論文の内容の要旨

論文題目　造血幹細胞移植における心理社会的因子の評価尺度の開発と移植後結果との関連の検討
氏名　原島 沙季

【背景】

造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplant: HSCT）患者は移植に伴う強い苦痛や生活の質の低下を経験するため、移植前後の期間を通じ心理社会面の評価や支援を行うことが重要である。また、がん患者や固形臓器移植患者において心理社会的因子が予後と関連することが報告されており、HSCT 患者においても移植前の心理社会的因子と移植後結果の関連が報告されている。このような経緯から HSCT 前の心理社会的評価の重要性の認識が高まっているが、その評価方法は世界的にも標準化されていない。海外では Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation scale（PACT）などの移植候補者専用の心理社会的因子の評価尺度が開発されている。PACT は初期評価、計 8 項目の下位項目（「支援の安定度」、「支援の利用可能性」、「精神病理」、「精神病理のリスク」、「生活様式」、「薬物・アルコール使用」、「治療遵守」、「知識」）、最終評価から構成され、各項目を移植前に医療者が 5 段階のリッカートスケールで評価する（得点が高いほど良好な心理社会的な状態を表す）。

PACT などの移植候補者専用の心理社会的因子の評価尺度の日本語版はこれまで開発されておらず、PACT の併存的妥当性、予測的妥当性については世界的にも知見が乏しい。

【目的】

本研究では PACT の日本語版を開発し、同種 HSCT 患者を対象に信頼性、妥当性（併存的妥当性、予測的妥当性）を確認することを目的とした。

信頼性については、2 人の評価者が独立して行った PACT の評価について中等度以上の評価者間信頼性が確認されると仮説を設定した。併存的妥当性については、PACT の「精神病理」の項目と自記式質問紙で測定した抑うつ、不安は中等度以上の負の相関関係にあると仮説を設定した。予測的妥当性については、PACT で評価した不良な心理社会的因子は不良な移植後結果と関連すると仮説を設定した。

【方法】

原版の開発者から日本語版 PACT 開発の許可を得たうえで、HSCT 患者の心理社会的因子の評価の臨床経験を有する心療内科医師 3 人が PACT の日本語訳を作成し、ネイティブスピーカーによる日本語訳の英語への逆翻訳版と原版の間で意味の齟齬がないことを確認した。

評価者間信頼性、併存的妥当性の検討については、2009 年 4 月 1 日～2013 年 12 月 31 日に当院血液・腫瘍内科で同種 HSCT（骨髄移植、臍帯血移植）を施行した 20 歳以上の血液疾患

患者を対象とし、予測的妥当性の検討については、2009 年 1 月 1 日～2015 年 8 月 31 日に当院血液・腫瘍内科で同種 HSCT を施行した 20 歳以上の血液悪性疾患患者を対象とした。移植前の時点で意思疎通が困難な者、オプトアウトにより研究への参加を拒否した者は除外した。心療内科医師 4 人が評価者となり、各患者につき 2 人の評価者が心理社会的面接等の移植前の診療録から情報収集を行い、PACT の評価を行った。評価の不一致があった場合は評価者間での議論により妥当性の検討のための PACT の評価を決定した。

評価者間信頼性について Fleiss-Kohen の重み付け κ 係数、両側 95%信頼区間（confidence interval: CI）を算出した。

併存的妥当性の検討では、外的基準として移植前に施行した Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）の下位項目（不安、抑うつ）、Profile of Mood States（POMS）の下位項目（不安、抑うつ、怒り、疲労、活力、混乱）を用いて、これらと PACT の各項目の相関について Spearman の順位相関係数を算出した。

予測的妥当性の主要評価項目は全生存期間（overall survival: OS）、副次評価項目は Grade Ⅱ以上の急性移植片宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）発症、慢性 GVHD 発症、好中球生着とした。対象患者を移植日から 2016 年 12 月 31 日まで観察し、観察期間中に各アウトカムが発生した者についてはアウトカム発生年月日まで、アウトカムが発生しなかった者については最終生存確認年月日までを追跡期間とした。PACT の各項目、他の共変量（レシピエント移植時年齢・性別、Karnofsky Performance Status、原疾患、refined Disease Risk Index、Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index、ドナー年齢、ドナー血縁、幹細胞源、性別適合、human leukocyte antigen 適合、前処置強度、全身放射線照射の有無、サイトメガロウイルス抗原、免疫抑制剤、診断から移植までの期間、移植施行年）と各アウトカムの関連について Cox 比例ハザードモデルに基づく単変量解析を行った。単変量解析において $P < 0.1$ であった因子について、PACT の項目ごとに $P < 0.05$ を有意水準とした変数減少法により多変量解析を行い、ハザード比（hazard ration: HR）、95% CI を算出した。多変量解析で OS との関連が有意であった PACT の項目について、評価が良好な群と不良な群の 2 群に分け Kaplan-Meier 法による生存率曲線の作成を行い、有意水準を $P < 0.05$ として群間比較を log-rank 検定により行った。

【結果】

評価者間信頼性、併存的妥当性の検討は 70 人、予測的妥当性の妥当性は 119 人が対象となり、除外基準を満たす者はいなかった。

PACT の評価者間信頼性は、Fleiss-Kohen の重み付け κ 係数が 0.53（薬物・アルコール使用）～0.93（支援の安定度）であった。

PACT の「精神病理」・「最終評価」と HADS の不安、抑うつ、PACT の「支援の安定度」と HADS の抑うつ、POMS の怒り、疲労、混乱、PACT の「支援の利用可能性」と POMS の怒り PACT の「生活様式」・「薬物・アルコール使用」と POMS の混乱に有意な中等度の負の相

関を認めた。

予測的妥当性の対象患者の移植時年齢中央値は 48 歳（範囲: 20-72 歳）、平均観察期間は 721 日（範囲: 1-2892 日）であった。追跡期間中に 54 人（45.4%）が死亡し、急性 GVHD 発症は 38 人（31.9%）、慢性 GVHD 発症は 31 人（26.1%）、好中球生着は 110 人（92.4%）にみられた。多変量解析において PACT の不良な「治療遵守」が不良な OS と有意な関連を示し（HR = 1.75 [95% CI = 1.04-2.90]、P = 0.03）、PACT の不良な「精神病理」（HR = 1.35 [95% CI = 0.96-1.87]、P = 0.08）、「生活様式」（HR = 1.43 [95% CI = 0.96-2.07]、P = 0.08）、「知識」（HR = 1.32 [95% CI = 0.97-1.79]、P = 0.08）は統計学的に有意ではなかったが不良な OS と関連する傾向を示した。生存曲線解析では、PACT の「治療遵守」が良好な群は有意に生存率が高かった（log-rank = 4.56, P = 0.032）。また、多変量解析において PACT の不良な「支援の安定度」（HR = 1.93 [95% CI = 1.12-3.81]、P = 0.02）、「支援の利用可能性」（HR = 1.57 [95% CI = 1.05-2.59]、P = 0.03）と急性 GVHD 発症、PACT の不良な「生活様式」（HR = 1.69 [95% CI = 1.37-6.00]、P < 0.01）と慢性 GVHD 発症に有意な関連を認めた。PACT と好中球生着に有意な関連は認めなかった

【考察】

日本語版 PACT について中等度以上の評価者間信頼性が確認され、先行研究と同等の水準であった。

PACT の「精神病理」と HADS の抑うつ、不安など、PACT と外的基準の下位項目の一部に中等度の負の相関を認め、併存的妥当性が示唆された。

先行研究に基づく知見からは、「治療遵守」、「精神病理」、「生活様式」、「知識」は服薬などの遵守、喫煙、運動などの健康関連行動や視床下部-下垂体-副腎皮質軸や交感神経系の活性化を通じた免疫系や炎症への影響を介して OS に関連する可能性が仮説として想定された。また、良好な「支援の安定度」、「支援の利用可能性」は移植に伴う急性のストレス状態による炎症への影響を緩衝することで急性 GVHD の発症リスク低下に関与する可能性、また、不良な「生活様式」は喫煙や運動による炎症への影響を通じて慢性 GVHD の発症リスク上昇に関与する可能性が仮説として想定された。しかし、本研究ではその因果関係や機序の詳細を明らかにすることはできず、今後の研究で改めて検討する必要がある。

信頼性、妥当性が確認された PACT を用いて移植前評価を行うことは、移植候補者の心理社会的評価の過程の標準化に寄与することが期待される。今後は本研究の結果の再現性について前向きの多施設共同研究による検討を行い、また、PACT により同定した移植前の不良な心理社会的因子に対して心理社会的介入を行うことで、移植後結果の改善が得られるか検討を行いたい。

【結論】

同種 HSCT 患者を対象として日本語版 PACT が一定の信頼性、妥当性を備えた尺度である

ことが確認され、HSCT 患者の移植前の心理社会的因子の評価尺度としての有用性が示唆された。