介入の効果判定のための筋ジストロフィーＱＯＬ評価尺度 MDQoL-60 の開発

川井充 1,2)　小野美千代 1)　谷田部可奈 1)　大矢寧 2)　斉藤利雄 3)　杉山浩志 4)※　吉田誠 5)　本吉慶史 5)　野崎雅之 6)※※　大澤真木子 7)　高澤みゆき 7)　猪子香代 7)

１）国立病院機構東埼玉病院　２）国立精神・神経センター武蔵病院　３）国立病院機構刀根山病院　４）国立病院機構箱根病院　５）国立病院機構下志津病院　６）国立病院機構新潟病院　７）東京女子医科大学小児科　※現　国立病院機構甲府病院　※※現　国立病院機構神奈川病院

近年筋ジストロフィーに対してステロイド[1)]、クレアチン[2)]、β刺激薬[3)]などにより筋障害の改善や進行抑制が試みられるようになってきた。呼吸管理によりデュシェンヌ型筋ジストロフィーの寿命は 10 年延長し[4)]、現在心不全の薬物治療の臨床試験が実施されている[5)]。遺伝子治療の研究も活発に行われ、近い将来臨床応用も可能になることが期待される。

一方、科学的手法を用いて臨床研究が行われるようになり、治療の効果判定も寿命や筋力などの他覚的評価に加えて、患者本人の主観的ＱＯＬ評価をあわせ用いることが一般的になりつつある。ＱＯＬ評価尺度には、SF36[6)]や EUROQOL[7)]などのように疾患の種類を越えて比較可能な一般的（疾患非特異的）尺度とパーキンソン病の PDP39[8)]、筋萎縮性側索硬化症の ALSAQ-40[9)]多発性硬化症の MSQOL-54[10)]ように特定の疾患で特異的に障害される内容をいくつもの因子に分けて評価する疾患特異的尺度の２種類があり、両者を組み合わせて評価することが多い。筋ジストロフィーに対しては、これまで国立療養所鈴鹿病院で開発された 30 項目の質問で構成されるＱＯＬ評価尺度[11)]があるが、ＡＤＬに関する項目が含まれないなどこの目的に利用しにくいのが難点である。今後の治療研究のための基盤整備として適切なＱＯＬ評価尺度を開発することが求められている。ＱＯＬ評価尺度が開発されれば、治療のみならず、パラメディカルスタッフや福祉関係者によるＱＯＬ改善の取り組みの成果の評価も同様に定量的に行うことが可能となる。

我々は筋ジストロフィーおよび関連疾患の治療等の介入の効果を判定するための疾患特異的な質問紙法による主観的ＱＯＬ評価尺度を開発することを目的として３年間の多施設共同研究を行い、最終的に筋ジストロフィー関連疾患のＱＯＬを構成する 11 領域 60 項目の質問で多面的に評価できる評価尺度 MDQoL60 を開発した。このＱＯＬ評価尺度の対象疾患はさまざまな病型の筋ジストロフィーであり、性別、療養形態（在宅、入院）を問わず、歩行可能な段階から車椅子使用、臥床に至るまでの様々な障害段階患者に対して適用可能である。また、質問紙にある調査項目に対して患者が自己記入により回答できる形式であり、文章は 12 歳以上の患者が理解し回答できる程度のものである。本論文は MDQoL60 の開発の過程まで段階を追って提示することを目的とする。

一次調査のための質問 150 項目の生成と質問票作成

１筋ジストロフィー患者のＱＯＬを規定する要因の調査

筋ジストロフィーの医療と医療、生活指導、療養相談、心理療法に従事している医師、児童指導員、心理療法士からなる専門家集団に対して、筋ジストロフィー患者のＱＯＬを規定すると考えられる要因についてアンケート調査を行った。その結果、表１にあげる 15 領域があげられた。

２候補となる質問項目の蒐集

同じ専門家集団に対して、上記 15 領域を念頭におきながら候補質問項目を募集したところ、409 項目がよせられた。これら候補質問項目の中には、入院療養を前提としたもの、男性患者を前提としたもの、特定の障害段階を前提としたもの、質問の内容のわかりにくいものなどが含まれていた。また重複する内容のものも存在した。なおこの 409 項目の中には鈴鹿病院のＱＯＬ評価尺度にある 30 質問項目が含まれていた。

３一次調査のための質問項目の選択

すべての候補調査項目を

１）中学生以上の人であれば理解できること

２）意味が明確でいろいろな意味に解釈できないこと

３）すべての病型、障害程度、性、療養形態（在宅、入院）の患者に理解でき、意味がある調査項目であること

４）主観的ＱＯＬに関する調査項目であること

５）倫理的に問題がないこと

の５つの観点からチェックし、問題のあるものを除いた上、さらに内容が重複するものを除外して、一次調査のために用いる調査項目 150 を選定した。自己イメージの劣化に関する質問、生き甲斐に関する質問、将来の展望に関する質問の中には重要であるが患者を精神的に傷つける恐れのある質問も含まれていた。鈴鹿病院のＱＯＬ調査表に含まれる「生まれてきてよかったと思いますか？」などがこれにあたる。これらの質問が適当であるかどうかは議論のあるところであったが、その判断は一次調査において患者自身に判断してもらうことになった。

表１　要因別質問項目数　総数 409

筋ジストロフィーの医療と福祉にかかわる専門家より蒐集

1 運動機能低下によるＡＤＬの障害	61	8 生き甲斐、趣味、余暇活動の問題	19
2 疼痛、呼吸困難などの身体的苦痛	28	9 将来に対する展望	16
3 不安感、気分、情緒、情動の異常	47	10 医療、福祉に対する満足	34
4 自己イメージの低下	25	11 生活環境	20
5 人間関係の問題	33	12 食事、排泄、睡眠の支障	35
6 社会生活の問題	25	13 異性、恋人、性	8
7 家庭生活の問題	25	14 整容、みだしなみ	22
		15 分類不能	30

４一次調査の調査用紙作成

一次調査に用いる調査票の作成にあたっては以下の点に注意をはらった。

１）答えが「はい」「いいえ」の一方を選ぶ形式の質問では一方の答えを期待する印象を与えるので、文章の語尾が反対になるような組み合わせを作り、両極端を１および５として１から５の数字を選択するように工夫した。

例　　洗顔や歯磨きが一人でできないので困って

（いる・・・・・・いない）。

１　２　３　４　５

のように、アンダーラインの部分を５段階に分け、自分はどのあたりに位置するかを尋ねるという形式とした。

２）同じ領域の質問が連続すると、場合によって患者に心理的なダメージを与える可能性がある。また前に質問に後の質問の回答が影響される可能性もある。一次調査の質問項目が150項目で数が多いこともあって、疲労の影響で終わりの方の質問の回答率が低下することも予想された。これらの点を考慮して、同じ領域の質問が連続して現れず、いろいろな領域の質問が不規則な順序で現れるような配慮を加えた。

３）それぞれの項目に対して、ＱＯＬ評価尺度に含めることが適当でないと判断した場合はチェックを入れることができるような欄を用意した。

４）できるだけ全ての項目に回答して欲しいが、どうしても答えられない項目は未記入でもかまわないことを明示した。

５）回答は無記名で行うようにしたが、年齢、性別、病型、障害度、呼吸器使用の有無、心筋障害の治療の有無、療養形態（在宅、入院）に関する情報については記載を求めた。

さらに最後にこのようにしてできあがった調査票を若干名の筋ジストロフィー患者に見てもらい、わかりにくい質問、心を傷つけるような質問が含まれているかどうか尋ね、多少の修正を加えた。

５説明文書作成と倫理委員会承認

患者に対する説明に用いる文書を作成した。また研究統括施設である国立精神・神経センター の武蔵地区倫理委員会の承認を得た。

一次調査の実施

調査への協力を依頼し、協力を表明した患者だけに調査票を手渡したので、正確な回答率は不明であるが100%に近いものであったと考える。

質問票の記入は匿名で、回収は回答者がわからないようにして行った。在宅患者の場合は「筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究班」事務局を宛先として印刷した封筒に差出人の住所氏名を記入せずに投函するようにした。

一次調査の結果の分析

１一次調査対象患者のプロフィール

総回答数 222。性別：男 152、女 69、不明 1。

療養形態：在宅 105、入院 114、不明 3。

車椅子使用状態：未使用 53、手動 76、電動 86、不明 7。

人工呼吸器使用状態：未使用 134、夜だけ 21、昼もときどき 15、いつも 35。気管切開陽圧人工呼吸 27、非侵襲的人工呼吸 51。

心臓の薬：使用 79、未使用 125。

病型、年齢、障害度：図１，２，３。

２項目の削減

5%以上の患者が不適当と回答した項目と回答の中央値が５および１の項目を質問項目リストから削除したところ、125 の項目が残った。

３因子分析

統計パッケージ SYSTAT を用いて反復主軸法により因子分析を行った。因子数の設定法は因子の解釈により、最終的に因子数は 11 とした。回転はバリマックス回転を選択した。

４因子の解釈

11 の因子はそれぞれ「１心理的安定」、「２ＡＤＬ」、「３環境」、「４希望」、「５活動」、「６健康感」、「７人間関係」、「８家族」、「９性」、「１０呼吸と

咽頭機能」、「１１排便」と解釈した。「３環境」の中には居住環境、医療環境、生活環境が入り交じっており、便宜上３つに亜分類した。

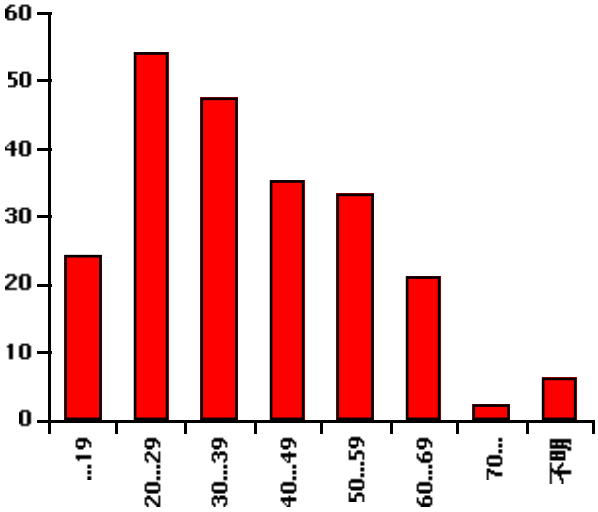

図１年齢内訳　縦軸は人数、横軸は年齢階層（歳）

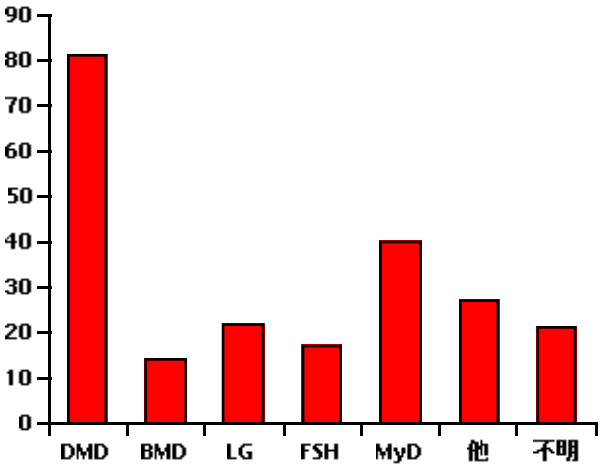

図２病型内訳　縦軸は人数、横軸は病型
DMD: デュシェンヌ型、BMD: ベッカー型、LG: 肢帯型、FSH: 顔面肩甲上腕型、MyD: 筋強直性

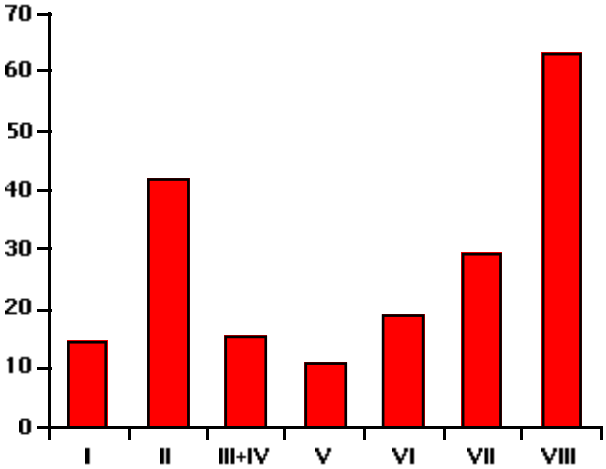

図３障害度内訳　縦軸は人数、横軸は障害度

質問項目の選択と信頼性の検討

１質問項目の選択

因子負荷 0.3 以上、同等の負荷の第２因子が存在しない変数（質問項目）を選択し、さらに類似の質問を除外し、各因子に適当な数の質問が分配され全体の質問数が 60 になるように調整した。

２最終 60 項目に対する因子分析

最終 60 項目に対して（３）- 3 と同じ方法で再度因子分析を実施した。初回の因子分析と全く同じ内容の 11 因子が抽出され、各質問項目の因子負荷も初回とほぼ同じであった。「排便のコントロールがうまくいっていないと感じる／感じない」のみが 0.3 を下回ったが、この項目を「１１排便」に分類することには何ら問題ないと考えた。

３信頼性の検討

すべての因子についてクロンバックαを計算した。最低は「９性」の 0.643 であり、それ以外は 0.7 以上であった。結果を表２に示す。

質問紙の作成

最終成果物として、このＱＯＬ尺度を用いて患者のＱＯＬを測定する時に用いる質問紙を作成した。同じ領域の質問が続き、後の質問の答えが前の質問に影響されることを防ぐ目的で、60 項目の質問はランダムに配列するようにした。また全ての質問に答えるように要請し、質問が自分に当てはまらないときは５に○をつけるように指示することにした。

筋ジストロフィーのＱＯＬ評価指標としては、国立療養所鈴鹿病院で高井、野尻らが作成し 1993 年に報告した調査表が知られている[11]。１病気への態度、２医療・看護への満足度、３過去・現在・将来の評価、４心理的安定、５家族・社会・交友　６生活の張り・活力・目標施行の６領域についてそれぞれ５項目の質問をもうけ、「はい」「いいえ」のどちらかで答えるようになっている。主としてＱＯＬの心理社会的側面の評価で治療の効果が第一に反映されるＡＤＬ評価項目が含まれていない。また妥当性と信頼性の検討は行われていない。我々は鈴鹿病院のＱＯＬ調査表の限界を認識し、広く臨床試験の効果判定に利用可能な、多面的ＱＯＬ評価尺度を開発することを目標とした。

本研究で行ったＱＯＬ評価尺度の開発は現在行われている質問項目の蒐集、質問項目の削減、妥当性の検討という一般的方法にしたがったものである[12]。質問項目は専門家のパネルで 409 項目を蒐集し、その削減はまずパネルで検討して 150 項目までしぼり、さらに患者集団の協力を得て実施した一次調査によって統計学的に最終的な 11 領域 60 項目に簡素化した。信頼性の検討は領域ごとのクロンバックα値を計算するとによって行い、おおむね良好な結果が得られた。今後本評価尺度の

表2 質問項目の選択と検討

		因子負荷 初回	再計算
1心理的安定 α=0.832			
23	気分が落ち込むことが（ある・・・・・・・ない）	0.793	0.771
33	ささいなことが気になることが（ある・・・・・・・ない）	0.64	0.615
13	不安を感じて（いる・・・・・・いない）	0.631	0.627
24	人から見られることが気になることが（ある・・・・・・・ない）	0.468	0.52
49	自分のつらさを周囲にわかってもらえてないと思うことが（ある・・・・・・・ない）	0.445	0.424
73	意欲がないことが（ある・・・・・・・・ない）	0.442	0.461
83	孤独な気持ちになることが（ある・・・・・・・ない）	0.434	0.465
3	イライラしたり、腹を立てたりすることが（ある・・・・・・・ない）	0.425	0.457
2A=L α=0.910			
81	洗面をすることが大変で（ある・・・・・・・ない）	0.809	0.831
91	歯磨きをすることが大変で（ある・・・・・・・ない）	0.808	0.812
5	食事を食べるのに不自由（である・・・・ではない）	0.773	0.766
11	衣服や日用品の整理が一人でできないので困って（いる・・・・・・いない）	0.747	0.739
25	排尿や排便に不自由（である・・・・ではない）	0.701	0.685
82	痒いところがかけないので困ることが（ある・・・・・・・ない）	0.619	0.609
61	字を書くのに不自由を感じて（いる・・・・・・いない）	0.538	0.559
75	寝返りができずつらいと感じて（いる・・・・・・いない）	0.487	0.481
3環境 α=0.820			
3-1居住環境			
20	現在の居住環境は快適（ではない・・・・である）	0.699	0.655
40	自分で自由に使えるスペースが（ない・・・・・・・・ある）	0.496	0.476
10	自分の生活環境はプライバシーが保てないので不満に思って（いる・・・・・・いない）	0.458	0.407
3-2医療環境			
39	自分が受けている医療について不満が（ある・・・・・・・ない）	0.56	0.567
89	医師を信頼（できる・・・・できない）	0.517	0.546
19	自分の状態は医師や看護師によくわかってもらって（いない・・・・・・・いる）	0.488	0.579
3-3生活環境			
100	食事が（おいしくない・おいしい）	0.527	0.442
35	入浴は気持ちよく（できない・・・・できる）	0.491	0.436
28	好きなことに時間が使えないと感じて（いる・・・・・・いない）	0.385	0.396
4希望 α=0.833			
147	将来の希望について（考えない・・・・考える）	0.776	0.728
18	人生の目標が（ない・・・・・・・・ある）	0.691	0.717
98	これから先、何か良いことがあると（思わない・・・・・思う）	0.684	0.744
108	将来の困難を乗り越えることができると（思わない・・・・・思う）	0.604	0.665
8	日々の生活に「はりあい」が（ない・・・・・・・・ある）	0.451	0.469
149	死んでしまいたいと思うことが（ある・・・・・・・ない）	0.345	0.376
141	もっとよい治療法がみつかると（思わない・・・・・思う）	0.312	0.348
5活動 α=0.800			
105	屋外の移動に不自由を感じて（いる・・・・・・いない）	0.712	0.74
68	趣味、余暇活動が病気のために支障をきたしていると感じて（いる・・・・・・いない）	0.585	0.597
21	外出に不自由を感じて（いる・・・・・・いない）	0.575	0.618
70	やりたいことはあるができる環境がないと感じて（いる・・・・・・いない）	0.529	0.537
112	病気のことで仕事や勉強ができないと感じて（いる・・・・・・いない）	0.491	0.511
6健康感 α=0.704			
45	気持ちよく（眠れない・・・・眠れる）	0.756	0.747
80	熟睡（できない・・・・できる）	0.702	0.679
2	体のどこかに痛みやしびれが（ある・・・・・・・・ない）	0.536	0.308
7人間関係 α=0.727			
64	人から頼りにされていると（思わない・・・・・思う）	0.6	0.607
14	人から好かれていないと（思う・・・・・思わない）	0.586	0.538
36	相談できる人がいないと感じて（いる・・・・・・いない）	0.57	0.529
44	自分は人の役に立ってないと思うことが（ある・・・・・・・ない）	0.566	0.587
46	手助けしてくれる人がいないと感じて（いる・・・・・・いない）	0.486	0.411
8家族 α=0.771			
17	家族は協力的でないと感じて（いる・・・・・・いない）	0.533	0.602
107	家族に悩みを相談することが（できない・・・・できる）	0.506	0.586
67	家族は自分の意志を尊重して（くれない・・・・くれる）	0.495	0.545
7	家族とは気持ちが通じ合わないと思うことが（ある・・・・・・・ない）	0.493	0.519
87	家族といると心が（安まらない・・・安まる）	0.483	0.514
9性 α=0.643			
124	性のことでイライラすることが（ある・・・・・・・ない）	0.674	0.666
132	異性のことで悩むことが（ある・・・・・・・ない）	0.617	0.61
145	病気が異性との交際に影響を及ぼしていると（思う・・・・・思わない）	0.467	0.456
10呼吸と咽頭機能 α=0.783			
22	たんがからんで苦しいことが（ある・・・・・・・ない）	0.659	0.647
72	むせてつらいことが（ある・・・・・・・ない）	0.585	0.647
12	息が苦しいことが（ある・・・・・・・ない）	0.525	0.56
31	声が出にくい、発音しにくいなどで困って（いる・・・・・・いない）	0.499	0.559
41	食べ物がのみこみにくいので困って（いる・・・・・・いない）	0.455	0.513
11排便 α=0.745			
62	便秘でつらいことが（ある・・・・・・・ない）	0.462	0.326
111	排便のコントロールがうまくいっていないと感じて（いる・・・・・・いない）	0.398	0.294

信頼性と妥当性を検証するために、患者を対象とした二次調査を実施する予定である。現在、2度の近接した調査で結果の再現性がみられるかを検討することによって更に信頼性を高め、他の一般的ＱＯＬ尺度（SF36やEuroQolなど）の測定結果との相関を調べることで妥当性を検討する研究を計画中である[12)]。

今後この評価尺度を実施することが想定されている患者は、12歳以上のあらゆる病型、あらゆる障害段階、あらゆる療養形態の患者である。一次調査に協力した患者集団の病型の内訳は、現実に筋ジストロフィー専門病院で診療している患者の各病型の比率とほぼ一致している。男性が女性に比して多いが、これはデュシェンヌ型が多数を占めることの当然の帰結である。12歳以上のデュシェンヌ型はほとんどが歩行不能であり、歩行可能な患者の割合が半分以下であることも現実の患者集団の割合と大きくかけはなれていない。つまり、MDQoL60の開発に用いられた患者集団のプロフィールは、実際にこの評価尺度が用いられる対象となる患者集団の内容とほぼ一致しており、目的に合致した適切な患者のサンプリングが行われたと考えられる。しかしこの評価尺度も目的に合わせて使用することが必要である。たとえば、歩行可能な患者を対象とする臨床試験では起居動作、平地や階段の歩行能力などに関連する質問項目が多く含まれることが望ましい。この評価尺度は開発の目的から汎用性をめざしたために、対象患者の半数以上が歩行不能な患者であり、最終的に残った調査項目にはこれらの項目は含まれなかった。目的によっては別の評価尺度を開発する必要があるかもしれない。

当初、我々は筋ジストロフィーのＱＯＬを規定する領域として表1の15領域をあげ、これを念頭に質問項目を蒐集した。最終的にこれらの領域が因子として抽出されてくることを期待して作業を進めた。実際には１ 運動機能低下によるＡＤＬの障害、２ 疼痛、呼吸困難などの身体的苦痛、５ 人間関係の問題、７ 家庭生活の問題、９将来に対する展望、13異性、恋人、性 はそれぞれ最終的な評価尺度の領域における、「２ＡＤＬ」、「１心理的安定」、「７人間関係」、「８家族」、「４希望」、「９性」に対応していた。一方因子分析を実施して判明したことは、「現在の居住環境は快適」などの居住環境、「自分の受けている医療に対する不満」などの医療環境、「食事がおいしい」などの生活環境はすべて「３環境」としてひとつの因子として抽出されたことがあげられる。日本の筋ジストロフィー患者にとってはこれら３つの環境は意識の上では渾然一体となっていると思われる。最終的な成果物である質問紙にはこの３つの亜領域を区別する方が実用的であると判断し、亜領域別に採点するようにしたが、統計学的にはこれら全体でひとつの因子を構成するということは特筆に値する。これが日本の筋ジストロフィー患者のみにあてはまるのか、それとも根本的な治療法のない疾患として世界共通の現象であるのかは興味深く、今後の検討が必要である。また、入院というの療養形態をとる患者の比率が高いのは日本の筋ジストロフィー医療の現実を反映したものである。もし、将来この評価尺度が外国語に翻訳されて国外で使われることがあれば、妥当性の検討のところでこの点が問題になるかもしれない。

信頼性の検証はクロンバックのαの算出の形ですでに実施されているが、さらに今後の研究で妥当性を検証し、再現性を調べ信頼性を高める努力が必要と考える。また実際の介入研究で利用してその有用性を確認することも必要である。

付属資料
１）一次調査協力者への説明文
２）一次調査用紙
３）MDQoL

謝辞：　MDQoL60の開発にあたり、貴重な助言をいただいた、日本筋ジストロフィー協会理事で精神科医の貝谷久宣先生に深甚なる感謝を捧げる。

MDQoL60の利用法：　MDQoL60は登録すれば無料で利用可能である。筋ジストロフィー臨床研究班のホームページwww.pmdrinsho.jpの該当ページで研究者名、施設名、使用目的を登録すると質問紙をダウンロードできる。

文献
1) Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A: Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy.Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD003725
2) Tarnopolsky MA, Mahoney DJ, Vajsar J, Rodriguez C, Doherty TJ, Roy BD, Biggar D: Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. Neurology 2004 May 25;62(10):1771-7
3) Van Der Kooi EL, Vogels OJ, Van Asseldonk RJ, Lindeman E, Hendriks JC, Wohlgemuth M, Van Der Maarel SM, Padberg GW: Strength training and albuterol in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurology 2004 Aug 24;63(4):702-8
4) 川井充, 福永秀敏: 神経・筋疾患政策医療ネットワークにおける筋ジストロフィー患者データベースの構築. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費　筋ジストロフィー患者のケアシステムに関する総合的研究　主任研究者福永秀敏　平成11-13年度研究成果報告書　pp263-272, 2002年
5) 松村剛：初期心不全デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者におけるβ遮断薬治療に関する研究. 平成14年度

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による報告集（２年度班・初年度班）p287, 2003年
6) Ware JE, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992 Jun;30(6):473-83
7) EuroQol group: EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990 Dec;16(3):199-208
8) Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R: The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease.Qual Life Res 1995 Jun;4(3):241-8
9) Jenkinson C, Fitzpatrick R, Brennan C, Bromberg M, Swash M: Development and validation of a short measure of health status for individuals with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: the ALSAQ-40. J Neurol 1999 246(Suppl 3): III/16-III/21
10) Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW: A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. Qual Life Res 1995 Jun;4(3):187-206
11) 高井輝雄、野尻久雄、小笠原昭彦、岡森正吾、小長谷正明：筋ジストロフィー患者のＱＯＬ調査表。厚生省精神・神経疾患研究委託費　筋ジストロフィーの療養と看護に関する総合的研究　平成４年度研究成果報告書　主任研究者岩下宏　pp321-326　1993
12) Guyatt GH, Bombardier C, Tugwell PX: Measuring disease-specific quality of life in clinical trial. CMAJ Apr;134 889-895, 1986