

HAM 患者における Short Form-36 を用いた健康関連 QOL の評価

研究協力者 氏名 : 佐藤知雄
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
役職 : 准教授

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 難病治療研究センター
役職 : 講師

研究協力者 氏名 : 山内淳司
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
役職 : 講師

研究要旨

<研究目的>

HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy: HAM) は、脊髄の慢性炎症性疾患であり、下肢の運動障害や感覚障害、排尿・排便障害をきたす。現在、治療法は確立されておらず対症療法が主であるが、その QOL に対する影響は不明である。そのため HAM の健康関連 QOL (HRQoL) の情報が必要であるが、患者数が少ないため十分ではない。本研究では、日本の 500 人以上の HAM 患者から得られた Short Form-36 (SF-36) とそれに基づき算出される効用値 Short Form-6-dimension (SF-6D : 0~1 で表され 1 に近づくほど健康) のデータを用いて、HAM の症状が HRQoL に与える影響について調査した。

<研究方法>

HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」に登録され、SF-36 のデータがある 538 人を対象とした。SF-36 の下位尺度 8 項目 : 身体機能 (Physical Functioning: PF)、日常的役割機能 (身体) (Role Physical: RP)、体の痛み (Body Pain: BP)、全体的健康感 (General Health: GH)、活力 (Vitality: VT)、社会的生活機能 (Social Functioning: SF)、日常的役割機能 (精神) (Role Emotional: RE)、心の健康 (Mental Health: MH) を評価し、更に SF-36 から SF-6D を算出した。年齢や性別、治療経過、HAM の主症状 (歩行障害、下肢の痛みと痺れ、排尿障害、排便障害) に関する HAM ねっとデータを用いた。評価項目は以下の 2 つとした : ①HAM 患者の HRQoL (SF-36 および SF-6D)、②HAM の主症状が HRQoL に与える影響。SF-6D と国民標準値の比較は対応のない t 検定、SF-36 の下位尺度得点と国民標準値の比較は 1 標本 t 検定、HAM 主症状と SF-6D、SF-36 の関係は一般線形モデルにより解析した。有意水準は 5%とした。なお本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 2044 号) の承認を得て実施された。

<研究結果>

患者の属性は平均年齢 62 歳、平均罹患期間 16.5 年、74.7%が女性であった。納の運動障害重症度 (Osame Motor Disability Score: OMDS) の中央値は 5 であった。下肢の痛

み・痺れはそれぞれ 42.7%、67.1%に認めた。排尿障害は 92.1%に認め、排便障害は 77.9%に認めた。HAM 関連症状の重症度や症状を有する患者割合は、OMDS の悪化に伴い増加していた。HAM 患者における SF-6D スコアは 0.565 であり、同年代（60-69 歳）の日本人における SF-6D スコア（0.674）よりも有意に低かった（ $p<0.001$ ）。この差 0.109 は、臨床における最小重要差（Minimal Important Difference: MID）の 0.05-0.1 を上回っていた。SF-36 の下位尺度のうち、MH 以外はすべて国民標準値 50 より有意に低かった（ $p\leq 0.001$ ）。SF-6D と HAM 主症状との関連を、年齢と性別で調整した多変量解析により検討したところ、全ての症状が SF-6D スコアの低下と有意に関連しており、特に OMDS 0-4 の群と比較して OMDS 5,6,7-13 の群、下肢の痛みが無い群と比較して下肢の痛みが持続する群での影響が大きいことが判明した。SF-36 の下位尺度についても同様に検討したところ、OMDS 0-4 の群と比較して OMDS 5 以上で PF、RP、GH、SF の各項目が有意に低下していた。RE と MH は OMDS と関連していなかった。下肢の痛みや痺れは SF-36 の全ての下位尺度の低下と関連していた。排尿障害は PF、GH、VT、MH の低下と関連し、排便障害は PF の低下と関連していた。

<考察>

HAM 患者の HRQoL は一般集団よりも低く、特に SF-6D スコアの低下は MID と同程度の臨床的に意味のある低下と考えられた。多変量解析の結果からは、下肢の運動・感覚障害が HRQoL に大きく影響すると考えられたが、SF-36 の下位尺度には PF と BP を含むため、他の HAM 関連症状を過小評価する可能性があることに注意が必要である。したがって、HAM の全症状が HRQoL に大きな影響を与える可能性がある。また、下肢の持続する痛みや痺れは RP の低下と関連しており、歩行障害だけでなく感覚障害も HAM 患者の日常生活を制限することが示唆された。OMDS は MH に影響を与えなかったが、下肢の持続する痛みや痺れ、間欠導尿を必要とする排尿障害は MH、GH、VT の低下に有意に関連していた。以上から、身体的および精神的により良い HRQoL を維持するためには、感覚障害や排尿障害も含む症状を包括的にコントロールする必要があると考えられた。

A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy : HAM) は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type I: HTLV-1) の感染者の一部に発症する慢性進行性の痙性脊髄麻痺を特徴とする希少な免疫性神経疾患である。HAM 患者は主に歩行障害、膀胱直腸障害（頻尿、排尿困難、尿失禁、便秘など）、下肢の感覚障害（しびれ、痛み）を来し、進行すると車いすでの移動や尿道カテーテル、浣腸の使用を余儀なくされ QOL が非常に低下する。本疾患の治療には、進行を遅らせるために副腎皮質ステロイドホルモンの投与が最も広く行われているが、現在のところ根治的な治療法はなく、対症療法が管理の主軸と

なっている。この HAM の対症療法の改善を目指すには、HAM の各症状に対する QOL を適切に評価することが必要である。しかし、本疾患の希少性から情報は極めて限られているのが現状である。

QOL、特に健康関連 QOL (HRQoL) の評価には Short Form-36 (SF-36) や Euro-QOL 5-dimension (EQ-5D) が広く用いられている。SF-36 は、36 の質問を用いて身体的および精神的な健康状態を評価する指標で、EQ-5D は 5 つの質問から健康状態を評価可能な指標である。すでに、これらの指標を用いて、ブラジルや英国から HAM 患者の HRQoL が低下していることは報告されているが、SF-36 に基づき算出される効用値 Short Form 6-dimension (SF-6D : 0 から 1 ま

での数値で表し、死亡=0、完全な健康=1)に関する報告はない。また、いずれの報告もサンプル数が少なく、単変量解析の報告にとどまっており、多変量解析の報告はない。そこで本研究では、HAMに関連する症状が HRQoL に及ぼす影響を明らかにするために、HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」を活用し、日本国内の 500 名以上の HAM 患者から得られた SF-36 および SF-6D データを解析した。

B. 研究方法

データソースと分析対象集団

本研究では、我々が運営している HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」(UMIN000028400)に 2012 年 4 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに登録した 558 人の患者のうち、SF-36 のデータがある 538 人を対象とした。「HAM ねっと」では、研修を受けた看護師やコーディネーターが、年 1 回電話インタビューを行い、各患者の基本情報、HAM 関連症状や服薬の状況などのデータを収集しているが、本研究ではその初回登録時のデータを使用した。

健康関連 QoL の評価

対象者が回答した SF-36v2 (日本版)は身体機能 (Physical Functioning: PF)、日常的役割機能 (身体) (Role Physical: RP)、体の痛み (Body Pain: BP)、全体的健康感 (General Health: GH)、活力 (Vitality: VT)、社会的生活機能 (Social Functioning: SF)、日常的役割機能 (精神) (Role Emotional: RE)、心の健康 (Mental Health: MH) という 8 つの下位尺度からなる 36 問で構成されている。SF-36 の下位尺度は、国内標準値に基づいて平均値 50、標準偏差 (SD) 10 で標準化されている。スコアが高いほど HRQoL が良好、50 未満であれば、日本の一般人口に比べて HRQoL が悪いことを意味する。SF-36 から推定される効用値 SF-6D も解析に用いた。

SF-6D は 0 から 1 までの数値で表され、値が高いほど HRQoL が良好であることを示す。

「HAM ねっと」より抽出された変数

本研究では SF-36、SF-6D 以外に年齢、性別、HAM の主要症状である歩行障害、下肢の感覚障害 (痛みやしびれ)、排尿障害、便秘に関するデータを HAM ねっとの登録時データから抽出して用いた。歩行障害は、HAM に特化した尺度である Osame Motor Disability Score (OMDS) を用いて評価した。OMDS は 0~13 の範囲で、値が高いほど歩行障害が強いことを示す (表 1)。OMDS と HRQoL の関係性を評価するために、OMDS を 4 段階 (すなわち、0~4、5、6、7~13) に分類した。

- OMDS 0-4 : 歩行補助具なしで歩行可能
- OMDS 5 : 片側支持で 10m 以上歩行可能
- OMDS 6 : 両側支持で 10m 以上歩行可能
- OMDS 7-13 : 両側支持で 10m 歩行不能 (全く歩けない患者を含む)

下肢の痛み・しびれは、ない・時々ある・常にあるのいずれか、排尿機能障害は、HAM-bradder dysfunction severity grade (HAM-BDSG) を用いて評価された。HAM-BDSG は、間欠導尿の有無、下部尿路症状や薬剤の有無により、4 つのグレード (Grade 0~III) で構成されている。

- Grade 0 (HAM-BDSG 0) : 下部尿路症状なし、下部尿路症状に対する薬剤も服用せず

- Grade I (HAM-BDSGI) : 間欠導尿なし、下部尿路症状あり、又は下部尿路症状に対する薬剤を服用中

- Grade II (HAM-BDSG II) : 間欠導尿を実施中

- Grade III (HAM-BDSGIII) : 尿道留置カテーテルを使用中

便秘の有無、下剤使用の有無、浣腸・排便の必要性の有無、副腎皮質ステロイドの使用に関するデータも抽出された。抽出されたデータのうち、8人（1.5%）のHAM-BDSG データのみが欠損していたため、これらの患者はHAM-BDSG 解析から除外された。

評価項目

評価項目は①HAM 患者の HRQoL (SF-36 および SF-6D)、②HAM の主症状が HRQoL に与える影響とした。

統計解析

患者特性について、連続変数は平均値と標準偏差（SD）または中央値と四分位範囲で、カテゴリ変数は度数で報告した。HAM 患者の SF-6D と国民標準値との比較には対応のない t 検定を用いた。その際、本研究の対象 HAM 患者の平均年齢が 62.0 歳であったことから、我々のコホート全体の SF-6D スコアを一般集団の 60-69 歳の年齢区分のスコア（平均 [SD] スコア：0.674 [0.128], n=199）と比較した。SF-36 の下位尺度スコアと国民標準値との比較には 1 標本 t 検定を使用した。HAM の症状と SF-6D スコア・SF-36 下位尺度スコアとの関連は一般線形モデルを用いて推定した。多変量解析のため以下に示す共変量を用いた：年齢（39 歳以下、40～49 歳、50～59 歳、60～69 歳、70 歳以上）、性別（男性・女性）、OMDS（0～4、5、6、7～13）、下肢痛（ない、時々ある、常にある）、下肢しびれ（ない、時々ある、常にある）、HAM-BDSG（Grade 0、1、2、3）、便秘（ない、あり [下剤不使用または使用]、あり [排便・浣腸が必要]）。すべてカテゴリ変数として扱った。統計解析ソフトウェアは、IBM SPSS Statistics version 25 を用いた。有意水準は 5%とした。

（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。

C. 研究結果

分析対象 HAM 患者の属性・特徴

分析対象 HAM 患者全症例（n = 538）とそれを OMDS のカテゴリー別にまとめた属性・特徴を表 2 に示す。平均年齢は 62.0 歳、罹病期間は 16.5 年であった。分析対象 HAM 患者のうち、74.7%が女性であった。OMDS のグレードの中央値は 5（四分位範囲 4-6）で、OMDS 0-4 から OMDS 7-13 まで幅広く分布していた。下肢の痛みの有病率は 42.7%（時々ある：20.6%、常にある：22.1%）、下肢のしびれは 67.1%（時々ある：19.7%、常にある：47.4%）であった。排尿障害については、「下部尿路症状あり」および/または「薬物治療あり」の HAM-BDSG grade I が 65.5%にみられた。間欠的導尿が必要な HAM-BDSG grade II は 23.6%、尿道留置カテーテルが必要な HAM-BDSG grade III は 3.0%であった。分析対象者のうち、77.9%に便秘があり、9.3%に排便や浣腸が必要であった。これら HAM に関連した症状の頻度と重症度は、OMDS の悪化に伴い増加した。

SF-6D スコアと SF-36 下位尺度スコア

分析対象 HAM 患者における SF-6D スコアと SF-36 下位尺度スコアを図 2 に示す。今回の分析対象集団の SF-6D スコア（平均値 0.565）は、同年代の日本人集団の標準値（60～69 歳：0.674）よりも有意に低かった（ $p < 0.001$ ）。SF-36 下位尺度スコアは、MH（平均値 49.8； $p = 0.715$ ）を除き、国の標準である 50 より有意に低かった（ $p \leq 0.001$ ）。身体健康に関連する下位尺度（すなわち、PF、RP、BP、GH）は、心の健康に関連する下位尺度（すなわち、VT、SF、RE、MH）よりも低い傾向にあったが、PF スコアが最も低かった（平均値 18.9）。

HAM の症状が SF-6D スコアに与える影響

SF-6D スコアと各 HAM 関連症状との関係性を分析した。すべての症状において、SF-6D スコアは重症化するほど低下した（図 3）。次に、対象 HAM 患者には複数の症状が存在するため、年齢と性別を調整した多変量モデルを用いて、各症状が SF-6D スコアに与える影響を推定した（表 3）。その結果、すべての症状が SF-6D スコアの低下と有意に関連していた。OMDS の低下（OMDS0-4 を参照カテゴリーとした場合の回帰係数 OMDS 5 : -0.050、OMDS 6 : -0.057、OMDS 7-13 : -0.060; すべて $p < 0.001$ ）および「常にある」下肢の痛み（下肢の痛みなしを参照カテゴリーとした場合の回帰係数 -0.061; $p < 0.001$ ）は、他の症状に比べ大きな影響があった。

HAM の症状が SF-36 下位尺度スコアに与える影響

SF-6D と同様に、SF-36 下位尺度スコアは症状の悪化に伴い低下した（図 4）。しかし、その傾向は、身体的健康要素よりも精神的健康要素で弱かった。次に、多変量解析を用いて、症状が SF-36 下位尺度スコアに与える影響を推定した（表 4）。OMDS 0～4 と比較して、OMDS 5 以上は、PF、RP、GH、SF のスコアの低下と有意に関連していた。BP と VT のスコアは、OMDS 7-13 のみ有意に低下した。一方、RE と MH は OMDS との関連はなかった。「時々ある」下肢の痛みは、BP と VT のスコアの低下と有意に関連していた。さらに、「常にある」下肢の痛みは、PF、RP、BP、VT、RE、MH のスコアの低下と関連した。「時々ある」しびれは GH スコアの低下としか関連しなかったが、「常にある」しびれは RP、GH、VT、SF、MH スコアの低下と関連した。下肢の感覚障害（痛みとしびれ）は、すべての下位尺度と関連した。HAM-BDSG grade I は、PF と VT のスコアの低下と関連していた。

さらに、HAM-BDSG grade II は、PF、GH、VT、MH のスコアの低下と関連した。便秘は PF スコアの低下とのみ関連した。

D. 考案

本研究では、平均罹病期間 16.5 年の日本人 HAM 患者における HRQoL を評価した。患者の多くは、歩行機能障害だけでなく感覚障害、排尿障害、便秘を有しており、一般集団と比べて HRQoL (SF-6D スコアおよび SF-36 下位尺度スコア) が悪化していた。また、多変量解析により、歩行障害だけでなく、HAM の他の症状も HRQoL の低下と有意に関連していることが示された。

本研究で同年代の一般集団の SF-6D スコア (0.674) に比べて HAM 患者の SF-6D スコア (0.565) は有意に低下していた。この結果は同じ HRQoL の効用値である EQ-5D スコアを用いたブラジルや英国の研究結果と一致していた。また、その低下の程度 (0.109) は、臨床における最小重要差 (Minimally Important Difference ; MID) である 0.05～0.1 と同程度で臨床的に意味のある低下と考えられた。さらに、多変量解析では、解析したすべての症状が SF-6D スコアの低下と有意に関連していた。特に OMDS 5 以上 (vs OMDS 0-4)、持続する下肢の痛み (vs 痛みなし) の回帰係数は著しく大きく、MID を満たしており、下肢の運動・感覚機能障害の管理が HRQoL に強い影響を与えることが示された。しかし、本研究の結果を解釈する際には注意が必要である。SF-36 は、歩行機能 (PF) と痛み (BP) を直接反映する質問で構成されているが、その他の HAM 関連症状に焦点を当てた質問はない。したがって、SF-36 は、PF や BP と比較して、下肢のしびれ、排尿障害、便秘が HRQoL に及ぼす影響を間接的に評価しており、その影響を過小評価する可能性がある。したがって、HAM の主要な症状が

すべて HRQoL に大きく影響することを認識することが重要である。

本研究では、MH スコア以外の SF-36 下位尺度スコアが全国平均を下回り、精神的健康よりも身体的健康に関する下位尺度が低かった。PF はすべての下位尺度の中で最悪であった。これらの結果は、ブラジルの研究結果と一致し、身体的健康の低さが HAM の特徴であることが示唆された。OMDS と下位尺度スコアとの関連については、PF は主に移動能力を反映するため、当然ながら OMDS と強い相関があった。さらに、OMDS 5 以上は RP、GH、SF スコアの低下と有意に関連していたが、OMDS 5、6、7-13 間で回帰係数の差は比較的小さく、OMDS 0-4 と 5 間では差が大きいことを明らかにした。したがって、歩行機能を維持し OMDS 5 に達しないようにすることは HRQoL を悪化させないために重要であり、HAM 患者の治療目標になり得ると考えられる。一般的に HAM による歩行機能障害は緩徐に進行し、OMDS 5 に到達するまでに平均 5~10 年を要すると言われている。しかし、脊髄炎症の活動性が高い患者の中には、より早く悪化し、発症後 2 年以内に OMDS 5 以上になる例もある。治療のタイミングを逃さないためには、早期の診断が重要と考えられる。HAM には根本的な治療法はないが、ステロイド治療が歩行機能の維持に有効であることを示唆するエビデンスがある。また、HAM の国際ガイドラインでは、疾患の進行度に応じてステロイドの使用を推奨している。HAM の治療には、早期診断、進行の評価、適切なタイミングでの治療開始が不可欠である。

さらに、感覚障害と排尿障害が HAM 患者の HRQoL に影響を与えることを見出した。まず、持続的な下肢の痛みやしびれは RP スコアの低下と関連しており、HAM 患者では歩行障害だけでなく感覚障害も日常

生活を阻害することが示された。次に、OMDS は MH に大きな影響を及ぼさなかったが、持続的な下肢痛としびれ、および間欠導尿あり (HAM-BDSG II) は、MH スコアの低下と有意に関連することが示された。これらの結果は、HAM と同じような症状を起こす免疫性神経疾患である多発性硬化症や視神経脊髄炎患者を対象とした最近の HRQoL 研究において報告されたものと一致する。彼らは、歩行障害ではなく、しびれを含む慢性疼痛がうつ病や精神的健康の満足度と関連することを報告している。さらに、下肢痛、しびれ、排尿障害も GH、VT スコアの低下と関連した。間欠導尿は、分析したすべての症状の中で GH と VT に最も大きな影響を与えた。根治的子宮摘出術後に神経因性膀胱を発症した患者を対象とした HRQoL 研究では、間欠導尿以外の臨床背景が類似しているにもかかわらず、GH、VT、MH スコアは、自然排尿の患者よりも間欠導尿の患者で低かった。本研究で観察された排尿障害による GH、VT、MH への悪影響は、この報告によって支持される。以上より、HAM 患者における感覚障害と排尿障害は、心身ともに HRQoL の向上を維持するために慎重に管理する必要がある。

本研究では、膀胱直腸障害の中で最も重症であるにもかかわらず、尿道留置カテーテルの使用や摘便・浣腸が SF-36 下位尺度スコアと関連しなかった。その理由は不明であるが、「レスポンスシフト」が原因のひとつと考えられる。「レスポンスシフト」とは、健康状態が悪化した人に起こる心理的なプロセスで、新しい状況に適応するために内部の基準や価値観が変化することである。HAM 患者における HRQoL の経時的変化を理解するためには、縦断的研究が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、HRQoL は、学歴、雇用形態、併存症な

ど、今回の解析に含まれないいくつかの要因によって影響を受けることが知られている。さらに、HAM は腰痛や痙性など他の多くの症状を引き起こすため、症状の重症度や潜在的交絡因子を完全に調整することはできなかった。第二に、回帰係数は関連性を示すだけであり、必ずしも症状の影響を意味するものではない可能性がある。第三に、すべての症状は電話の聞き取り調査によって収集された情報を使って評価された。電話の聞き取り調査は、信頼できる情報を収集するために、訓練を受けた看護師とコーディネーターによって一律に行われたが、これらの評価の精度は、対面診察よりも低い可能性がある。また、下肢の痛み・しびれ、下部尿路症状、便秘などは一般人でもよく見られる症状であるため、これらの症状が HAM によるものと断定することはできなかった。最後に、日本人患者のみを対象としたため、他の集団への一般化には限界がある可能性がある。

E. 結論

HAM 患者の HRQoL は一般集団よりも低く、歩行障害、感覚障害、排尿障害など様々な症状と関連していることが明らかとなった。したがって、これらの患者でより良い HRQoL を達成するためには包括的なモニタリングと管理を行う必要があると考えられる。

F. 総括報告書

1. 論文発表

Kimura M, Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Horibe E, Watanabe T, Coler-Reilly ALG, Nagasaka M, Akasu Y, Kaburagi K, Kikuchi T, Shibata S, Matsumoto H, Koseki A, Inoue S, Takata A, Yamano Y. Health-related quality of life evaluation using the Short Form-36 in patients with human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy. **Front. Med**, 9,879379, 2022.

2. 学会発表

該当なし

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