進行期やALSの在宅などの超難病では、こころの持ちよう（心理的な側面、病気や人生に対する構え）が QOL に大きくかかわってくる。そのような場面では身体的な尺度はもうモニター

には無力である。いろいろな側面をモニターする QOL 評価は重要で、それゆえ QOL のドメインや概念に十分な配慮が必要である。われわれは、NAS-J をいち早く導入している。その解釈にはもう少し質的な研究を入れながらの検討（東大精神看護学が数例すでに着手）をすべきと考えている。現時点では、Locus of Control や Sence of Coherence などのような尺度に注目して行きたい。

## 5、結論

1、PDQ-39 日本語版の妥当性・信頼性は良好で、改訂日本語版での普及が可能となった。反応性の再調査の結果と本研究のデータがさらに結びつけば、QOL に関与する心理的要素の解析、時間的経過による変化の解明によって、特に治療の難しい進行期のパーキンソン病患者の QOL 向上介入に道が開かれる可能性がある。

2、難病中の難病、ALS に対しては従来の定量的な方法を患者にのみ適用するのは限界があるので、本研究での成果と質的研究を平行し、必要とされる患者・介護者さらに社会的総体を踏まえての把握・対処へ、大きな力となると考える。

主な共同研究者は次の通り（順不同）。

河本純子、近藤智善（和歌山県立医科大学神経内科）

長岡正範（国立身体障害リハビリテーションセンター）

山口拓洋、伊藤陽一、大橋靖雄（東京大学生物統計学）

大西美紀、篁 宗一、河野由理、菅間真美、（東京大学精神看護学）

森若文雄、田代邦雄（北海道大学神経内科）

鈴鴨よしみ、福原俊一（京都大学理論疫学）

## 6、研究発表

### 1、論文発表

河本純子、大生定義、長岡正範、紀平為子、水野美邦、伊藤陽一、山口拓洋、大橋靖雄、福原俊一、近藤智善：日本人における PDQ-39 の Validation（第一報）。臨床神経（投稿中）

大生定義：神経難病診療における QOL 評価。臨床成人病 31:45-50 2001

### 2、学会発表

河本純子、伊藤陽一、大生定義、福原俊一、水野美邦、近藤智善：PDQ-39 の日本人への適用に関する検討。第 42 回日本神経学会総会、東京、2001 年 5 月

長岡正範：パーキンソン病の QOL ーリハビリ

テーション介入が及ぼす影響。第 42 回日本神経学会総会 東京 2001 年 5 月

長岡正範、近藤智善、河本純子、大生定義：パーキンソン病患者のリハビリテーション：QOL に対する影響。第 38 回日本リハビリテーション医学会学術集会 2001 年 6 月 15 日 横浜

Ohbu S, Kondo T, Kohmoto J, Nagaoka M, Ito Y, Yamaguchi T, Ohashi Y, Fukuhara S: Validation of the Japanese version of the Parkinson's Disease Questionnaire. The Pan-Pacific Conference of ISOQOL Tokyo April 13, 2001

Kohmoto J, Kondo T, Mizuno Y, Ohbu S, Nagaoka M, Ito Y, Yamaguchi T, Ohashi Y, Fukuhara S: Validation of the Japanese version of the Parkinson's Disease Questionnaire. Fifth International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Disease, Kyoto, April, 2001

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）なし。

なお、PDQ39 日本語版については、Oxford Outcome から、これからの日本における学問的使用については担当者（Viv Peto）より承認を得ている。

ALSAQ40 についても、著者（Crispin Jenkinson）より今回の使用については承認を得ている。

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

PDQ-39 の薬剤介入の反応性、および PDQ-39 (ver.1.1) の確定

(分担研究者) 近藤智善 和歌山県立医科大学神経内科教授

研究要旨：昨年度作成および validation を行った PDQ-39 日本語版、および SF-36,NAS-J, EQ5D,等を用い治療効果不十分な症例について薬剤介入を行い同時に UPDRS 評価も行った。介入後の自覚症状改善の有無と UPDRS 評価の間に解離現象がみられた。また、これとは別に PDQ-39 日本語改訂版の Pilot study を行い、さらに改良を加えた version1.1 を確定した。

A. 研究目的

昨年度、作成、validation を行った PDQ-39 日本語版の薬剤介入による反応性の検討。および PDQ-39 日本語改訂版の Pilot study による改良。

B. 研究方法

<対象および方法>

(1)和歌山県立医科大学神経内科に通院中のパーキンソン病患者で、H0ehn-Yahr 重症度 I-IV の患者 30 名を対象とし、患者は Mini-Mental scale で 24 点以上の痴呆のない症例である。dopamine 作動等による介入を行いその前後で SF36, PDQ-39,EQ5D,NAS-J 等を用いてアンケート調査、同時に UPDRS 評価を行った。

(倫理面への配慮)

和歌山県立医科大学倫理委員会において承認を得ている。

(2) 和歌山県立医科大学神経内科に通院中のパーキンソン病患者 6 名に対して health professional 2 名が対応し、Pilot study を行った。

C.D 研究結果および考察

薬剤介入後の UPDRS 評価と患者の自覚症状改善の有無の間に解離現象がみられた。PDQ-39 ドメインのうち薬剤介入後、運移動能の改善と Stigma の改善がみられたが、他のドメインの改善はなかった。昨年度の調査では Stigma は病気の重症度は無関係であったことから、この改善は介入による神経症状改善以外の要因によると考えられた。

Pilot study の結果質問文章の表現を一部変え、Oxford においても承認を得、PDQ-39 日本語版(ver.1.1)を確定した。

E. 結論および展望

薬物介入による臨床上的反応とスケールでの検出に差があることから、新しい PDQ-39(version 1.1)を用い他のスケールとともに新しい調査票を作成、反応性の再度取り組みを開始した。

F.研究発表

(1)河本純子,大生定義,長岡正範,

紀平為子,水野美邦,伊藤陽一,

山口拓洋,大橋靖雄,福原俊一,

近藤智善:日本人における PDQ-39 の

Validation (第一報)臨床神経学 投稿中

(2) 河本純子,大生定義,長岡正範,水野美邦,伊藤陽一,山口拓洋,大橋靖雄,福原俊一,近藤智善:PDQ-39 の日本人への適用に関する検討. 第 41 回日本神経学会総会,東京,2001 年 5 月発表

(3) Kohmoto J, Kondo T, Mizuno Y, Ohbu S,

Nagaoka M, Ito Y, Yamaguchi T,

Ohashi Y, Fukuhara S: Validation

of the Japanese version

of the Parkinson's Disease Questionnaire. Fifth I

nternational Conference on Alzheimer's and

Parkinson's Disease, Kyoto, April, 2001

G.その他

PDQ-39 については、Oxford より academic usc の場合は無料の使用許可を得た。

今後、和歌山県立医科大学神経内科が事務局となって登録後使用という形をとっている。

特定疾患患者の生活の質（QOL）の判定手法の開発に関する研究

睡眠時無呼吸症候群と Quality of life — 「いびき」を睡眠時無呼吸症候群の指標として—

分担研究者 笠島茂

京都大学大学院医学研究科理論疫学分野

**研究要旨：**QOLは多くの疾病状況を反映する。ここでは、睡眠時無呼吸症候群の代理変数として「いびき」をとりあげ、それらが、健康関連 QOL および睡眠の質に関与する可能性を検討した。「いびき」の頻度が、BMI、飲酒量、および疾病状況からは独立に QOL や睡眠の質に関与することが本研究の結果から示唆された。しかし、常に QOL や睡眠の質を変化させるとは限らないことも示され、そのことが本症候群の過小評価に帰結する可能性が示された。従って、睡眠時無呼吸症候群の存在に関する知識の普及と精度の高いスクリーニング法の開発が望まれる。

A. 研究目的

Quality of life (QOL)は多くの疾病状況を反映することがこれまで確かめられてきた。ここでは、睡眠時無呼吸症候群と関連性の高いことが知られている「いびき」をとりあげ、それらが、従来 QOL や睡眠の質に関与することが知られている疾病状況、社会的要因、および生活習慣から独立して、QOL および主観的睡眠の質に関与する可能性を検討する。

B. 研究方法

日本の北部に位置する A 町の 20 歳以上の全住民 6197 名を対象として包括的質問票による横断面研究を行った。対象中 5107 名(82.4%)から解析可能な回答を得た。

次の諸項目を含む質問票を用いた。(1)健康関連 QOL・主観的睡眠の質：SF36 質問票、Pittsburgh sleep quality index (PSQI)。(2)背景要因：性、年齢、職業。(3)いびき：他者からの指摘頻度。(4)社会的要因：所得、教育歴。(5)生活習慣：喫煙習慣、飲酒量、運動強度別運動時間。(6)生物医学的要因：病歴数(19種類の疾病の既往数)、BMI (Body-mass index (kg/m<sup>2</sup>))。

SF36 のなかから 3 つのサブメイン「身体的機能 Physical functioning」、「全体的健康感 General health perception」、および「心の健康 Mental health」を用いた。PSQI のサブメインの中から「日中の眠気 Daytime dysfunction」、および「総合的睡眠指標 Global PSQI score」を用いた。それらのスコア分布を「いびき」の他者からの指摘頻度の水準別に一元配置分散分析 (F 検定) で検討した後、その他の関連因子を含めて多元配置分散共分散分析 (F 検定) に供し水準別の調整平均と効果の大きさ(水準間の平均値の差をサブメインの標準偏差で除したものを)を評価した。

C. 研究結果

解析対象の平均年齢は 54.2 歳(標準偏差 17.3 歳、中央値 55 歳)、

男性比率は 45.0%であった。「いびき」の他者からの指摘頻度は、いずれの要因についても有意な関連があった。これらの関連要因の中で BMI、飲酒量は強い関連を示した(ともに  $p < 0.0000001$ 。F 値はそれぞれ 78.5、46.0)。

「いびき」の他者からの指摘頻度と SF36 および PSQI との間の関連性の解析結果は下の表に示した。単変量解析では、「いびき」の頻度が高いほど「全体的健康感」、「心の健康」、および「日中の眠気」が悪化していたが、「身体的機能」および「総合的睡眠指標」との関連がなかった。BMI を含む多変量解析でも、単変量解析で見られた「いびき」と QOL および睡眠の質との関連性は残っていた。調整後の平均における「いびき」の効果の大きさは、「心の健康」において最大であった。

D. 考察

「いびき」の頻度が、BMI、飲酒量、および疾病状況からは独立に QOL や睡眠の質に関与することが本研究の結果から示唆された。一方、「いびき」が身体的機能の低下や睡眠障害をきたしていることが確認されなかったことは、直ちに睡眠時無呼吸症候群による結果がそうであるとは言えないが、身体機能 QOL や睡眠の質に及ぼす影響が小さいことが考えられ、そのことがかえって本症候群の診断の遅れに帰結している可能性がある。従って、睡眠時無呼吸症候群の存在に関する知識の普及と精度の高いスクリーニング法の開発が望まれる。

E. 結論

睡眠時無呼吸症候群と関連の強い「いびき」の存在は、常に QOL や睡眠の質を変化させるとは限らない。このことが、睡眠時無呼吸症候群の診断の遅れに帰結させないよう対策が必要である。

F. 研究発表

なし

【表】 他者から受ける「いびき」の頻度の指摘と健康関連QOLおよび睡眠指標

	対象数 (%)	健康関連QOL (SF36)			睡眠指標 (PSQI)	
		身体的機能*	全体的健康感*	心の健康*	日中の眠気†	総合的睡眠指標‡
		平均†(95%信頼区間)	平均†(95%信頼区間)	平均†(95%信頼区間)	平均†(95%信頼区間)	平均†(95%信頼区間)
いびきの頻度						
I よく言われる	488 (10)	81.0 (79.3-82.7)	57.2 (55.6-58.8)	66.2 (64.4-68.1)	0.374 (0.315-0.433)	4.08 (3.81-4.36)
II ときどき言われる	1192 (23)	81.2 (80.1-82.2)	57.8 (56.8-58.7)	67.7 (66.7-68.8)	0.380 (0.345-0.416)	4.20 (4.04-4.37)
III あまり言われない	1823 (36)	82.6 (81.7-83.4)	58.8 (58.0-60.0)	68.8 (67.9-69.7)	0.340 (0.311-0.370)	4.14 (4.00-4.28)
IV まったく言われない	1604 (31)	82.4 (81.5-83.4)	60.2 (59.3-61.0)	70.6 (69.6-71.6)	0.293 (0.261-0.325)	4.06 (3.91-4.21)
全体	5107(100)	81.8 (81.2-82.4)	58.5 (58.0-59.0)	68.3 (67.7-69.0)	0.347 (0.327-0.367)	4.12 (4.03-4.22)
p 値 (F 値)		0.1 (2.1)	0.001 (5.6)	0.00005 (7.6)	0.003 (4.7)	0.6 (0.59)
効果の大きさ† (I vs IV)		-	15.6%	23.4%	13.5%	-

\* スコアは 0-100 点(良好なほど高得点)。† スコアは 0-3 点(良好なほど低得点)。‡ スコアは 0-21 点(良好なほど低得点)。

† 性別、年齢、職業、所得、教育歴、喫煙習慣、飲酒量、運動強度別運動時間、病歴、および BMI について、分散共分散分析を用いて調整。

‡ 計算方法は本文参照。

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

特定疾患患者の生活の質（QOL）の判定手法の開発に関する研究  
社会的要因と Quality of life

分担研究者 益島茂

京都大学大学院医学研究科理論疫学分野

**研究要旨：**健康関連 QOL に関与しうる、社会的要因の存在を明らかにするために、一般集団（地域住民）を対象として労働時間および休憩時間と SF-36 スコアとの関連性を横断面的研究を用いて検討した。「身体的機能」および「心の健康」の QOL は適度の労働時間と休憩時間を長くとることによって改善されることが示唆された。今後、疾患保有状況への適応性を高めるために社会的要因を用いて QOL の改善をはかる 3 次予防的な研究が必要である。

A. 研究目的

Quality of life (QOL) には患者が置かれている社会的状況に帰せられる要因が存在する。ここでは、社会的要因から実労働時間と休憩時間をとりあげ、それらが、従来 QOL と関連することが知られている疾病状況や生活習慣から独立して、QOL の評価に関与する可能性を検討する。

B. 研究方法

日本の北部に位置する A 町の 20 歳以上の全住民 6197 名を対象として包括的質問票による横断面研究を行った。対象中 5107 名(82.4%)から解析可能な回答を得た。

次の諸項目を含む包括的質問票を用いた。(1)健康関連 QOL：SF36 質問票。(2)背景要因：性、年齢、職業。(3)社会的要因：家事労働を含む実労働時間（一日当たり平均労働時間数）、休憩時間（一日当たり平均休憩時間数）、所得、教育歴。(4)生活習慣：喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣。(5)生物医学的要因：病歴数（19 種類の疾病の既往数）、体格(Body-mass index(kg/m<sup>2</sup>))。

SF36 の 2 つのサブドメイン（「身体的機能 physical functioning」と「心の健康 mental health」）のスコアの分布を実労働時間および休憩時間の水準別に一元配置分散分析（F 検定）で検討した後、その他の関連因子を含めて多元配置分散共分散分析（F 検定）に供し水準別の調整平均と効果の大きさ（水準間の平均値の差をサブドメインの標準偏差で除したものを）を評価した。

C. 研究結果

解析対象の平均年齢は 54.2 歳（標準偏差 17.3 歳、中央値 55 歳）、男性比率は 45.0%であった。「身体的健康」は、いずれの要因についても有意な関連があった。「精神的健康」は「激しい運動の一月あたり運動時間数」および「体格」を除いて、いずれの要因についても有意な関連があった。これらの関連要因の中で病歴数は QOL と強い関連を示した（身体的機能との相関係数

$r=-0.43$ ；心の健康との相関係数  $r=-0.22$ ）。

「家事労働を含む実労働時間」および「休憩時間」と「身体的機能」および「心の健康」との間の関連性の解析結果は下の表に示した。単変量解析では、労働時間が 7 時間から 11 時間のとき、また、休憩時間が長いカテゴリーほど、身体的機能および心の健康の QOL が相対的に良好である。病歴数を含む多変量解析では、労働時間については、身体的機能との関連性は残ったが心の健康との関連性は消失し、休憩時間については身体的機能でも心の健康でも QOL との関連性は弱くなるもの残っていた。調整後の平均における労働時間の身体機能への効果の大きさは、56.3%(9-11 時間 vs 0 時間)、休憩時間の身体機能および心の健康への効果の大きさはそれぞれ、24.6%および 22.9%であった(0-0.5 時間 vs 1.5 時間)。

D. 考察

労働時間および休憩時間が QOL のスコアに関与する社会的要因であることが本研究から強く示唆された。特に労働時間・休憩時間と身体的機能の QOL との関連性は、従来から QOL に関与することが確認されてきた病歴や生活習慣ならびにその他の関連要因で制御して解析しても残ったことから、患者の QOL を改善する際に独立した新しい指標になりうることを示唆される。疾患への適応性を高めるために社会的要因を用いて QOL の改善をはかる方法論的な研究が必要である。

E. 結論

適度の労働時間と休憩時間を長くとることによって患者の QOL が改善される可能性が示された。本研究によって患者の社会への適応性を高める 3 次予防への QOL 研究の必要性が示唆された。

F. 研究発表

なし

【表】労働時間・休憩時間と身体的機能および心の健康の QOL

	対象数 (%)	身体的機能(Physical functioning)*				心の健康(Mental health)*			
		単変量		多変量*		単変量		多変量*	
		平均 (95%信頼区間)	p 値 (F値)	調整平均 (95%信頼区間)	p 値 (F値)	平均 (95%信頼区間)	p 値 (F値)	調整平均 (95%信頼区間)	p 値 (F値)
労働時間(hr)									
0	791 (16)	66.3(64.3-68.3)		72.6(70.0-75.2)		64.3(62.9-65.6)		64.7(62.0-67.4)	
>0-7	1722 (34)	75.9(74.7-77.0)		82.2(80.1-84.2)		68.4(67.5-69.3)		70.7(68.6-72.8)	
>7-9	1141 (22)	89.1(88.2-89.9)	<0.000001 (241.4)	83.4(81.4-85.4)	<0.000001 (11.5)	70.3(69.3-71.4)	<0.000001 (15.2)	68.6(66.5-70.6)	0.55 (0.77)
>9-11	834 (16)	90.9(90.0-91.8)		85.6(83.4-87.8)		70.5(69.3-71.7)		69.1(66.8-71.4)	
>11	619 (12)	88.5(87.3-89.7)		85.2(82.8-87.5)		68.7(67.2-70.3)		68.5(66.0-70.9)	
全体	5107 (100)	81.3(80.1-81.9)		82.2(81.2-83.2)		68.6(68.0-69.1)		68.5(67.5-69.5)	
休憩時間(hr)									
≥0.0-0.5	722 (14)	75.0(73.1-76.9)		78.5(76.1-80.9)		66.3(64.8-67.8)		66.1(63.6-68.6)	
≥0.5-1.0	1092 (21)	80.5(79.1-81.8)	<0.000001 (26.6)	80.2(78.3-82.2)	0.0002 (6.7)	67.2(66.1-68.3)	<0.000001 (10.1)	66.9(64.9-68.9)	0.003 (4.6)
≥1.0-1.5	2369 (46)	82.8(81.9-83.6)		82.8(81.2-84.4)		69.0(68.2-69.7)		69.2(67.6-70.9)	
≥1.5	924 (18)	83.5(82.2-84.8)		84.0(81.8-86.2)		70.8(69.6-72.0)		70.4(68.1-72.6)	
全体	5107 (100)	81.3(80.1-81.9)		81.5(80.5-82.5)		68.6(68.0-69.1)		68.2(67.2-69.3)	

\* スコアは 0-100 点(良好なほど高得点)。\* 多変量解析で用いた変数は、性別、年齢、職業、家事労働を含む実労働時間、休憩時間、所得、教育歴、喫煙習慣、飲酒量、運動強度別運動時間、病歴、体格(BMI)。

## 厚生科学研究補助金（特定疾患対策研究事業）

特定疾患患者の生活の質（Quality of Life）の判定手法に開発に関する研究  
社会疫学・医療政策応用研究

研究者名 浅井篤

### 1. 研究目的

Quality of Life と倫理について、次の3項目について検討した。

A Quality of Life に関する医療倫理的考察を行う。

B Quality of Life が関連する医療政策についての特定疾患患者と一般内科患者を対象にした研究を行い医療を受ける人々の態度を明らかにする。

C Quality of Life 判定法開発に関わる質問票を用いた研究が持つ倫理的問題に関する考察を行い、今後の質問票を用いた研究のあり方を模索する。

### 2. 研究方法

A Quality of Life の倫理的問題を文献レビューに基づいて整理し、Quality of Life という概念を適切に使用するための規範的考察を行った。

B 特定疾患のひとつであるパーキンソン病と一般内科患者を対象に質問票を用いた調査を行い、回答者の回答と回答者のQOL（SF-36）及び回答者の属性の関係を検討した。

C 内外の10 peer review journalsに過去11～3年間に発表された質問票を用いた研究（約100論文）をレビューし、研究手続き、研究審査、論文での公表内容についての現状を把握し、その上で質問票調査が持つ倫理的問題を整理し、カテゴリーに分け、それぞれの倫理的問題を検討した。

#### （倫理面への配慮）

AとCについては、雑誌上に発表されている文献のみを研究対象にしたため、特に倫理的配慮はしなかった。Bについては、個別に自発的な同意を得た上で対象者に回答してもらった。この時点では、回答したことを研究参加に同意したと見なして研究を行った。対象者が身体的害や不利益を得ることはないと考えられた。回答の匿名性は保障され、回答内容は研究者によって厳密に管理された。

### 3. 研究成果及び考察

3つの研究を通して、Quality of Life という概念の倫理的問題点、医療を受ける人々の態度、そして、Quality of Life に関する医学的研究を行うにあたって問題点を明確にできたと考える。また、質問票を用いた研究の倫理的妥当性については今後の厳密な規範的考察が必要である。

#### 具体的なプロダクト

今回の一連の医療倫理学的研究、検討からは、尺度・方法・エビデンスなどの具体的なプロダクトは生じなかった。

### 4. 評価

#### 1) 達成度について

A Quality of Life に関する医療倫理的考察に関しては、ひとつの論考として結論が出ている。

B Quality of Life が関連する医療政策についての特定疾患患者と一般内科患者を対象にした研究の結果は全100名程度に対する調査であり、結果は preliminary である。

C Quality of Life 判定法開発に関わる質問票を用いた研究が持つ倫理的問題に関する考察は問題の整理と提示の段階であり、それぞれについて規範倫理的な考察が今後必要である。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

A～Cそれぞれ、今までわが国では検討されていなかった領域であり、一定の結果が出ているため学術的、社会的意義はあると思われる。

#### 3) 今後の展望について

3つの研究とも更なる定量的研究や質的研究、詳細な倫理的論考が必要である。

## 5. 結論

QOLの概念や政策上の利用法、QOL測定法開発のための質問票を用いた研究にはそれぞれ倫理的問題があり、それぞれについて慎重な考慮が要求される。

## 6. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表	5件
原著論文による発表	10件
それ以外（レビュー等）の発表	26件

### そのうち主なもの（各5件ずつリストアップ） 論文発表

Atsushi Asai, Motoki Ohnishi, Akemi Kariya, Shizuko K. Nagata, Tsuguya Fukui, Noritoshi Tanida, Yasuji Yamazaki, Helga Kuhse, Euthanasia and The Family: An analysis of Japanese doctors' reactions to demands for voluntary euthanasia *Monash Bioethics Review* 2001; 20: 21-37.

Atsushi Asai, Motoki Ohnishi, Shizuko K. Nagata, Noritoshi Tanida, Yasuji Yamazaki: Doctors' and Nurses' Attitudes Toward and Experiences of Voluntary Euthanasia: A Survey on Members of the Japanese Association of Palliative Medicine. *Journal of Medical Ethics*, 2001; 27: 324-330.

Atsushi Asai, Motoki Ohnishi, Etsuyo Nishigaki, Miho Sekimoto, Shunichi Fukuhara, and Tsuguya Fukui: Attitudes of the Japanese Public and Doctors Towards Use of Archived Information and Samples Without Informed Consent: Preliminary Findings Based on Focus Group Interviews. *BioMed Central (BMC Medical Ethics)*, 2002, 3: 1

Atsushi Asai: Should a patient in a persistent vegetative state live? *Monash Bioethics Review* 1999; 18: 25-39.

Atsushi Asai, Yasuhiko Miura, Shizuko Nagata, Shunichi Fukuhara, Kiyoshi Kurokawa: Cultural Differences/Japan, Ethics and the Kidney Oxford University Press, Oxford, 2001, p223-233.

## 学会発表

第9回日本総合診療医学会、2001年2月、東京、浅井篤：事実と価値：多元的価値観が引き起こす Clinical Problem, シンポジウム Clinical Problem Solving の科学

日本生命倫理学会、2000年11月、旭川 浅井篤、大西基喜：HIV 感染症・エイズに関する疫学研究に要求される倫理的規範についての考察

第9回日本総合診療医学会、2001年2月、東京、浅井篤、大西基喜、関本美穂他：グループ・インタビューを用いた医学研究に対する日本人の態度の研究

日本生命倫理学会、2002年10月、名古屋 浅井篤、河本純子、大西基喜：医療政策、医療資源配分に関する患者の態度に関する研究

### 2) 海外：なし

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）  
特になし。

## IV 研究報告



〈 基礎的・技術的研究 〉

# パーキンソン病患者に対する QOL 尺度 PDQ-39 の反応性に関する介入試験の研究計画

研究協力者	山口拓洋	東京大学大学院医学系研究科
	河本純子	和歌山県立医科大学神経内科
	伊藤陽一	東京大学大学院医学系研究科
	大生定義	横浜市立市民病院神経内科
分担研究者	近藤智善	和歌山県立医科大学神経内科
	大橋靖雄	東京大学大学院医学系研究科
主任研究者	福原俊一	京都大学大学院医学研究科

## 研究要旨

パーキンソン病患者に薬剤投与による介入を行い、その前後での症状変化に対する PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire 39) の反応性 (感度) について検討することを目的として、「パーキンソン病患者に対する QOL 尺度 PDQ-39 の反応性に関する介入試験」の研究計画を策定した。対象は、外来通院中の進行期のパーキンソン病患者で、L-DOPA で治療が不十分と判断され、Hoehn-Yahr 重症度 2~4、MMS 24 点以上で痴呆のない患者とした。DA 作動薬ベルゴリドを用いた薬物介入を 8~12 週間行い、介入前と介入後のスコアの差、および、標準化反応平均や効果サイズ統計量などを評価項目とした。

## A. 研究目的

パーキンソン病の疾患特異的健康関連 QOL 尺度である PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire 39) について、同研究班でその信頼性・妥当性は検討されたものの、反応性 (感度) に関する検討は行われていない。特に、従来捉えにくかった進行期パーキンソン病患者の介入試験前後のわずかな変動をどの程度鋭敏に的確に捉えるかは、介入試験の有用性・効率性の検討に不可欠である。また、患者の QOL を経時的に測定し治療との関連について検討を行うなどの状況においては、患者個人内の QOL に関する内的な規準は変化しないことを前提に検討が行われるが、治療などの介入の結果 1) 測定に関する内的規準の変化 (re-calibration)、2) QOL を構成する個々のドメインの優先順位の変化 (value or priority change)、3) QOL の構成概念そのものの変化 (re-conceptualization) が生じることが指摘されている。これらは Response Shift 現象と呼ばれ、特に治療効果の評価を歪める可能性があり、例えば、臨床的に効果が認められるようなケースでもスケール上では明確な反応がみられない場合には、この現象が起こっている可能性も否定できない。

以上より、以下の 2 つを目的として、「パーキンソン病患者に対する QOL 尺度 PDQ-39 の反応性に関する介入試験」の研究計画を策定した。

- ・ パーキンソン病患者に薬剤投与による介入を行い、その前後での症状変化に対する PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire 39) の反応性 (感度) について検討する。

- ・ パーキンソン患者の Response Shift 現象の把握について検討を試みる。

## B. 研究方法

本年度当初の班会議において、試験実施計画を立案した。その後、研究者間での個別会議等で、試験実施計画書及び調査票に関する検討を行い、中間班会議で最終的な了承を得た。

## C. 研究結果

「パーキンソン病患者に対する QOL 尺度 PDQ-39 の反応性に関する介入試験」の試験実施計画書を付録 1 に示す。本試験は、介入効果を検討することが目的でなく、介入で患者の QOL に変化を与えることが目的であることから、薬剤による介入群のみ設定した介入前後比較試験とした。ただし、平均への回帰の問題に対処するため、特定の調査項目については、介入前に 2 回調査することとした。事務局は、東京大学大学院医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学とし、患者の登録や試験の進捗状況の把握を行うこととした。対象は、外来通院中の進行期のパーキンソン病患者で、L-DOPA で治療が不十分と判断され、Hoehn-Yahr 重症度 2~4、MMS 24 点以上で痴呆のない患者とした。DA 作動薬ヘルゴリドを用いた薬物介入を 8~12 週間行い、介入前と介入後のスコアの差、および、標準化反応平均や効果サイズ統計量などを評価項目とした。調査項目は、Yahr 重症度、UPDRS、MMS、SF36、PDQ-39 (最新の Version 1.1 を用いた)、EQ5D、VAS、NAS-J、総括判定 (有効性、有用性)、Then Test、Predicted Expectation とした。Response Shift 現象の把握のため、内的規準を評価する Then Test 及び将来への期待による反応への影響を評価する Predicted Expectation を採用し、調査票に工夫を加えた。目標患者数は 50 人とした。

試験は、2001 年 10 月より開始することとした。現在 4 人の患者さんが登録され、試験継続中である。

## D. 考察

「パーキンソン病患者に対する QOL 尺度 PDQ-39 の反応性に関する介入試験」により PDQ-39 の感度が検討され、本尺度の臨床研究あるいは実臨床における使用可能性がある程度検討出来ると考えられる。Response Shift 現象の把握については、あくまで副次的な試みと位置づけており、結果の取り扱いや解釈には十分注意が必要と考えている。また、PDQ-39 については最新のバージョンを用いているが、その妥当性や旧バージョンとの比較に関しても検討が可能と思われる。

## E. 結論

「パーキンソン病患者に対する QOL 尺度 PDQ-39 の反応性に関する介入試験」の研究計画を策定した。

付録：パーキンソン病患者に対する QOL 尺度 PDQ-39 の

反応性に関する介入試験

試験実施計画書

2001.9.11 確定

## 1. 試験計画のまとめ

### 1.1. 試験デザイン

介入前後比較試験。

### 1.2. 目的

パーキンソン病患者に薬剤投与による介入を行い、その前後での症状変化に対するPDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire 39) の反応性 (感度) について検討する。Response Shift 現象の把握についても検討を試みる。

### 1.3. 対象

< 選択基準 >

和歌山県立医科大学神経内科および順天堂大学脳神経内科に通院中の進行期のパーキンソン病患者で、L-DOPA で治療が不十分と判断され、Hoehn-Yahr 重症度 2~4、MMS 24 点以上で痴呆のない患者。なお、可能限り重症度がばらつくよう配慮する。

< 除外基準 >

入院中のパーキンソン病患者。

### 1.4. 試験スケジュール

< 担当医が記入 >

	0W	~	2W	~	4W	~	12-16W	~
	同意取得・調査開始				薬物介入開始		介入終了	
Yahr	←————→						○	
UPDRS	同意取得時~介入開始までに						○	
MMS	それぞれ2回実施						○	
総括判定							○	

< (医師・アシスタント付き添いで) 患者が記入 >

	0W	~	2W	~	4W	~	12-16W	~
	同意取得・調査開始				薬物介入開始		介入終了	
SF36	←————→						○	
PDQ-39	同意取得時~介入開始までに						○	
EQ5D	それぞれ2回実施						○	
VAS	(EQ5D、VAS、NAS-Jは1回)						○	
NAS-J							○	
総括判定							○	
Then test							○	
Predicted Expectation	←————→						○	
	同意取得時~介入開始までに						○	
	それぞれ2回実施						○	

## 1.5. 調査項目

Yahr 重症度、UPDRS、MMS、SF36、PDQ-39、EQ5D、VAS、NAS-J、総括判定（有効性、有用性）、Then Test、Predicted Expectation

## 1.6. 評価項目

調査項目における介入前と介入後のスコアの差、および、測定の反応性（感度）を評価する指標である標準化反応平均や効果サイズ統計量など。

## 2. 背景

パーキンソン病初期は薬物効果が明らかで、少なくとも患者の生活活動はかなりの期間維持されている。一方、L-dopa との蜜月期を既に過ぎた患者、特に進行期パーキンソン病では介入試験の効果が十分明らかでない。また、wearing-off 現象もあり、担当医師の効果判定と患者の認識についての乖離もみられる。特に、精神症状や平衡障害、すくみ足などの症状がそれにあたる。臨床の個々の場面では、有効との印象を強く与える例もある一方、今までの薬物介入でははっきりとした効果は報告されていない。また、リハビリテーションや行動療法についても有意な効果は実証されていない。これには十分な評価方法がないこともその一因であろうと思われる。

パーキンソン病について、我が国では全般的および疾患特異的健康関連 QOL スケールが主に横断的、観察的デザインのもとで調べられたことがあるものの、その信頼性・妥当性が十分に検討されてきたとはいえない（これについては、他の研究にて検討中である）。特に、従来捉えにくかった進行期パーキンソン病患者の介入試験前後のわずかな変動をどの程度鋭敏に的確に捉えるかは、介入試験の有用性・効率性の検討に不可欠である。

また、患者の QOL を経時的に測定し治療との関連について検討を行うなどの状況においては、患者個人内の QOL に関する内的な規準（あるいは認識とでも言うべきか）は変化しないことを前提に検討が行われるが、治療などの介入の結果 1) 測定に関する内的規準の変化 (re-calibration)、2) QOL を構成する個々のドメインの優先順位の変化 (value or priority change)、3) QOL の構成概念そのものの変化 (re-conceptualization)、が生じることが指摘されている<sup>9)</sup>。これらは Response Shift 現象と呼ばれ、特に治療効果の評価を歪める可能性があり、例えば、臨床的に効果が認められるようなケースでもスケール上では明確な反応がみられない場合には、この現象が起こっている可能性も否定できない。このような現象が予想される場合には、Response Shift を解析時に補正する、あるいは、Response Shift の影響を受けにくい尺度を開発するなどの対策が必要である。

Response Shift 現象をデザイン面から検討する方法として、Then Test（治療等の介入前の状態を現時点で再判定してもらい、介入前に測定したデータと比較することで、内的規準

の変化について評価する方法)、Ideal Scale Approach (測定時点ごとに、現在の状態とその時点でのある意味理想的な状態とについて両方判定してもらい、後者の推移から内的規準の変化について評価する方法。value change や re-conceptualization についても検討は不可能でない) などが提案されている。しかしながら、健康関連 QOL、特にパーキンソン病患者に関する QOL 測定においてこのような検討を行った研究は見あたらない。

### 3. 目的

パーキンソン病患者に薬剤投与による介入を行い、その前後での症状変化に対する PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire 39) の反応性 (感度) について検討する。また、患者の Response Shift 現象の把握について検討を試みる。

### 4. 試験デザイン

本試験は、介入効果を検討することが目的でなく、介入で患者の QOL に変化を与えることが目的であることから、薬剤あるいはリハビリテーションによる介入群のみ設定した介入前後比較試験とする。

### 5. 試験対象

#### 5.1. 選択基準

和歌山県立医科大学神経内科および順天堂大学脳神経内科に通院中の進行期のパーキンソン病患者で、L-DOPA で治療が不十分と判断され、Hoehn-Yahr 重症度 2~4、MMS 24 点以上で痴呆のない患者。なお、可能限り重症度がばらつくよう配慮する。

#### 5.2. 除外規準

入院中のパーキンソン病患者。

### 6. インフォームドコンセント

主治医があらかじめアンケート調査を依頼し、了解の得られた患者に対して試験を行う。試験に先立ち、試験の説明をヘルシンキ宣言に則って行い、文書で同意を得た後に実施する。

## 7. 試験方法

患者から同意を取得後、東京大学大学院医学系研究科生物統計学（研究事務局）にファックスにて登録を行う。事務局にて患者の適格性を確認し担当医に連絡する。その後、2週間以内に調査を開始する。医師がUPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale)、他のアシスタント（訓練済み）が対面聞き取り式でアンケートを行う。薬剤介入前に、2回調査を行う。終了後2週間以内に、DA作動薬ベルゴリドを用いた薬物介入を8～12週間行う。その後、再び介入前と同様の調査を行う。

### 7.1.1. 測定項目

<担当医が記入>

- ・ Yahr 重症度、UPDRS、MMS
- ・ 総括判定
  - 有効性（極めて有効、有効、やや有効、有効でない、悪化）
  - 有用性（極めて有用、有用、やや有用、有用でない、好ましくない）

<（医師・アシスタントが付き添いで）患者が記入>

- ・ SF36、PDQ-39、EQ5D、VAS
- ・ 総括判定
  - 有効性 「今回の薬は効果がありましたか？」と質問する  
回答：極めて有効であった、有効であった、やや有効であった、有効でなかった、悪化した
  - 有用性 「今回の薬は役に立ちましたか？」と質問する  
回答：極めて有用であった、有用であった、やや有用であった、有用でなかった、好ましくなかった
- ・ Then Test (PDQ-39 の特定の 9 項目に関して、「治療開始前はどうかだったでしょうか？」と質問する)
- ・ Predicted Expectation (PDQ-39 の特定の 9 項目に関して、「これから行われる治療によりどうなっていると思いますか？」及び「これから行われる治療によりどうなっていると良いと思いますか？」と質問する)

※PDQ-39 の特定の 9 項目

#### Mobility

問5 100メートルを歩くのに困難を感じましたか

問7 人込みの中で移動するのに支障を感じましたか

#### ADL

問11 自分の身体を洗うのに不都合を感じましたか

#### Emotional well-being





## 8. 統計解析

以下の内容については、必要があれば試験終了前に別途解析計画書を作成する。

### 8.1. 反応性（感度）に関する解析<sup>2)-4)</sup>

PDQ-39 の各ドメイン毎に、介入前と介入後のスコアの差を算出する（その際には、regression to the meanの影響を考慮する<sup>5)</sup>）。測定の反応性（感度）を評価するための指標（付録参照）である標準化反応平均（standardized response mean）、効果サイズ統計量（effect size statistic）、感度統計量（responsive statistic）を算出するとともに、介入前後での対応のある t 検定を行う。また、医師あるいは患者の総括判定との相関係数を求めるとともに、総括判定の各水準毎にこれらの指標を算出し分散分析等を用いて両者の関連性について検討する。他の項目（特に、UPDRS および NAS-J）に関しても介入前後の各ドメイン毎のスコアの差を算出し、PDQ-39 のそれとの相関係数の算出、あるいは分散分析や回帰分析等を行い、両者の関連性について検討する。

### 8.2. Response Shift に関する解析<sup>1)</sup>

介入前の値とThen Testから得られた値との差を算出し、ドメイン毎にその傾向を検討する。Response Shift現象が疑われる場合には、それを補正したうえで、9.1.と同様の解析を行う。治療開始前の期待の程度により患者を分類し、医師の総括判定あるいはUPDRS（治療効果）とPDQ-39の該当項目（QOLの変化）との関連性が開始前の期待の程度によりどう異なるのか観察する。

## 9. 目標症例数

類似の研究での症例数および実施可能性等を考慮し 50 例を目標症例数とする。

## 10. 研究期間

平成 13 年度 9 月～

## 11. 研究組織

### 11.1. 研究代表者

近藤智善（和歌山県立医科大学神経内科）

### 11.2. 調査担当医師・調査協力医師

河本純子（和歌山県立医科大学神経内科）

大生定義（横浜市立市民病院神経内科）

### 11.3. 研究事務局（データ管理・統計解析）

東京大学大学院医学系研究科生物統計学

山口拓洋・伊藤陽一

患者の登録、研究の進行状態の把握、データ管理、データ解析等を行う。

※患者の登録用紙送付先 Fax: 03-5800-6975

## 12. 引用文献

- 1) Schwartz CE, Sprangers MAG. Methodological approaches for assessing response shift in longitudinal health-related quality-of-life research. *Social Science and Medicine* 1999; **48**:1531-1548.
- 2) Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V. *The parkinson's disease questionnaire -User manual for the PDQ-39, PDQ-8 and PDQ summary index-*. Health Services Research Unit, Department of Public Health, University of Oxford 1998; pp 3437.
- 3) Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures. *Controlled Clinical Trials* 1991; **12**:142S-158S.
- 4) Fayers PM, Machin D. *Quality of life*. Wiley: Chichester, 2000; pp 66-71.
- 5) Davis CE. The effect of regression to the mean in epidemiologic and clinical studies. *American Journal of Epidemiology* 1976; **104**(5):493-498.

## 付録：測定反応性（感度）の評価指標

- ・標準化反応平均 (standardized response mean)  $(\bar{x}_2 - \bar{x}_1)/SD(x_2 - x_1)$
- ・効果サイズ統計量 (effect size statistic)  $(\bar{x}_2 - \bar{x}_1)/SD(x_1)$
- ・感度統計量 (responsive statistic)  $(\bar{x}_2 - \bar{x}_1)/SD^*(x_2 - x_1)$

ただし、 $x_1$ : 介入前値、 $x_2$ : 介入後値、 $SD$ : 標準偏差、\*: stable な患者、を表す