

## 患者の報告するアウトカム指標に関する研究

研究分担者 中島孝 国立病院機構新潟病院 副院長

研究要旨：医療の質・結果は患者により本来評価されるべきであるが、現代医療では代理指標としての客観的エビデンスのみ尊重する逆転がおきた。根治療法のない、難病領域の医療は本来、医療従事者によって客観評価されるべきではなく、臨床評価としては患者の主観評価を患者の報告するアウトカム（PRO: Patient reported outcome）に基づく研究が必要となる。初年度は希少性神経筋難病患者の歩行に関する、患者の報告するアウトカム評価（PRO 評価）として5つの領域すなわち、歩行時の疲労感、歩行時の足の軽さ、歩行時の安定性、歩行の安心感、歩行の楽しさに関する PRO としての評価法を開発した。PRO 評価の変化に関するレスポンスシフト現象を理解することは容易ではなく、臨床試験、治験担当者を含め研修する方法に関して研究した。二年目として、PRO とレスポンスシフトの理解を深めるための教育方法を開発した。

### A 研究目的

医療の質・結果は患者により本来評価されるべきであるが、現代医療では代理指標としての客観的エビデンスのみを尊重する逆転がおきた。特に、根治療法のない、難病領域では医療の質は本来、医療従事者によって客観評価されるべきではない。

このために、臨床評価として患者の主観評価は患者の報告するアウトカム（PRO: Patient reported outcome）が必要となる。これは医療従事者による評価、客観評価ではない。新規治療法を検証する際の臨床試験・治験にも治療効果を客観的指標だけでなく、患者自身が感じる良いか悪いかの PRO により評価すべきである。以前から、重視されていた QOL（生活の質）とは医療・福祉領域での患者が感じる生活に関する PRO のことである。難病医療では PRO/QOL を向上する医療が質の高い医療である。

PRO の様な、主観評価法では人は日々、同様のもの、同様の事象に対しても評価を変更していることが明らかになってきた。これをレスポンスシフトというが、PRO は構成概念であり、患者自身が概念化であり、日々評価は変化することをレスポンスシフトと呼んでいる。QOL/PRO をつかう医療の質の科学的評価はレスポンスシフト現象を

考慮する必要がある。SEIQoL は代表的な PRO 評価法でありレスポンスシフトの科学的な研究が可能である。良いレスポンスシフトをおこしうる難病医療が良いと言える。

「健康状態とは、身体的、精神的および社会的に完全に良好であること（well-being）であり、単に病気や病弱ではないことではない」（1948 年世界保健機関憲章前文）とされているが、完全に良好であることを操作主義的には定義できず、健康概念の変更が試みられている。Machteld Huber（BMJ2011）の新しい健康概念「the ability to adapt and self manage in the face of social, physical, and emotional challenges. 社会的、身体的、感情的問題に直面したときに適応し自ら管理する能力」が提唱されており、それを高める医療が質の高い医療であり、適応する際の変化が重視されている。

初年度は希少性神経筋難病患者の歩行に関する、患者の報告するアウトカム評価（PRO 評価）として5つの領域すなわち、歩行時の疲労感、歩行時の足の軽さ、歩行時の安定性、歩行の安心感、歩行の楽しさに関する PRO として評価法を開発した。

二年目は、PRO/QOL とレスポンスシフト評価

法に関する教育研修は大変困難であり新たな教育研修方法について研究した。WHO の健康概念に対応した nomothetic な PRO/QOL 評価法としての EQ-5D と idiographic な視点を持つ SEIQoL を対比させる中で、ALS 患者のプロファイルからロールプレイをおこない、参加者自らが、PRO/QOL 評価をおこない、その都度、データの統計学的特徴をフィードバックする事によって、SEIQoL と EQ-5D の本質的な差と統計学的な特徴を参加者が学習できる教育プログラムを作成した。

## B 研究方法

### 1. 希少性神経筋難病用の歩行評価のための PRO の開発研究

医療機器、医薬品の臨床評価をする際に、WHO の健康概念から導かれる客観的医学的な指標のみならず、患者の主観的な感覚または認識から評価する方法として、患者の報告するアウトカム（Patient-reported outcome: PRO）の評価指標を検討した。主観的な歩行評価に対応する項目を 5 項目作成したが、相互の重み付けについては検討せず、合計点については評価しなかった。治療前後の臨床効果は SEIQoL を参考にして、Pre-test、Post-test の差のみならず Retrospective pre-test すなわち Then-test も評価できるようにデザインをおこなった

### 2. PRO とレスポンスシフトの教育研修システムの構築

H24 年度の厚生労働省難治性疾患等克服研究事業、「希少性難治性疾患 - 神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験の実施研究班」で、視覚的歩行評価中央判定委員会の評価委員が独立して評価入力し、iPod 又は iPhone で動作する、自動的に集計するアプリケーションを開発した。この研究班と共催で、PRO とレスポンスシフトの研修会として、「患者の主観的

評価に基づく医療 QOL 評価の新しい実践」をおこなった。この際に使用するアプリケーションを上記のシステム上で動く様に設定した。一般教育目標は治癒できない疾患（難病、慢性疾患、緩和ケア対象疾患）患者であっても、レスポンスシフトを起こし、ダイナミックに適応しながら、新たな健康概念（BMJ2011）に基づく保健医療介入の効果を評価するための PRO 評価法を理解する目的で教育コンテンツの構築をおこなった。

（倫理的配慮：本研究では、ヘルシンキ宣言、薬事法、臨床研究倫理指針を遵守するだけでなく、患者団体からの情報を得ながら、十分な倫理的配慮をおこない研究した。セミナーでは毎回参加者の入力時に同意を得た。）

## C 研究結果

### 1. PRO 歩行評価法

患者自身による主観的歩行評価法を以下の様に開発した。治療前評価（pre-test）、治療後に行う後評価（post-test）、治療後に治療前の状況を思い出し、現在の視点から振り返って行う再評価（then-test: retrospective pre-test）の 3 回実施する。後評価（post-test）は、必ず再評価（then-test）の前に実施することとし、後評価（post-test）、再評価（then-test）の際、被験者に前評価（pre-test）の結果を教えるはならない。評価結果は、100mm の線分による視覚アナログ尺度が記載された専用の記載用紙に被験者が記載する。被験者による記載が困難な場合は、被験者の指示に基づき介護者等が記載することも可能とする。最低値を被験者が想像する最も低い状態、最高値を被験者が想像する最も高い状態と定義して、線分に印をつけてもらい、計測し、1mm を 1 として連続量比尺度として計測する。以下の 5 項目に対して評価してもらう。

歩行時の疲労感（想像できる最高に強い疲労感を 100 とし、想像できる最低の疲労感を 0 とする）

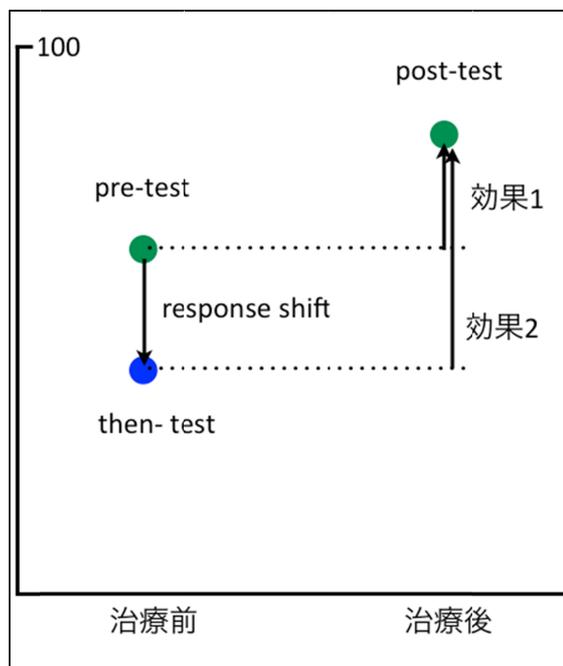
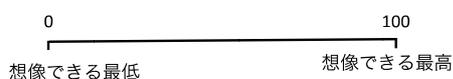
歩行時の足の軽さ（想像できる最高に足が軽

い状態を 100 とし、想像できる反対の状態を 0 とする)

歩行の安定性(想像できる最高に安定した歩行を 100 とし、想像できる全く安定していない歩行を 0 とする)

歩行時の安心感(想像できる最高に安心な状態を 100 とし、想像できる全く安心でない状態を 0 とする)

歩行の楽しさ(想像できる最高に歩行が楽しい状態を 100 とし、想像できる全く歩行が楽しくない状態を 0 とする)



臨床効果の判定は以下の数値を計算する。

臨床効果 1 : (Post-test) - (Pre-test)

治療による変化を計測する。内的な評価尺度が変化していると正しい差にならないことがある。

臨床効果 2 : (Post-test) - (Then-test)

治療による変化を計測する。評価尺度が変化していても過去の事象に対する記憶があきらかであれば、評価可能である。

Response shift : ( Then-test ) - (Pre-test)

レスポンスシフト ( Response shift ) は治療前という過去の再評価を記憶に基づいて行っており、治療により過去に対する評価が変化する現象を評価する。

## 2 . PRO とレスポンスシフトの教育研修システムの構築

ロールプレイ法で、参加者の半分は患者役となり、残りの半分は面接者として、EQ-5D と SEIQoL-DW のデータは参加者の 60 台の端末から、以下の様な画面から入力され、サーバでリアルタイムに集計され、円グラフ、棒グラフ、ヒストグラムなどで、プレゼンテーション可能とした。



SB0s (個別教育目標) は以下である。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

- 難病患者の代理評価のためのロールプレイ方法を習得する。
- 難病患者の PRO を聴き取る方法を習得する。
- 難病患者の PRO を EQ-5D で評価する際の特徴を理解する。
- 難病患者の PRO を SEIQoL-DW で評価する際の特徴を理解する。
- VAS と標準化された手法（EQ-5D, SEIQoL）との計量的な特徴を理解する。
- EQ-5D と SEIQoL との統計心理学的な差を理解する。
- 難病における QOL 概念の誤解を解く講義によって、聴衆が代理評価した QOL 評価値が変化するレスポンスシフト現象をリアルタイムに体験理解することで人の主観評価におけるレスポンスシフト現象を理解する。
- 治療困難な病態に罹患した患者の PRO/QOL 向上を行う保健医療とは何かを理解する。

患者主体の QOL 評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナーの例をしめす。日時：平成 26 年 2 月 8 日（土）13:45～17:15 場所：九州大学病院 コラボステーション 1 視聴覚ホール、全体進行：岩木、セミナー進行：井手口として、右の表の様に作成し実際に進行をおこない、リアルタイムの情報収集と集計が可能だった。さらに、参加者に対して、今回作成したアプリケーションを用いて、集計結果を直ちに参加者にフィードバックしながら、その上で、セミナーを進めていくことが可能だった。

#### D 考察

初年度の歩行評価法を PRO として作成したが、PRO/QOL 概念とレスポンスシフト評価法に関する教育研修は大変困難であることが判明した。このため、二年目は患者情報から、参加者自身が、ロールプレイで患者の代理評価者となり、もう一人の参加者が、PRO を EQ-5D と SEIQoL-DW を用いて聴き取る方法により、数値の統計心理学的な特徴を容易に理解できると考えた。講義や患者

時間	内容	講師	スタッフ
	会場設営/機材確認		
12:00～ 13:00	スタッフミーティング (昼食) (全体の流れ確認/機材の説明)	中島・山本・井手口・中山・岩木・上三垣・平山・西・宮壽【福岡】松田・申【医学研】花井【国立武蔵】・川口植村・中野(2)・橋本(2)	
13:00～ 13:30	受付会場設営		
13:30～ 13:45	受付		岩木・上三垣 松田・申
13:45～ 13:55	開会挨拶	橋本操(橋本班)吉良潤一(福岡県難病医療連絡協議会)	
13:55～ 14:40	演習：全体説明/基本情報・アンケート入力・データ提示(20分) 症例提示(10分) EQ5D 1 回目 (①Index, ②VAS) (15分)	井手口直子、中山	
14:40～ 15:25	講義：医療における QOL 評価、現代における喪失のケアと緩和ケア、難病ケア、QOL とは何か：ケアを改善するために QOL の誤解を解き、どのように理解するとよいか？	中島 孝 (国立病院機構新潟病院副院長)	
15:25～ 15:40	患者の立場からみた主観的 QOL 医療職に期待すること	中野玄三氏	
15:40～ 15:45	EQ5D 2 回目 (②VAS のみ)		
	休憩		
16:00～ 17:00	SEIQoLDW 演習：2 人組 自己紹介、ロールプレイ説明 Cue の抽出 (15 分) level の決定 (10 分) Weight の測定 (10 分) SEIQoL-index スコアの測定 (10 分) SEIQoL-index score と EQ5D スコアの比較 (10 分)	中島、井手口氏、中山、岩木	花井・松田・申
17:00～	総合討論：理解度・参加後アンケート入力		

自身のプレゼンテーションの前後に参加者自身のレスポンスシフトが起きていることが、集計結果からえることができるという点で、この教育方法は大変優れたものといえた。

#### E 結論

新規の治療法や難病治療のアウトカム評価においては、患者の報告するアウトカム評価（PRO 評価）が重要であり、PRO の理解、レスポンスシフト現象の理解を進めることで適切な臨床研究と臨床実践が可能になる。

## F 研究発表

### 1. 論文発表

1. 中島孝,遠藤寿子,池田哲彦,装着型ロボット応用の現状と展望,治療, Vol.95, No.12, 2013, 2088-2093
2. 中島孝,新たな医療の構築を地域で目指す一病院のイノベーション・挑戦,ドクターズマガジン, No.169 November 11, 2013, P2
3. 中島孝,非ガン患者さんの緩和ケアとQOLを求めて,メディカルタウンの“看取りのルネサンス”～喪失から再生への地域ケア共同体へ～,30年後の医療の姿を考える会編, 2013, 27-75
4. 中島孝,遠藤寿子,池田哲彦,12.ロボットスーツHAL, JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION, Vol.22 No.8 (8), 2013, 792-797
5. 中島孝,「治らない病気」と向き合える「告知」とは,日経ビジネス アソシエ,第12巻第10号通巻264号, August 8, 2013, 118-119
6. 中島孝,ロボットスーツHALの医療応用 神経・筋難病患者や高齢障害患者に新たな医療モデルを提供する, CLINIC magazine, No.529, 2013, July 7 9-12
7. 中島孝, 第7章心理ケア,新ALSケアブック(日本ALS協会編),川島書店,2012,177-193
8. 中島孝, 第5章小脳障害の治療「ロボット工学の臨床応用」,小脳と運動失調小脳はなにをしているのか(編集・西澤正豊),中山書店,2012,249-261
9. 中島孝, 12章-2ロボットスーツHAL開発の進歩,脊髄性筋萎縮症診療マニュアル(SMA診療マニュアル編集委員会),金芳堂,2012,119-125
10. 中島孝,尊厳死論を超える一緩和ケア難病ケアの視座,現代思想,40(7),2012,116-125
11. 中島孝,患者もスタッフもいきいきとするケアを行なうために 治らない病気とともに生きる患者のQOLを考える,看護管

理,2012,22:563-568

12. Shimizu T, Nagaoka U, Nakayama Y, Kawata A, Kugimoto C, Kuroiwa Y, Kawai M, Shimohata T, Nishizawa M, Mihara B, Arahata H, Fujii N, Namba R, Ito H, Imai T, Nobukuni K, Kondo K, Ogino M, Nakajima T, Komori T., Reduction rate of body mass index predicts prognosis for survival in amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter study in Japan. Amyotroph Lateral Scler. 13(4), 2012, 363-366
2. 学会発表
  1. 第53回日本神経学会学術大会(2012年5月25日東京国際フォーラム)発表、SMAなど神経筋疾患に対するロボットスーツHALの医療機器承認を目的とした治験準備研究
  2. 東京女子医科大学医学部、医学生向け、医学教養セミナー、「ロボットスーツHALの医療への応用」(2012年6月27日)
  3. Clinical trial seminar for HAL in Germany, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum - Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH, Germany, "Development of robot suit HAL medical application in Japan and the first clinical trial for neuromuscular disease patients" 22 August 2012
  4. 患者会対象説明講演会、遠位型ミオパチー患者会、「ロボットスーツHALの医療への応用および治験の話: 遠位型ミオパチー患者会の皆様へ」(京都2012年9月1日)
  5. 患者会対象説明講演会、SMA家族の会「ロボットスーツHALの医療への応用および治験の話: 脊髄性筋萎縮症患者・ご家族の皆様へ」(京都2012年9月15日)
  6. 患者会対象説明講演会、CMT病患者会「ロボットスーツHALの医療への応用および治験の話: シャルコー・マリー・トゥース病の

- 患者会の皆様へ」（横浜2012年9月16日）
7. 第6回日本緩和医療薬学会（2012年10月7日 神戸国際会議場） ワークショップ・シンポジウム：患者主導型臨床研究（Patient Reported Outcome: PRO）と臨床試験におけるこれからの緩和的なかわりにおいて、「緩和ケアと難病ケア—その課題治らない病気に対する治療の開発—緩和医療における新たな治療開発モデル（HAL）」
8. 市民公開講座、希少性・難治性筋疾患に対するロボットスーツの実用化—香川県丸亀市保健福祉センター「希少性・難治性疾患 神経筋難病性疾患に対するHALの治験について」（2012年11月25日）
9. 市民患者向け、説明会 神経筋難病に対する生体電位駆動型ロボットの臨床応用について、2012年12月2日、東京国際フォーラム 当研究班と厚生労働科学研究 難治性疾患等克服研究事業「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」（橋本操研究代表者）との共催
10. 先端医療振興財団 臨床研究情報センター（TRI）セミナー「HALを用いた希少性難治性疾患に対する医師主導治験について（HAL-HN01に対するNCY3001試験）」（神戸 2012年12月17日）
11. 徳洲会グループ医療経営セミナー講演、「ロボットスーツHALを用いた難病医療戦略と医師主導治験の展開」（千葉2013年1月26日）
12. サイバニクス国際フォーラム、「希少性神経・筋難病に対するHAL-HN01の医師主導治験について」（東京国際フォーラム 2013年3月23日）
13. 第15回日本在宅医学会大会 合同シンポジウム、「終末期ガイドラインを在宅現場でどう活かす？～先延ばしの医療から本人の生き方に向き合う医療へ～」（愛媛 松山ひめぎんホール 2013年3月31日）
14. 日本医工学治療学会第29回学術大会、「シンポジウム1 医工連携によるイノベーションの実際—薬事承認・保健医療化の実例と課題」（パシフィコ横浜 2013年4月20日）
15. 福岡 脳・神経HAL研究会、「ロボットスーツHAL医療機器モデルにむけて：神経筋難病に対する治験準備の経験から」（福岡大学医学部本館 2013年6月13日）
16. 東京女子医科大学医学部人間関係教育 医学教養講義、「ロボットスーツHALの医療への応用」（東京女子医科大学 2013年7月3日）
17. 第2回筋ジストロフィー臨床試験ネットワークワークショップ、「ロボットスーツHAL-HN01治験と今後—plasticityと発達（横浜ワールドポーターズ 2013年7月27日）
18. 第8回庄内緩和医療研究会、「日本における緩和ケアの誤解を解くために—QOL、健康、延命、尊厳、痛み、スピリチュアリティとは何か—」（東京第一ホテル鶴岡 2013年8月10日）
19. 第6回HTLV-1研究会、「HAMの歩行障害に対するロボットスーツHALの治験準備研究と戦略」（東京大学医科学研究所 2013年8月25日）
20. 第4回ALSフォーラム、「ALSケアにおける緩和の考え方」（シエラトン都ホテル東京 2013年8月31日）
21. 患者会対象説明講演会 com-passの会、「ロボットスーツHALの治験参加について」（品川インターシティ 2013年9月14日）
22. 第7回日本緩和医療薬学会、「非がんの緩和ケア—ALSチーム医療への参加」（幕張メッセ国際会議場 2013年9月15日）
23. 患者主体のQOL評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー、「主観的評価が医療を変える QOLの新しい実践」（帝京平成大学中野キャンパス 2013年10月27日）

24. 国立精神・神経医療研究センター研修会、「QOL新しい実践SEIQoL-DW」(国立精神・神経医療研究センター 2013年11月17日)
25. 第25回日本生命倫理学会、「新しい医療機器としてのロボットスーツHAL - 治験プロトコールにおける新たな治験概念とエンハンスメント」(東京大学本郷キャンパス 2013年12月1日)
26. HAM患者会シンポジウム、「ロボットスーツHALについて」(熱海アカオリゾート ロイヤルウイング 2013年12月8日)
27. 第2回日本脳神経HAL研究会、「神経難病とロボットスーツ」(福大メディカルホール 2013年12月21日)

G 知的所有権の取得状況

今回の研究年ではあらたな取得はなかった。