

論文の内容の要旨

論文題目

手足症候群特異的 QOL 尺度 (HFS-14 日本版) の開発と臨床応用可能性の検討

氏名 御子柴直子

序文

手足症候群は、それ自体が直接生命を脅かすものではないが、Health-related quality of life (以下、QOL) の著しい低下、治療の中断に至る可能性のある副作用である。一般的に、進行がんは化学療法で治癒する可能性が低く、治療の目標としては生存期間の延長に加えて、QOL を保つことが重要である。

手足症候群による QOL 低下を改善するためには、まず適切な指標を用いて QOL を評価し、QOL 低下に関連する要因を検討して、支援方法を検討することが必要である。手足症候群に特異的な QOL 尺度として、2011 年に Sibaud らにより開発された HFS-14 がある。広く皮膚科領域で使用されている Skindex-16 と比較して同等以上に有用であることが報告されており、手足症候群の QOL 評価に最も適した尺度であると考えられる。本研究では HFS-14 日本版を作成し、妥当性と信頼性を検証することとした。

次に、手足症候群が生じた際の QOL 低下を改善するための視点として、セルフケアに着目した。手足症候群が高頻度に出現する薬剤を投与する患者に対しては、保湿や物理的刺激の回避を中心としたセルフケアが推奨されてきた。外的な刺激の緩和や皮膚バリア機能を保つためのセルフケアは、痛みの緩和を通じて QOL 改善に寄与する可能性が高いと考えられるが、これまで QOL との関連は検討されていない。

最後に、手足症候群による QOL 低下の改善のためのもう一つの視点として、増悪を早期に発見し、適切な対応を行うことに着目した。近年、化学療法の主体は外来に移行しており、医療者が手足症候群をモニターするには限界があり、患者自身が受診や相談が必要な症状 Common Terminology Criteria for Adverse Events (以下、CTCAE) grade 2 を評価できることが求められている。HFS-14 をもととして負担の少ない簡便なモニタリングツールの作成を試みた。

目的

- 1) HFS-14 の日本版を作成し、妥当性と信頼性の検証する。
- 2) 手足症候群のセルフケアと HFS-14 日本版との関連を検討する。
- 3) CTCAE grade 2 の症状を早期発見するための、HFS-14 日本版の項目を利用した、より簡便なセルフモニタリングツールを作成する。

第 1 章 HFS-14 日本版の妥当性・信頼性の検証

自記式質問紙調査と診療録調査を用いた 4 施設の横断研究で、対象は、カペシタビン、ソラフェニブ、スニチニブいずれかの抗悪性腫瘍薬を使用した化学療法を行っている 20 歳以上のがん患者である。本調査は、基準を満たす患者に対し、書面による同意を得、自記式質問紙を配布し記入を依頼した。再調査は、本調査日から約 3 日後に質問紙を記入し返送するよう依頼した。

調査内容

HFS-14 日本版、併存妥当性検討のための指標 (Skindex-16, Dermatology Life Quality Index (以下、DLQI),

EORTC QLQ-C30), 対象者背景(人口統計学的属性, 臨床的属性)を把握した.

統計学的手法

因子妥当性について, 主因子法プロマックス回転による探索的因子分析を行った. 内的整合性について, Cronbach's α 係数を算出した. 臨床的妥当性について, CTCAE および手足症候群出現部位で 2 群に分け, t 検定により得点を比較した. 併存妥当性について, HFS-14 と併存妥当性の指標とのドメイン間で Spearman の順位相関係数を算出した. 信頼性は, HFS-14 の級内相関係数(以下, ICC)を算出した.

【結果】

基準を満たし, 同意が得られた 196 名から脱落者等 9 名を除外し, 187 名を分析対象とした. 再調査に同意が得られた 81 名から脱落者 1 名を除外し, 再調査の分析対象者は 80 名とした. 因子分析の結果, 1 因子構造であることが確認された. Cronbach's α 係数は, 全対象では 0.94, 手足症候群を有する者では 0.93 であった. 臨床的妥当性検討の結果, CTCAE grade 0・1 より grade 2・3 の者の方が HFS-14 の得点は悪かった. また, CTCAE grade 2 の 36 名のうち, 手足のいずれか片方より, 手足の両方に症状がある者の方が, HFS-14 の得点は悪かった. 併存妥当性の結果, HFS-14 と併存妥当性の指標間で $r_s=0.4$ 以上の相関がみられた. 再調査の分析対象者 80 名における ICC は 0.82 であり, 手足症候群を有する者 52 名の ICC は 0.84 であった.

【考察】

因子分析により原版の想定通りの構造が示され, 因子妥当性が確認された. Cronbach's α 係数は推奨値の 0.7 以上を満たしており, 内的整合性が確認された. CTCAE grade と一致して得点の差異を認めたことなどから, 臨床的妥当性が確認された. 併存妥当性について, HFS-14 と併存妥当性の指標間に想定通りの関連が認められ, 併存妥当性が確認された. 信頼性について, ICC の推奨値である 0.7 以上を満たしており, 信頼性が確認された. 以上から, HFS-14 日本版の妥当性と信頼性が確認された.

第 2 章 手足症候群のセルフケアと HFS-14 日本版との関連の検討

【方法】

調査対象は, 第 1 章 目的 1 に記載した本調査の全対象のうち, 手足症候群を有する患者のみを対象とした. 調査方法は, 第 1 章 目的 1 の本調査と同様である.

調査内容

HFS-14 日本版は, 目的 1 で調べた資料を用いた. HFS-14 日本版に関連を想定する変数は, 8 項目からなる手足症候群のセルフケアの他, 対象者背景, 抑うつ(Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)を把握した.

統計学的手法

手足症候群のセルフケアと HFS-14 日本版の関連を明らかにするため, 重回帰分析を行った.

【結果】

手足症候群を有する患者(105 名)を分析対象とした. 手足症候群に関するセルフケアができていないほど(標準偏回帰係数(以下, β)=-0.19, $p=0.02$), HFS-14 日本版の得点は悪かった. その他の変数では, 仕事に就業しており($\beta=0.20$, $p=0.04$), 抑うつがあるほど($\beta=0.43$, $p<0.0001$), HFS-14 の得点は悪かった. 手足症候群のセルフケアについて「とてもよくあてはまる」あるいは「あてはまる」と回答した者の割合が 50%未満であった項目は, 熱い湯の使用など 8 項目中 5 項目あった.

【考察】

手足症候群のセルフケアと HFS-14 との関連が認められ、セルフケアの実施は QOL 改善に有用である可能性がある。その他、抑うつを有するもの、就業者へのさらなる支援の必要性が示唆された。本研究は横断研究であり、因果関係を示すものではないが、セルフケアの有用性を示唆する重要な知見となるであろう。一方、セルフケアの実施は不十分であることが示され、セルフケアを向上させるための支援の必要性が示された。

第3章 CTCAE grade 2の症状を早期発見するための、HFS-14 日本版の項目を利用した、より簡便なセルフモニタリングツールの作成

【方法】

調査対象は、第1章 目的1に記載した本調査の対象と同様である。調査方法は、第1章 目的1の本調査と同様である。

調査内容

HFS-14 日本版と CTCAE は、目的1で調べた資料を用いた。目的3の研究では、検出効率を保ちつつ、より簡便な回答方法を検討するため、2種類の方法を用いて検討することとした。第一は、回答選択肢を「あり」と「なし」に分けたものである(以下、HFS-14-A 法)。第二は、原版どおりに順序尺度としたものである(以下、HFS-14-B 法)。

統計学的手法

CTCAE grade 2に関連する HFS-14 日本版の項目探索はロジスティック回帰分析を行い、項目選択と β 係数に基づくスコアリングを行った。HFS-14-A 法と HFS-14-B 法との AUC の比較は DeLong らによる方法で比較した。

【結果】

ロジスティック回帰分析により、HFS-14-A 法と HFS-14-B 法いずれにおいても、「手足症候群の痛み」、「毎日の活動に支障がある」、「身体を洗ったり、化粧(または髭剃り)したりするのが難しい」、「服を着るのに以前より時間がかかる」の4項目が最終モデルに採択された。HFS-14-A 法について、3点をカットオフ値とした場合の感度は100.0%、特異度は94.6%、陽性的中率は82.6%であった。また、HFS-14-B 法について、11点をカットオフ値とした場合の感度は100.0%、特異度は93.9%、陽性的中率は80.8%であった。AUC はいずれも0.98であり、統計的に有意差はなく、簡易な HFS-14-A 法を採用した。

【考察】

多くの薬剤で投与量の調整や受診の目安となる CTCAE grade 2に関連のある項目として、HFS-14 日本版の4項目が抽出され、回答方法もあり・なしの2値と簡便なものながら、中等度手足症候群の検出感度は100.0%と高く、早期発見するためのモニタリングツールとして優れた性質を有していることが示された。本ツールは簡便であり、コンプライアンス維持の観点からも有用であると考えられる。また、手足症候群の早期発見を通して QOL 低下や治療中止期間を最小限にすることを可能にし、より安全な化学療法の実施にもつながると考えられる。