

## HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」によるリアルワールドデータを活用した 新たな HAM の排尿障害重症度分類の策定

研究協力者 氏名 : 山川奈津子  
所属機関: 聖マリアンナ医科大学  
職名 : 医学部生

研究協力者 氏名 : 八木下尚子  
所属機関: 聖マリアンナ医科大学  
役職 : 講師

### 研究要旨

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、全国の患者数が約 3000 名の希少な難治性疾患である。HAM の症状 1 つに排尿障害があるが、その症状の進行には個人差がある。また症状が重症化すると導尿やバルーン留置が必要となり生活の質を大きく損なうため、排尿障害の管理や治療法の開発のためにも HAM の正確な排尿障害の状態を把握する必要があるが、これまで HAM に特化した排尿障害の評価指標は存在しなかった。

そこで本研究では、HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」により集積した情報を活用し、HAM の新たな排尿障害評価指標を確立することを試みた。HAM ねっとに 2015 年 12 月末までに登録し、既存の排尿障害を評価する指標である OABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOL の 4 つの既存の排尿障害評価指標について電話での聞き取り調査が完了した患者のうち、449 名のデータについて解析を行った。調査結果を基に、主に因子分析の手法により既存の指標から HAM の排尿障害の重症度評価に有用な項目のみを抽出し、新規に HAM の排尿障害重症度評価指標を作成、その新たな指標の性能を検証したところ、信頼性・妥当性が担保された良好な指標であることが確認された。

以上の結果から、新指標を用いることで、HAM の排尿障害重症度のより正確な評価や、世界的な指標の統一が可能となり、HAM 患者の診療環境の向上や研究の推進に大きく貢献することが期待できる。

### A. 研究目的

HAM の中核症状の一つである排尿障害は、症状、進行度、治療状態が患者によって様々であり、これらを把握するためには排尿障害の重症度評価が必要となる。しかし、現在は HAM に特化した排尿障害の評価指標は確立しておらず、信頼性や妥当性の検証がなされていない簡易的な指標が用いられているの

みであり<sup>1) 2)</sup>、これらが HAM の示す様々な排尿障害の症状を正確に評価しているかは不明である。このことは、研究や診療の妨げになっているため、信頼性と妥当性が検証された新しい評価指標の確立が望まれる。

そこで本研究では、HAM に特化した客観的かつ定量的な排尿障害の新指標を作成するために、400 名以上の登録者を有する

HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の登録者を対象として、頻尿、尿漏れ、排尿困難、夜間頻尿による QOL をそれぞれ評価する、国際的な既存の排尿障害の評価指標である Overactive bladder syndrome score<sup>3)</sup> (以下 OABSS)、International consultation on incontinence questionnaire short form<sup>4)</sup> (以下 ICIQ-SF)、International prostate symptom score<sup>5)</sup> (以下 I-PSS)、Nocturia quality of life questionnaire<sup>6)</sup> (以下 N-QOL) の 4 つの指標を用いた調査を行い、さらにそのデータに基づいて、HAM の排尿障害の重症度を評価するために有用な必須項目を抽出して新指標を作成し、その信頼性と妥当性を評価し HAM の新しい排尿障害重症度評価指標を提案することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 対象

HAM ねっとに 2015 年 12 月末までに登録され、OABSS (4 項目、0~15 点、高いほど悪い) ICIQ-SF (4 項目、0~21 点、高いほど悪い) I-PSS (7 項目、0~35 点、高いほど悪い) N-QOL (13 項目、0~100 点、低いほど悪い) の 4 つの既存の排尿障害評価指標の日本語版 (表 1) を用いた聞き取り調査を行った 449 名の患者を本研究の対象とした。表 2 に対象者の背景を記した。449 名の治療状況の内訳は、A 群: 自己導尿やバルーン留置を行っていない 322 名、B 群: 自己導尿有り・自尿有りの 11 名、C 群: 自己導尿有り・自尿無しの 104 名、D 群: バルーン留置有りの 12 名である。

### 2. 既存の排尿障害評価指標を用いた調査結果の解析

既存の指標に関する聞き取り調査データについて、治療処置による排尿障害の重症度の変化の影響を避けるために A 群のみを対象として、各指標の点数の分布、重複する質

問項目の有無、質問項目から抽出される因子の評価を行った。

### 3. HAM における新排尿障害評価指標の作成

既存の指標に関する聞き取り調査データの解析結果をもとに、既存の指標から HAM の排尿障害の重症度を評価するために有用な必須項目を選定し、新指標を作成した。

### 4. 新排尿障害評価指標の性能評価

新指標の性能を評価するために、既存指標による聞き取り調査データのうち新指標の項目に関するデータについて、A~D の各群を対象とした新指標の点数の分布の算出、ならびに、自己導尿やバルーン留置による影響を受けていない A 群を対象とした内的整合性信頼性、因子的妥当性、構成概念妥当性、重複する質問項目の有無、点数の算出方式の妥当性の評価を行った。また、新指標の内容的妥当性について検証するために、新指標で評価される排尿障害症状と、国際禁制学会で規定された下部尿路症状分類との比較を行った。

### 5. 新排尿障害評価指標のスコア化方法の検討

新指標を、HAM の排尿障害のあらゆる治療状況の患者に適用するために、スコア化方法を考案した。さらに、A~D の各群を全て合わせた群を対象として、考案したスコア化方法による新指標の点数の分布の算出を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究は、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認された (承認番号: 第 2044 号) 同意書を用いて、参加に伴う不利益や危険性の排除等について説明し、書面による同意を得た。

HAM ねっと事務局に送付された患者情報は、個人情報管理者が患者 ID 番号を付与し、データは、個人情報管理者が「本研

究専用のコンピュータ」において管理し、同意書は鍵付の書棚で管理する。データ解析においては ID 番号を用いることにより個人を特定できないようにし、登録患者の秘密保護には十分配慮する。研究結果を公表する際は、対象者が特定可能な情報は一切含まず、また本研究の目的以外に、得られた登録患者のデータを使用することはない。これらの方法によって人権擁護、およびプライバシーの保護に最大限の注意を払い、登録者に対して最大限配慮した。

## C. 研究結果

### 1. 既存の排尿障害評価指標を用いた調査結果の解析

#### 1) 点数の分布の評価

既存の指標が HAM 患者の排尿障害の重症度を適切に反映するかどうかを評価すべく、各指標における合計点の分布（図 1～図 4）男女別の平均点（表 3）ならびに各質問項目の点数の分布（図 5～図 8）の算出を行った。OABSS（ $n=313$ ）、I-PSS（ $n=314$ ）では合計点が分散したが（図 1, 3）、ICIQ-SF（ $n=316$ ）では 0 点（図 2）に、N-QOL（ $n=316$ ）では 100 点付近に（図 4）合計点の分布が偏っていた。合計点の分布が偏っていた指標における各質問項目の点数の分布では、ICIQ-SF では Q3 で（図 6）、N-QOL では全ての質問項目で点数が偏っており（図 8）これらの質問は患者の QOL を問うものであった。この分析により、QOL に関する項目は HAM の排尿障害の重症度評価に有用でないと判断し、以降の分析から除外した。また、ICIQ-SF と I-PSS において男女別の平均値に統計的な有意差があった（表 3）。

#### 2) 質問項目から抽出される因子の評価

各質問項目がどのような因子からどの程度影響を受けているのかを評価すべく、既存の指標について探索的因子分析を行った（表 4）。このとき、I-PSS Q7 と全く同様の文言

の質問項目である OABSS Q2、ならびに、どのような状況で尿漏れが起きるかを答える項目であり重症度の点数化がされない ICIQ-SF Q4 は重症度評価に有用でないと判断し、因子分析の対象から外した。表中の数値は、因子の質問項目に対する影響の強さを示す。この分析により、既存の指標から 3 つの因子が抽出された（表 4）。

#### 3) 重複する質問項目の有無の評価

既存の指標において、異なる指標間で重複する可能性のある質問項目を見つけるべく、質問項目間の Spearman の順位相関係数を算出した（表 5）。このとき、尿漏れの量をなし / 少量 / 中程度 / 多量の中から選択して回答する ICIQ-SF Q2 は重症度評価に有用でないと判断し、分析の対象から外した。このうち、一般的に相関がやや強い～強いと言われる 0.4 以上の順位相関係数となった質問項目の組み合わせについて、重複する質問項目がないかを確認すべく、それぞれの質問項目がどのような症状を問うものであるかを評価した（表 6）。OABSS Q1 と I-PSS Q2、OABSS Q3 と I-PSS Q4、OABSS Q4 と ICIQ-SF Q1 の組み合わせでは重複する症状を問う質問項目であった（表 6）。

#### 2 .HAM における新排尿障害評価指標の作成

以上の既存の指標を用いた調査データの解析結果をもとに、既存の指標から、HAM の排尿障害の重症度評価に有用な項目のみを抽出した（表 7）。項目の抽出は、QOL 項目は重症度評価には有用でないと考えられるので除外、回答者の主観に依存する項目（尿漏れの量をなし / 少量 / 中程度 / 多量の中から選択して回答する ICIQ-SF Q2）は除外、どのような状況で尿漏れが起きるかを答える項目であり重症度の点数化がされない ICIQ-SF Q4 は除外、重複する質問項目からは、因子分析で因子の影響がより強いものを 1 項目選択するという方針のもとに行

った。この結果、Q1～Q4として蓄尿症状について、Q5～Q8として排尿症状について問う質問項目が抽出された。合計点は各質問項目の点数を加算して、0～40点の間で算出する方式とした。

### 3. 新排尿障害評価指標の性能評価

#### 1) 点数の分布の評価

新指標がHAM患者の排尿障害の重症度を適切に反映するかどうか、ならびに、治療状況に応じて重症度の反映状況がどのように変化するかを評価すべく、既存の指標に関する聞き取り調査のデータを用いて、A～D群における新指標における合計点の分布、ならびにA群における男女別の平均点について解析を行った。A群(n=316)は、0～40点まで広く点数が分布しており、点数の偏りは認められなかった(図9)。B群(n=11)もn数が少ないものの、点数の大きな偏りはなかった(図10)。一方、C群(n=101)は、低い点数に分布が偏り(図11)、D群は全員点数が欠損値となり分布の算出ができなかった(Data not shown)。A群については、新指標のうち蓄尿症状を質問するQ1～Q4の4項目と、排尿症状を質問するQ5～Q8の4項目のそれぞれにおける点数の分布の算出も行った。蓄尿症状の4項目では0～20点までに広く点数が分布しており、点数の偏りは認められなかった(図12)。一方、排尿症状の4項目では、0,5,10,15,20点にそれぞれピークがあった(図13)。

さらに、新指標の男女差について検討した結果、男女別の平均値は統計的な有意差があった(表8)。

#### 2) 内的整合性信頼性の評価

指標の各質問項目が同じような概念を測っているかを示す内的整合性信頼性を評価すべく、新指標において、内的整合性信頼性の指標となるクロンバック係数の算出を行った。算出したクロンバック係数の値は

0.7320であった。また、内的整合性信頼性の観点から削除すべき質問項目がないかを評価するために、新指標の各質問項目を削除した場合のクロンバック係数の値を算出した。その結果、削除することでクロンバック係数の値が大きく上昇する項目は存在しなかった(表9)。

#### 3) 因子的妥当性の評価

指標の質問項目から想定した因子が抽出されるかを示す因子的妥当性を評価すべく、新指標の探索的因子分析を行った(表10)。因子分析により、Q1～Q4と、Q5～Q8からそれぞれ構成される、2つの因子が抽出された。

#### 4) 構成概念妥当性 / 重複する質問項目の有無 / 点数の算出方式の妥当性の評価

構成概念妥当性を評価すべく、新指標の質問項目間のSpearmanの順位相関係数の算出を行った(表11)。構成概念妥当性は、同一の下位尺度内の質問項目同士の相関性が他の下位尺度の質問項目との相関性よりも強いことによって示される。ここでの下位尺度は、前述の探索的因子分析で抽出された、Q1～Q4で構成される蓄尿症状、Q5～Q8で構成される排尿症状が該当する。Spearmanの順位相関係数では、新指標の各質問項目が属する下位尺度に対する相関性は高く、一方で属さない下位尺度に対する相関性は低いこと、各質問項目同士の順位相関係数において、1.0に非常に近い相関を示す項目の組み合わせ、ならびに、負の相関を示す項目の組み合わせはないことが示された。

#### 5) 内容的妥当性の評価

指標の質問項目に評価したい内容を含んでいるかを示す内容的妥当性を評価すべく、排尿障害の症状の分類に一般的に用いられる国際禁制学会で定義された下部尿路症状<sup>7)</sup>のうち、どの症状が新指標の質問項目に含まれているかを検討した。新指標の各質問項目について、国際禁制学会で定義された下部尿

路症状の分類に対応させた結果を表 12 に示す。各質問項目がどの下部尿路症状に対応するかは、抽出元の既存の排尿障害評価指標の原著論文<sup>3)5)</sup>における記載を参考にした。

#### 4. 新排尿障害評価指標のスコア化方法の検討

新指標を、HAM の排尿障害のあらゆる治療状況の患者に適用するために、重症度の階層と新指標を組み合わせてより重症な患者ほど高い点数となるスコア化方法を考案した(図 14)。この方式では、自己導尿やバルーン留置を行っていない群は新指標に従って 0~40 点で評価、自己導尿有り・自尿有りの群は新指標で評価した点数に 40 点を加算し 40~80 点で評価、自己導尿有り・自尿無しの群は、一律 90 点、バルーン留置有りの群は一律 100 点とする。さらに、A~D の各群を全て合わせた群を対象として、考案したスコア化方法による新指標の点数の分布の算出を行った(図 15)。

#### D. 考案

本研究では、HAM 患者に対して国際的な既存の排尿障害の評価指標を用いて調査したデータに基づき、HAM の排尿障害の重症度評価に有用な項目を抽出し、新規の評価指標を作成した。さらにこの新指標の信頼性と妥当性を検証し、HAM の排尿障害症状の網羅的な評価を可能とする、客観的かつ定量的な指標を確立することができた。

新指標の項目を選定するにあたり、はじめに既存の指標を用いた調査データの解析を行った。まずは点数の分布の評価において、ICIQ-SF(図 2)と N-QOL(図 4)では点数の偏りが生じたことから、QOL に関する質問項目は HAM の排尿障害の重症度評価には有用でないと考えられた。よって QOL に関する質問項目は、以降の分析や、新指標の質問項目として抽出する対象から外すことと

した。また重複する質問項目の有無の評価においては、Spearman の順位相関係数(表 4)と質問内容の評価により判断した。一般的に相関がやや強い~強いと言われる 0.4 以上の順位相関係数となった質問項目の組み合わせについて、重複する質問である可能性があると判断し、そのうち、同様の症状を問う質問項目の組み合わせを類似の内容を質問している項目として特定し(表 5)、新指標としてそのうち 1 項目のみを抽出することで、より簡易に重症度を評価できると判断した。さらに、探索的因子分析によって 3 つの因子から構成されていることが判明し(表 6)、各因子に含まれる質問内容から、それぞれの因子は尿漏れ、排尿症状、ならびに頻尿に対応すると考えられた。なお各因子に含まれる質問項目のうち、因子の影響の強さがより強い項目が、その因子が示す症状を評価するのに適していると考え、類似の質問項目から 1 項目を抽出する際の判断材料とした。そして以上の選定基準に基づいて HAM における排尿障害の重症度評価の必須項目を抽出し、その結果、新指標は 8 項目(表 7)に集約され、簡便に HAM の排尿障害の重症度の評価を行える指標となった。

続いて、新指標の性能を評価した。性能評価のうち、まずは点数の分布の評価を実施した(図 9~11)。自己導尿やバルーン留置を行っていない A 群では、その分布に大きな偏りは認められず(図 9)、新指標がこの群の HAM 患者の排尿障害の重症度を適切に反映していると考えられた。また自己導尿有り・自尿有りの B 群でも、n 数が少ないものの点数の分布に偏りは認められず(図 10)、新指標は有用であることが示唆された。一方、自己導尿有り・自尿無しの C 群では低い点数に偏っており(図 11)、またバルーン留置ありの D 群では全員点数が欠損となったことから、これらの患者群では新指標は排尿障害の重症度を適切に反映させることが困難と考えら

れた。次に、内的整合性信頼性の評価を実施した。新指標のクロンバック係数は 0.739 と算出され、通常 0.7 以上あると良いとされることから、新指標の内的整合性信頼性が保たれていることが示された。また、質問項目をそれぞれ削除することでクロンバック係数の値の大きな上昇は認められなかったことから(表 9)、内的整合性信頼性に負に寄与する削除すべき項目がないことも示された。さらに、新指標の因子的妥当性を評価するために探索的因子分析を実施し、新指標は Q1～Q4 と Q5～Q8 の二つの因子から構成されることが判明した(表 10)。この結果は、新指標の項目抽出時に Q1～Q4 が蓄尿症状、Q5～Q8 が排尿症状と想定した通りの因子に分類されていることを反映しており、新指標は因子的妥当性が保たれていることを確認できた。また新指標の構成概念妥当性を評価するために質問項目間の Spearman の順位相関係数を解析したところ(表 11)、各質問項目は、その所属する下位尺度(因子)との相関性が高く、所属しない下位尺度との相関性は低いことが明確に示され、構成概念妥当性が保証されることが示された。また表 11 における各質問項目同士の相関性解析において、1.0 に非常に近い相関を示す項目の組み合わせはないことから、質問内容が重複する項目はないこと、ならびに、負の相関を示す項目の組み合わせはないことから、点数を加算して算出する方式の妥当性が示された。新指標における男女間の合計点の平均値の比較では、新指標の項目の抽出元である I-PSS に比較して p 値が大きくなった(表 3、表 8)ことから、新指標は項目の抽出元の既存指標である I-PSS に比べて男女をより同等に評価できる指標であることが判明した。新指標の内容的妥当性の評価においては(表 12)、国際禁制学会で定義された下部尿路症状をバランス良く含んでいることが示され、様々な排尿障害の症状を評価できる指標で

あることが確認された。

最後に、新指標のスコア化方法を考案し、図 15 に示すように、あらゆる治療状態の HAM 患者において重症な患者ほど高い点数となるように評価することができた。なお、今後のさらなる新指標の性能検証として、残尿量等の外的規準との相関により同時的妥当性、ならびに、薬物治療による点数の変化により反応性の評価を行うことが求められる。

以上のようにこの新指標を用いることで、HAM の排尿障害重症度のより正確な評価や、世界的な指標の統一が可能となり、HAM 患者の診療環境の向上や研究の推進に大きく貢献することが期待できる。

## E. 結論

HAM 患者向けの排尿障害の新規の評価指標を作成し、妥当性・信頼性を確認することができた。また HAM 患者の排尿障害重症度を点数化する算出方法案を提案した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

Natsuko Yamakawa, Saaya Amano, Hitomi Kawakami, Hitomi Yamashita, Naoko Yagishita, Natsumi Araya, Tomoo Sato, Ayako Takata, Tomohiro Matsuo, and Yoshihisa Yamano. A new index describing urinary dysfunction in patients with human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. 第 18 回国際ヒトレトロウイルス HTLV 会議. 2017. (3 月 7-10 日), 東京都千代田区, ホテルグランドアーク半蔵門)

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

H. 参考文献

- 1) Fabiola M, Hannah C, Carolyn G, et al. Ciclosporin A Proof of Concept Study in Patients with Active, Progressive HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. PLOS Negl Trop Dis 2012; 6: e1675.
- 2) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-1-associated myelopathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. Neurology 1996; 46: 1016-1021.
- 3) Homma Y, Yoshida M, Seki N, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome--overactive bladder symptom score. Urology 2006; 68: 318-323.
- 4) Karantanis E, Fynes M, Moore KH, et al. Comparison of the ICIQ-SF and 24-hour pad test with other measures for evaluating the severity of urodynamic stress incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2004; 15: 111-116.
- 5) Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The

Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol 1992; 148: 1549-1557.

- 6) Abraham L, Hareendran A, Mills IW, et al. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. Urology 2004; 63: 481-486.
- 7) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 116-126.