

⑤ 小児がん経験者のQOL向上を目指した支持療法の質評価に関する新たな小児用の日本語版評価尺度の開発
独協医科大学医学部小児科学 福島啓太郎先生 (発表者) 自治医科大学小児科学 早瀬翔美先生

本研究は2年目の助成となり、まだ研究途中ではありますが、これまでの結果を報告いたします。

小児がんは治療成績向上のために化学療法や、放射線治療、造血幹細胞移植、手術などの強力な治療が行われます。近年小児がん診療においては健康関連の quality of life(QOL)の重要性が認識されてきています。QOLの向上には治療や原疾患、多彩な晩期合併症から患者が苦痛と感じていることを正確に把握することがまず重要です。そのためには多くの症状を評価できる小児がんに特化した適切な日本語評価尺度が必要であると考えます。現在小児がん患者向けの評価ツールとして日本語版の開発されたものは代表的なものに Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) や Minneapolis-Manchester Quality of Life Survey of Health-Adolescent Form(MMQL-AF) などがあります。しかし MMQL-AF に関しては小児がん長期生存者の QOL 評価尺度であり、がん治療中の児の評価はできません。また、PedsQL に関しては過去の週単位での QOL を評価するため、短時間で変化する化学療法中の苦痛や QOL を評価するには不十分です。そのため、数日から1週間の多項目の症状を多面的に評価が可能な QOL 評価尺度である Memorial symptom assessment scale(MSAS)の小児用の日本語版の開発が必要と考えました。

MSAS は成人がん患者の症状評価尺度として1994年にアメリカで開発されました。その後、2000年代に入り小児向けに10-18歳用のMSAS10-18、7-12歳用のMSAS7-12が開発されました。10-18歳用は31個の症状、7-12歳用は8個の症状で構成されています。実際に小児がん患者の苦痛について複数の症状を多面的に(頻度・重症度・どれ程困っているか)評価できる評価尺度です。10-18歳用は評価する日から1週間以内の、7-12歳用は評価する前日と当日の2日間の事象を対象としています。

7-12歳用の原版では実際の症状が書いてあり、例えば「昨日と今日痛みはあったか」にYes/Noで回答し、Yesであれば以下の3つの項目について答えるという形になっています。13-18歳用も基本的な構成は一緒で、少し細くなったINSTRUCTIONが続いた後に、症状について有るか無しかを聞き、ある場合だけ下に続く項目を回答するようになっています。

本研究の目的は、小児がん患者の症状評価尺度であるMSASの日本語版(J-MSAS)を尺度翻訳の手順に則り作成すること、そして実際に小児がん患者を対象にした調査を行い、その妥当性、信頼性を検証すること、J-MSASを開発することにより小児がん患者の症状把握を容易にし、苦痛に対する適切な緩和的治療介入やQOL向上に役立てることです。

開発の定められた手順は①日本語版開発について原著者に連絡②MSAS日本語版(J-MSAS)試作版の作成③試作版をPatient testingし確認④修正項目を加えJ-MSASの作成⑤出来上がったJ-MSASを大人数の患者でField

testing⑥結果の統計解析を行います。本研究は2017年度に④まで終了し、2018年度は⑤のField testingを行いました。

①日本語版開発について原著者に連絡する。これはもしも既に取り掛かっている研究者がいる場合には研究自体ができないですし、著作権を定めているような症状評価尺度もありますので確認します。今回は著者のコリンズ先生に連絡し、著作権がなく無償で使えることを確認しました。また、今回は翻訳するだけでなく、原版にはもとなかった保護者が答えるproxy版作成の許可もいただきました。MSAS10-18歳に関しては、7-12歳用が開発されているため、13-18歳に変更する旨を了承していただきました。

②J-MSAS試作版の作成の流れは、順翻訳で2名の翻訳者がそれぞれ翻訳し、そこから日本語の翻訳を行います。これを調整といい、小児科医・小児専門看護師・院内学級教諭によって日本語版第1版を作成します。これをまた翻訳家によって逆翻訳(日本語→英語)し、その結果をどのようなプロセスかも含めて原著者に送り日本語版試作版の完成となります。

実際にできた試作版を使って後はPatient testingを行いJ-MSAS完成版作成にしますが、今回は自治医科大学とちぎ子ども医療センターでPatient testingを行いました。この結果で修正版を作成し、さらに修正版を英語に翻訳します。そしてまたPatient testingの経過や修正点に関して原著者にレポートを作成し確認していただき、日本語版MSAS(J-MSAS)が完成しました。

次に今年度から行ったField testingの詳細は、作成したJ-MSASと2種類のPedsQL(既に開発済みのQOL評価尺度日本語版: Generic core moduleとCancer module)を患者及び保護者に回答してもらいました。対象者は、小児がんの治療中から治療終了5年以内の7-18歳の小児がん患者とその保護者および自分で回答できない2-6歳の小児がん患者の保護者です。目標人数はJ-MSAS7-12、J-MSAS13-18、J-MSASproxyそれぞれ84名を設定しています。参加施設は12施設あり、IRB承認済みが札幌医科大学病院、札幌北楡病院、秋田大学病院、独協医科大学病院、東京慈恵会医科大学病院、東京都立小児総合医療センター、自治医科大学病院、京都府立医科大学附属病院、鹿児島市立病院、兵庫県立こども病院、大阪母子医療センターで、IRB承認待ちは聖路加国際病院です。北は北海道から南は鹿児島まで広い地域の患者や医師に協力していただいています。東京慈恵会医科大学病院はIRBをとりましたがリクルートがうまく進まず、担当の医師も異動してしまい0名となっています。聖路加国際病院は書類審査がまだ通っていない状態でリクルートはまだ始まっていません。

回収した質問紙調査結果について統計解析します。MSASの平均・標準偏差・範囲を算出し、項目とスコアの分布を評価します。実行可能性については各質問に対する回答の項目欠損割合を算出し検討します。信頼性は

内的整合性を各スコアの Cronbach α スコア >0.7 で適切と判断し、再現性を再テストの下位尺度毎の級内相関係数で評価します。妥当性の併存的妥当性は MSAS と各 PedsQL との相関で評価します。収束的妥当性に関しては J-MSAS で「同じ評価者・異なる下位尺度」と「異なる評価者・同じ下位尺度」は中等度から高度の相関を示すこと、「異なる評価者・異なる下位尺度」は相関が低いことを仮説とし、Pearson, または Spearman の相関係数を用いて検討します。また J-MSAS の各質問紙ごと、下位尺度ごとに多特性スケーリング解析を行い、収束的妥当性や弁別的妥当性の評価を行う予定です。

結果は残念ですが症例数が目標に現時点で達しておらず、2019年9月30日まで患者登録機関を延長し現在も Field testing を施行しています。今回は中間解析として結果を提示します。

① 研究参加者の特徴

6月までの集計で2-6歳で73名、7-12歳86名(目標達成)、13-18歳がリクルートが難しくなり66名にとどまっています。回答した保護者の年齢は中央値 41 歳(26-58)でこれは祖母も含まれています。男女の性別は男性が少し多いがそれほど大きな差ではありません。診断は白血病が小児がんでは一番多い病気のため6割強と群を抜いて多いが、固形腫瘍、リンパ腫、脳腫瘍の他に、大腸がん肝臓がんなど小児としては希少な疾患の方もおり、多岐にわたるがん患者さんが参加してくれました。病気は初発が多く8割強でしたが、再発の方も1割強いました。治療状況に関しては治療中・治療終了とほぼ同程度いました。

② 研究参加患者の症状頻度

J-MSAS7-12は8項目(かゆい・疲れた・痛い・心配・吐き気・不眠・食欲不振・悲しい)となっており、治療中・治療終了で分けるといづれも治療中の患者の方が症状頻度の高いことがわかりました。13-18歳の31項目のうち上位8症状(眠気・痛み・見た目の変化・イライラする・汗をかく・嘔気・毛髪の脱毛・息切れ)に絞るとイライラする以外は、治療中の患者が多いため有意差はないが見た目の変化や毛髪の脱毛は治療中や治療終了で大きな開きがあるのが見れます。

③ 8-12歳の患者における MSAS と PedsQL generic core scales との相関を見ました。7-12歳ではなく、なぜ8-12歳かという PedsQL の年齢の設定が少し細かく、7歳は5-7歳に入ってしまうことがあり、データベースの統合作業が欠損項目などもあり煩雑になってしまうので、一番ニーズの集まっている8-12歳で行っています。見ているものとしては総スコアの相関と類似のスコアで身体症状スコアと身体機能ドメイン、精神症状スコアと感情的機能ドメインです。結果が負の相関になっているのは間違いではなく、MSASは具合が悪いほどスコアが高くなるが、PedsQLは具合が良いほどスコアが高くなる計算になるためです。患者治療終了後の総スコアだけ解析したのを見ると、 $r = -0.76$ と高度の負の相関があり、これを治療中に限定するとさらに -0.85 とかなり高い相関を示しています。治療中の患者を抜いたとしても -0.54 で相関を高く認めています。身体症状スコアと身体

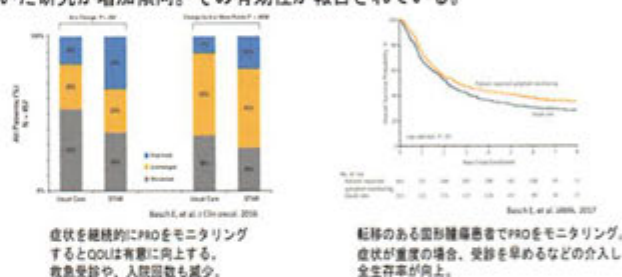
機能ドメインを見ても $r = -0.56$ と中等度の負の相関を認めましたし、精神症状スコアと感情的機能ドメインにしても同様に $r = -0.68$ と中等度の負の相関を認めました。

限られた症例数と項目での中間解析ではありますが、J-MSAS と PedsQL generic core scales は8-12歳の患者において中等度から高度の相関を認めました。質問紙開発は相関に関して設定が通常の統計とは違うところがあり、先行研究では相関係数 0.4 以上や 0.5 以上を高度と定義しているもので尺度開発が成功しているものもあり、本研究の妥当性にも期待が持てる結果が得られました。また、白血病が最多ではあったが、多岐にわたる小児がん疾患における症状に特化した横断的調査を行うことができました。このような評価尺度が今までなかったことから、おそらく本邦初の非常に貴重なデータであり、二次解析や MSAS を用いた今後の小児緩和ケア研究の発展にぜひ役立てたいです。

考察

J-MSASを用いた小児緩和医療研究の可能性

成人領域では症状評価尺度から得られた Patient Reported Outcome(PRO)を用いた研究が増加傾向。その有効性が報告されている。



症状を継続的にPROをモニタリングするとQOLは有意に向上する。緊急受診や、入院回数も減少。

転移のある固形腫瘍患者でPROをモニタリング。症状が重度の場合、受診を早めるなどの介入し全生存率が向上。

今後、開発したうえでどのような研究をしていくことで患者に活かしていけるかという事で、先行研究を見ると、どちらも成人の領域ではあるが、症状評価尺度から得られた結果 Patient Reported Out (PRO) を用いた研究が近年非常に増加傾向です。実際にその有効性についても報告されてきており、症状を継続的に PRO をモニタリングすることで見ていくと、QOL がスター群 (usual care) は有意差をもって QOL の向上が見られますし、本文中には緊急受診や入院回数も検証しますという事が書かれていました。転移性の固形腫瘍の患者で PRO をモニタリングし、症状が重度の場合は受診を早めるなどの介入をした結果、全生存率まで向上するという事で PRO の有用性が示されています。

今後の方針は⑤Field testing を2019年9月30日までに行い、終了後速やかに⑥統計解析を行って J-MSAS の信頼性・妥当性を検証し、2019年度中の英語論文投稿を目標としています。

【まとめ】小児がん患者の症状評価尺度である MSAS の日本語版(J-MSAS)の Field testing を行いました。中間解析で J-MSAS と PedsQL generic core scales は中等度から高度の相関を示しました。また、多岐に渡る小児がん疾患における症状に特化した横断的調査を行うことができました。今後は Field testing を終了次第、速やかに統計解析を行って開発を完了し、小児緩和ケア研究の発

展に役立てたいと思います。

本研究は2年間ハートリンクワーキングプロジェクトの研究助成を受け、その研究成果から「小児がん患者の症状評価尺度開発のための調査研究」で2019年度科学

研究費助成事業の若手研究に採択されました。これはこの機会がなければ成しえなかったことだと思いますので、深く感謝申し上げます。