

全身性強皮症における EQ-5D-5L と HAQ-DI による QOL の 1 年後、2 年後の追跡調査による評価表の妥当性の検討

研究協力者	麦井直樹	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部 作業療法士
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科学 教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・形成再建科 講師
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	濱口儒人	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学准教授
協力者	松下貴史	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学講師
協力者	能登真一	新潟医療福祉大学リハビリテーション学部作業療法学科 教授
協力者	染矢富士子	金沢大学医薬保健研究域保健学系リハビリテーション科学教授
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学講座 教授

研究要旨

我々は全身性強皮症ガイドラインにてリハビリテーションの項目を検討してきた。全身性強皮症の主要な機能評価として健康関連 QOL 評価がある。3 年前より調査・報告してきたが、1 年経過、2 年経過まで実施できた症例を対象として、改めてその QOL 評価について検討した。検討した QOL 評価は、HAQ-DI と EQ-5D-5L である。結果、初回、1 年経過、2 年経過の各々の時期において HAQ-DI と EQ-5D-5L には相関がみられた。HAQ-DI では、初回と 1 年後または、初回と 2 年後間において機能低下がみられたが、EQ-5D-5L では差がみられなかった。2 年後の QOL に関連する初回の臨床所見は、HAQ-DI と EQ-5D-5L ともに関連性がみられた項目として、%VC と %DLco であった。手指拘縮は HAQ-DI のみ関連性が示された。全身性強皮症の QOL 評価として、HAQ-DI と EQ-5D-5L の有用性が確認できたが、疾患特異的尺度である HAQ-DI はより全身性強皮症の臨床所見や病状を反映する可能性が示された。

A. 研究目的

医療においては、医療技術の品質や医薬

品の効能をどう測るかが世界的に重要なテーマになってきている(1, 2)。医療経済学においては、費用効用分析による効果の指標としてQALY(Quality Adjusted Life Year、質調整生存年)を効用として用いられる。QALYを統一的な指標として、様々な病気に対する医療技術や医薬品の比較に用いることが可能である(2-4)。欧米では、QALYによる費用効用分析をベースとするものが多い(5, 6)。QALYを使用した健康関連QOL評価のEQ-5D-5L(EuroQol-5Domain health questionnaire)は、費用効用分析可能な評価法であるが、全身性強皮症においては、ヨーロッパで複数の報告がある(7-9)。しかし日本人の報告はなかった。全身性強皮症のQOL評価としては疾患特異的尺度としてHAQ-DIが広く使用されている。日本人全身性強皮症を対象としたQOL評価は、Kuwanaらが多施設間で調査したものが知られている(10)。

一昨年の報告で、EQ-5D-5LはHAQ-DIと相関があり、全身性強皮症の臨床所見との関連性も認められ、日本人全身性強皮症のQOL評価として有用であることを報告した(11)。昨年は、EQ-5D-5LとHAQ-DIで評価したQOLが1年で変化するか、また1年後もEQ-5D-5LとHAQ-DIに関連性があるかを検証した。今回2年後のQOL評価をEQ-5D-5LとHAQ-DIで評価し、その経過と臨床所見との関連性を調査し、全身性強皮症のQOL評価として妥当であるかを検討する。

B. 研究方法

1) 対象

2017年3月から当院外来または入院の全身性強皮症患者のうち2年経過を評価できた患者61例を対象とした。性別は女性51例、男性10例、平均年齢は53.6歳。病型はdcSSc 42例、lcSSc 19例、平均罹病期間は平均9.0年であった。抗核抗体の内訳は、抗トポイソメラーゼI抗体27例、抗RNAポリメラーゼ抗体11例、抗セントロメア抗体6例、その他17例となっていた。61例中45例でステロイドによる治療が行われていた。表1に対象者のプロフィールを示す。

調査にあたっては大学の倫理委員会の承認を得た(No.2397)。

2) 方法

QOL評価として、EQ-5D-5LとHAQ-DIを初回、1年後、2年後と測定した。初回QOLと経時的変化をみた。次に1年後、2年後のEQ-5D-5LとHAQ-DIの各々の関連性について検討した。さらに2年後のEQ-5D-5LとHAQ-DIの各々と初回の臨床所見の関連性を調査した。臨床所見は、罹病期間、疾患分類、自己抗体、MRSS、爪郭部毛細血管撮影所見、間質性肺炎、肺高血圧症、皮膚潰瘍、手指拘縮、腎クリーゼ、逆流性食道炎、偽イレウスの症状の有無、%VC、%DLco、推定右心室圧とした。

3) 統計解析

統計解析は、QOL評価の変化については、関連のあるt検定、EQ-5D-5LとHAQ-DIの各々の関連性については、ピアソンの相関、QOL評価法と初回の臨床所見の関連性については、臨床症状の有無についてはカイ二乗検定、罹病期間、MRSS、%VC、%DLco、推定

右心室圧は関連のない t 検定を行い、さらに多変量解析を行った。

C. 研究結果

1) 各 QOL 評価の経時的変化について

EQ-5D-5L と HAQ-DI を初回、1 年後、2 年後と測定結果を示す。EQ-5D-5L については、初回 QOL 値 (index score) が 0.78 ± 0.17 、VAS が 71.9 ± 17.5 、1 年後 QOL 値が 0.77 ± 0.20 、VAS が 69.8 ± 19.6 、2 年後 QOL 値が 0.77 ± 0.20 、VAS が 67.6 ± 21.9 であった。HAQ-DI は、初回 0.56 ± 0.64 であり、1 年後 0.64 ± 0.63 、2 年後 0.70 ± 0.71 であった。2 年の経過において、EQ-5D-5L については有意差がなかったが、HAQ-DI については、初回と 1 年後または、初回と 2 年後間において機能低下がみられた ($p < 0.05$)。

2) 初回、1 年後、2 年後の EQ-5D-5L と HAQ-DI の各々の関連性について

各々の QOL 評価の値の相関を示す。初回の EQ-5D-5L の QOL 値と HAQ-DI は、 $r = -0.77$ 、 $p < 0.0001$ 。1 年後の EQ-5D-5L の QOL 値と HAQ-DI は $r = -0.81$ 、 $p < 0.0001$ 。2 年後の EQ-5D-5L の QOL 値と HAQ-DI は $r = -0.79$ 、 $p < 0.0001$ と、初回、1 年後、2 年後のすべてで相関がみられた。

3) 各々の 2 年後 QOL 評価と初回の臨床所見の関連性について

EQ-5D-5L の QOL 値と臨床所見においては、%VC、%DLco に、また HAQ-DI は、%VC、%DLco、手指拘縮に関連性が示された ($p < 0.05$) (表 2)。しかし多変量解析では、EQ-5D-5L と HAQ-DI のいずれも関連性のある臨床所見はな

かった。

D. 考察

全身性強皮症では、これまでも間質性肺炎、皮膚潰瘍、手指機能、消化器症状など様々な症状や抑うつ、疲労度、痛みなどと QOL が検討されてきた (13-15)。中でも疾患特異的尺度である HAQ-DI は全身性強皮症の治療前後の指標として、広く活用されている (16-19)。今回日本人全身性強皮症において有用性を検討した EQ-5D は、様々な疾患において幅広く使用されてきた (20-24)。全身性強皮症においても欧州圏においてはいくつかの報告がある (7-9)。本邦においては、我々の初年度の調査では、HAQ-DI との相関や全身性強皮症の臨床症状との関連性がみられたことより、EQ-5D-5L は日本人全身性強皮症の QOL 評価として有用であることが示唆された (11)。他にも EQ-5D は低出力体外衝撃波治療法による皮膚潰瘍の治療のパイロットスタディにおいて、その治療効果の指標の 1 つとして使用されている (25)。今後も治療評価の指標としても広く使用されていくことが期待される。

今回の調査期間では、単年度ではなく、EQ-5D-5L と HAQ-DI において全身性強皮症の QOL を調査したが、EQ-5D-5L においては 1 年後、2 年後の変化はみられなかった。HAQ-DI においては、初回と 1 年後または、初回と 2 年後間において機能低下がみられた。EQ-5D-5L と HAQ-DI の関連性については、初回、1 年後、2 年後とすべてで確認することができた。この結果は全身性強皮症の QOL 評

価としてEQ-5D-5Lが有用であることを示すものである。しかし疾患特異的尺度であるHAQ-DIは、臨床所見との関連性からも、より全身性強皮症の臨床所見やその変化をとらえるのに鋭敏であることが示された。またEQ-5D-5LとHAQ-DIにおいて、臨床所見との関連性を多変量解析で検討したが関連性を示すことはできなかった。これは画一的でない多様で複雑な臨床像を示す全身性強皮症はQOLの予後に関しても多様な臨床像に影響を受けることが推測される。QOLについては、臨床所見との関連性に関しては長期にわたる関連性をみていく必要性があり、今後も調査を継続していく。

今回対象とした症例の内訳は、diffuse型、抗トポイソメラーゼI抗体が多く、EQ-5D-5LのQOL値と臨床所見では%VCおよび%DLcoに関連性が示された。またこの2つの所見は、HAQ-DIでも関連性が示された。limited型、抗セントロメア抗体が多いUKの調査では、EQ-5DのQOL値と上部消化管症状と関連性が示された(8)。この相違は、EQ-5D-5Lが臨床像の異なる全身性強皮症について評価可能であることを示すものである。

E. 結論

SSc 61例を対象に、QOLの評価としてEQ-5D-5LとHAQ-DIを1年後、2年後に再測定した。また初回臨床所見との関連性も検討した。HAQ-DIについては、初回と比較して、1年後、2年後に能力低下を示した。EQ-5D-5Lについては、1年後、2年後のQOLに変化はみられなかった。QOLと関連した臨床所

見は、EQ-5D-5Lでは、%VC、%DLco、HAQ-DIでは、%VC、%DLco、手指拘縮であった。3年間にわたる全身性強皮症のQOLと臨床所見の調査によって、全身性強皮症のQOL評価として、EQ-5D-5LおよびHAQ-DIの有用性が確認できた。

F. 文献

1. Azuma MK, Ikeda S. Investigation of evidence sources for health-related quality of life in cost-utility analysis of pharmaceuticals in Japan. *Value in Health Regional Issue*. 2014; 3C: 190-196.
2. 福田敬, 白岩健, 他. 医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン. *保健医療科学*. 2013; 62: 625-640.
3. 下妻晃二郎. 健康やQOLの改善を証明するにはどのような評価方法が求められるか?. *薬理と治療*. 2008; 36: 887-888.
4. 健康関連 QOL における日本語版健康効用値尺度の妥当性・反応性の検討. *作業療法*. 2010; 29: 763-772.
5. Brauer CA, Rosen AB, et al. Trends in the measurement of health utilities in published cost-utility analyses. *Value Health*. 2006; 9: 213-218.
6. 中部貴央. 効用, 質調整生存年(QALY)とは. *治療*. 2016; 98: 492-495.
7. Lopez-Bastida J et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with scleroderma in Europe. *Eur*

- J Health Econ. 2016; 17 Suppl 1: 109-117.
8. Strickland G, et al. Predictors of health-related quality of life and fatigue in systemic sclerosis: evaluation of the EuroQol-5D and FACIT-F assessment tools. *Clin Rheumatol*. 2012; 31: 1215-1222.
 9. Müller H, Rehberger P, Günther C, Schmitt J. Determinants of disability, quality of life and depression in dermatological patients with systemic scleroderma. *Br J Dermatol*. 2012, 166: 343-53.
 10. Kuwana M, et al. Evaluation of functional disability using the Health Assessment Questionnaire in Japanese patients with systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*. 2003; 30 : 1253–1258.
 11. Mugii N, et al. EuroQol-5-Dimension-5-Level(EQ-5D-5L) as availability of Health-related QOL for Japanese systemic sclerosis patients.
 12. Rehberger P, Müller H, Günther C, Schmitt J. Treatment satisfaction and health status in patients with systemic sclerosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012, 10: 905-12.
 13. Clements PJ, et al. Correlates of the disability index of the Health Assessment questionnaire A measure of functional impairment in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1999, 42 : 2372–80.
 14. Kkanna D, et al. ; Scleroderma Lung Study Group. Correlation of the degree of dyspnea with Health-Related Quality of Life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis. *Arthritis Rheum*. 2005, 52: 592-600.
 15. Merkel PA, et al.; Scleroderma Clinical Trials Consortium. Patterns and predictors of change in outcome measures in clinical trials in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2012, 64: 3420-29.
 16. Volkman ER, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol*. 2017, 69: 1451-1460.
 17. Shenoy PD, Bavaliya M, Sashidharan S, Nalianda K, Sreenath S. Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy: a single-centre, retrospective analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016, 18: 123. doi: 10.1186/s13075-016-1015-0.
 18. Kabunga P, Coghlan G. Endothelin receptor antagonism: role in the treatment of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma. *Drugs*. 2008, 68: 1635-45.
 19. Johnson SR, et al. Dual therapy in IPAH and SSc-PAHAQ-DI qualitative systematic review. *Respir Med*. 2012, 106: 730-9.
 20. Sang M P, et al. EuroQol and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter prospective study in hospice-palliative care units. *Support Care Cancer*.

2006, 14: 329–333.

21. Mahmood Y, et al. Comparison of SF-6D and EQ-5D Scores in Patients With Breast Cancer. *Iran Red Crescent Med J.* 2016, 18: e23556.

22. Montgomery W, et al. Alzheimer's disease severity and its association with patient and caregiver quality of life in Japan: results of a community-based survey. *BMC Geriatr.* 2018, doi: 10.1186/s12877-018-0831-2.

23. Rodgers H, et al. Robot Assisted Training for the Upper Limb after Stroke (RATULS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017, doi 10.1186/s13063-017-2083-4.

24. Kiebert GM, et al. Patients' health-related quality of life and utilities associated with different stages of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2001, 191: 87-93.

25. Saito S, et al. Extracorporeal Shock Wave Therapy for Digital Ulcers of Systemic Sclerosis: A Phase 2 Pilot Study. *Tohoku J Exp Med.* 2016, 238: 39-47.

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

表1 対象者のプロフィール

項目	
性別 (女/男)	51/10
罹病期間	9.0±6.1
分類 (diffuse/limited)	42/19
自己抗体 (Topo-1/RNAP/ACA/other)	27/11/6/17
MRSS	12.1±7.9
Capillaroscopy (normal/early/active/late)	4/11/37/9
間質性肺炎 (あり/なし)	37/24
肺高血圧症 (あり/なし)	3/58
皮膚潰瘍 (あり/なし)	16/45
手指拘縮 (あり/なし)	16/45
逆流性食道炎 (あり/なし)	41/20
偽イレウス (あり/なし)	3/58
腎クリーゼ (あり/なし)	3/58
%VC	94.0±23.6
%DLco	53.2±16.9
RVAP	25.1±6.7
PSL (あり/なし)	45/16

表2 2年後 QOL 評価と初年度臨床所見の関連性

臨床所見	n=61	EQ-5D-5L		HAQ-DI	
		Index score	p value		p value
平均スキンスコア (MRSS)	12.1	r=-0.10	ns	r=0.19	ns
disease duration	9.0	r=-0.20	ns	r=0.11	ns
病型 (diffuse/limited)	42/19	0.76/0.78	ns	0.70/0.72	ns
自己抗体 (Topo1/RNAP/ACA/other)	27/11/6/17	0.76/0.73/0.79 /0.79	ns	0.70/0.66/0.81/ 0.69	ns
爪郭部毛細血管 (normal/ early/active/late)	4/11/37/9	0.75/0.81/0.77 /0.73	ns	0.50/0.42/0.71/ 1.13	ns
間質性肺炎 (あり/なし)	37/24	0.75/0.80	ns	0.78/0.59	ns
%VC	n=56	r=0.30	<0.03	r=-0.39	<0.01
%DLco	n=55	r=0.37	<0.01	r=-0.32	<0.03
肺高血圧症 (あり/なし)	3/58	0.76/0.77	ns	0.88/0.69	ns
推定右心室圧	n=58	r=-0.22	ns	r=0.23	ns
皮膚潰瘍 (あり/なし)	16/45	0.70/0.74	ns	0.97/0.61	ns
手指拘縮 (あり/なし)	16/45	0.69/0.80	ns	1.10/0.56	<0.05
腎クリーゼ (あり/なし)	3/58	0.68/0.77	ns	0.83/0.70	ns
逆流性食道炎 (あり/なし)	41/20	0.74/0.82	ns	0.78/0.54	ns
偽イレウス (あり/なし)	3/58	0.74/0.77	ns	0.75/0.70	ns
PSL (あり/なし)	45/16	0.76/0.80	ns	0.77/0.52	ns
初回 EQ-5 d-5L	0.78	0.77	<0.0001	-0.65	<0.0001
初回 HAQ-DI	0.56	-0.69	<0.0001	0.84	<0.0001
1年後 EQ-5D-5L	0.77	0.80	<0.0001	-0.79	<0.0001
1年後 HAQ-DI	0.64	-0.75	<0.0001	0.84	<0.0001