

Overview of quality of life assessment in systemic sclerosis as a chronic disease

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-08-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Fujiko, Someya メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00063399

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



慢性疾患としての全身性強皮症における QOL 評価から見えること

染矢 富士子

要 旨

全身性強皮症は皮膚硬化性病変を主とする自己免疫疾患であり、特に手指の機能障害により日常生活に影響をきたす。ところが合併する臓器障害は肺、心臓、腎臓、消化器系など症例によって多様であり、症状により困難となる動作が異なってくる。それぞれに対する治療法は日々進歩しており一定の効果がみられているが、改善しがたい症状もある。そこで、本来の皮膚硬化や手指の屈曲拘縮だけでなく、合併症が生命予後や生活の質 (quality of life: QOL) に関わることが知られている。例えば間質性肺炎や肺高血圧症は息切れや体力低下の原因となり、生命予後にも影響する。また、慢性疾患ということもあり、不安やうつ症状も影響因子として挙げられ、発症初期からの心理的サポートの重要性が指摘されている。ところが、QOL 評価法には疾患を選ばない包括的尺度 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey: SF-36, EuroQol 5 Dimension: EQ-5 D) もあれば特定の疾患や症状に対する特異的尺度 (Health Assessment Questionnaire-Functional Disability Index: HAQ-DI, the COPD Assessment Test: CAT) もあり、利用する評価表によって対象疾患の QOL の解釈が異なる可能性がある。例えば、包括的尺度では合併する重要な症状が反映されにくく、また、治療法の発展により QOL への影響因子の変遷もみられている。更には対象とするコホートの違いによって発症しやすい合併症が異なり、それが QOL にも影響する。そこで、これまでに報告されてきた全身性強皮症の QOL 評価を取り上げ、それぞれの QOL 評価法の問題点、複数の評価法を組み合わせる利点、今後留意すべきことを提示する。

はじめに

全身性強皮症は膠原病の一つで 30 ~ 50 歳代の女性に多くみられ、本邦での患者数は 2 万人程度であり発症数の少ない疾患である。レイノー現象、手指の浮腫、可動域制限を主症状とする慢性に進行する皮膚硬化を特徴とし (図 1)、合併症として間質性肺炎、腎クリーゼ、逆流性食道炎、肺高血圧症、心外膜炎、不整脈、関節痛、筋炎、偽性イレウス、吸収不良、便秘、下痢、右心不全などの病変がみられる。現在、治療薬としてステロイド剤、免疫抑制剤などが投与されており部分的な効果はみられるが、合併症による息切れや体力低下が問題となり死亡の大きな原因となる¹⁻³⁾。そこで、生活の質 (quality of life: QOL) を重視した治療が必要となってくる。この QOL の低下と生命予後との関連性が指摘されているが、QOL 評価表は多岐にわたり、包括的 QOL 尺度では研究方法によっては影響因子の選択が適切に行われない可能性があり、逆に疾患や症状特異的 QOL 尺度では多彩な合併症に対応しきれない可能性がある。今回、先行研究で全身性強皮症に利

用された QOL 評価を検索し、各評価法により検出された問題点を検討した。また、治療法についても 2000 年前後においては D- ペニシラミンが投与されていたが、次第にその効果は否定されるようになり、2010 年にはより有効な近年の治療法のガイドラインが日本でも作成された⁴⁾。このような治療法の発展のおかげで、同じ全身性強皮症であってもある程度皮膚硬化の加療が可能になっている。このため、研究が行われた年代により QOL 上問題となる症状は変化してきている。その点についても言及する。

全身性強皮症における包括的 QOL 尺度

包括的尺度として世界的に最もよく利用されているのが 1980 年代に米国で開発された SF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey) であり、健康関連 QOL 評価として健常人でも利用できるように作成されている⁵⁾。身体機能、日常役割機能 (身体)、身体の痛み、全体的健康観、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康の 8 つの健康概念 36 項目について自己



図 1. 全身性強皮症でみられる進行した手指の関節拘縮
浮腫性変化を伴っている。場合によっては関節背側部や指尖部に難治性潰瘍が出現し、疼痛の原因となる。

記入式で 5 分程度で回答してもらうもので、各尺度の国民標準値が性別年齢別に算出されている。海外では更に身体的健康と精神的健康の 2 つの側面のスコアを採用することが行われているが、日本では因子構造の検証結果としてスコアを 2 つに分ける意味がないとされている。

全身性強皮症を SF-36 で評価するようになったのは比較的新しく、年代順に研究内容を紹介すると、2013 年の研究では 31 人の皮膚症状のみの全身性強皮症患者で SF-36 は多くの項目でスコアが健常人より低下していたが、身体的健康への影響因子は血沈と後述する HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Functional Disability Index) であり、年齢、肺拡散能、心拡張能は関連性がなかった⁶⁾。また、精神的健康への影響因子は抽出できていない。治療はレイノー症状に対するカルシウム拮抗薬のみ投与されていた。次に Lumetti ら⁷⁾ は 48 人の全身性強皮症患者の SF-36 と間質性肺炎との関連性について調査し、息切れ指数が身体的、精神的健康の双方に影響していたが、肺機能や画像所見との関連性はなかったと報告している。この時点では、肺高血圧症を合併している患者は除外されている。しかし、2018 年になると、Morrisroe ら⁸⁾ は発症 2 年以内の 5 か国の全身性強皮症患者 637 人を SF-36 で評価し、身体的健康では年齢、びまん型、肺高血圧症を影響因子としてあげ、精神的健康では年齢のみを因子として抽出している。また、調査した国によっては消化器症状と運動器障害が SF-36 に影響していることも述べられている。以上より、SF-36 で言えることは、全身性強皮症は身体的健康と精神的健康のいずれも低下させ、特に身体的健康の影響因子はその選択方法にもよるが、皮膚硬化にとどまらず肺合併症が関わるよ

うに変化してきているようにみえる。

他の包括的 QOL 尺度として 1990 年に欧州で開発された EQ-5D (EuroQol 5 Dimension) がある。これは、医療経済効果をみるために効果指標としての QALY (Quality-adjusted Life Year: 質調整生存年) の算出に用いられる評価尺度で「完全な健康 = 1」「死亡 = 0」と基準化された健康状態のスコアである⁹⁾。このスコアと年数を掛けたものが QALY であり、一定の効果指標のために要した費用を比較する目的を持つ。移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み / 不快感、不安 / ふさぎ込みの 5 項目について自己記入式で評価し、各国で独自に作成される換算表を用いるため、同じ健康状態であっても、国によって EQ-5D スコアが異なる。また、開発時は項目の回答が 3 つのレベルとなっていたが、現在ではより感受性が高い 5 つのレベルのものも使用されている (EQ-5D-5L)。評価は換算表による HRQOL スコアと健康状態についての VAS (Visual Analogue Scale) で行われる。

2012 年の 72 人の全身性強皮症患者の EQ-5D の調査では、痛み / 不快感の項目での訴えが比較的高く、69% でうつの可能性があることが指摘されている¹⁰⁾。同様に Strickland ら¹¹⁾ も 68 人について EQ-5D での痛み / 不快感の訴えが多いことを指摘しており、疲労や上部消化管病変との関連性について示しているが、年齢、肺機能、皮膚硬化などとの関連性を示すことはできなかった。また、2019 年の 109 人の日本人全身性強皮症患者では EQ-5D への影響因子は肺活量、肺高血圧症、腎クリーゼであり、やはり皮膚硬化の影響は少ないことを報告している¹²⁾。このように EQ-5D では SF-36 のように皮膚硬化が問題点として結び付かず、むしろ合併症が影響しているという結果になっている。更にその合併症の内容が年代だけでなく、国により異なる理由について、調査したコホートによって出現している全身性強皮症の抗核抗体が違い、合併しやすい病態の発症率も異なっているためと説明されている。全身性強皮症では数種類の抗核抗体が知られており、例えば、抗 RNA polymerase III 抗体は腎クリーゼを発症しやすいが、抗 topoisomerase-I 抗体は高率に間質性肺炎を発症する^{13, 14)}。また、抗セントロメア抗体では病歴が長く皮膚硬化は限定的で間質性肺炎は少ないが、消化管症状がみられやすい¹⁵⁾。つまり、同じ全身性強皮症であっても抗核抗体の出現頻度に人種差があり、その研究対象のコホートに抗核抗体の偏りがあると抽出される影響因子に違いがでてくると考えられる。

全身性強皮症における疾患や症状に対する特異的 QOL 尺度

HAQ-DI は、本来、関節リウマチの評価のために米国で開発されたものであるが、広く各種リウマチ性疾患の能力障害の評価と位置付けられ、QOL 評価としても利用される。着衣と身づくろい、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、その他の 8 つのカテゴリーで 20 項目あり 5 分程度で評価できる。社会的、精神的、経済的要素はあまり評価されず、疾患活動性とよく相関することが知られており、治療効果の判定に用いられることが多い¹⁶⁾。但し、関節リウマチと比べて、全身性強皮症では関節運動としての歩行や起き上がりの障害が少なく、逆に関節リウマチではあまりみられない肺症状や消化器症状は評価しにくい。

全身性強皮症における報告として、1997 年に米国で 1250 人の大規模研究が行われており、当時はまだ D-ペニシラミンが投与されている。その結果、HAQ-DI 評価の影響因子は皮膚硬化、心臓または腎障害、腱滑走、手の拘縮、近位筋力であり、2 年後には治療効果があったとされており、皮膚硬化と生命予後との関連性がみられている¹⁷⁾。2003 年の日本人全身性強皮症患者 121 人の研究では、皮膚硬化、手指の動き、開口制限、肺活量、血管障害などが HAQ-DI 影響因子として報告されていて、手を使う動作において習慣の違いのため米国と若干異なる結果がでていた¹⁸⁾。しかし、2008 年において、肺高血圧症については死に至る合併症としてみられても息切れや肺機能を含めて HAQ-DI には影響しないことが報告されている¹⁹⁾。また、Alexanderson ら²⁰⁾は 4 名の全身強皮症患者に運動療法を行い運動耐容能は向上したが、HAQ-DI および SF-36 のスコアは変わらなかったと報告している。このように、年代の古い研究では皮膚硬化や手の機能がより重視され、肺症状などについては関連性があまり認められていない。

しかし、これ以降の研究では HAQ-DI は前述した SF-36 や EQ-5D の研究の中で同時に評価されるようになり、いずれも包括的および特異的 QOL 評価間に有意な関連性が認められ、皮膚硬化よりも息切れや肺活量、腎クリーゼが HAQ-DI の影響因子であるとする結果が次第にみられるようになってきた^{6,7,11)}。このことは、HAQ-DI が関節機能に注目した評価であることを考えると、それ以外の合併症の重みがかなり増してきたことをうかがわせる。このような変遷をみると、皮膚硬化は現在のステロイド剤、免疫抑制剤などによる治療が有効となることがあるのに反して合併症がコントロールされないと¹³⁾、合併症の方が QOL に与

える影響が相対的に大きくなってきている可能性がある。また、合併症の QOL への影響は前述した SF-36 の評価でもみられているが、HAQ-DI 評価で検討されたような手指機能については要因として抽出されていない。逆に、肺合併症がない全身性強皮症では 66 か月後にも体力が維持され²¹⁾、手指へのストレッチで手指の可動域が改善した 43 人について、その点での HAQ-DI は良くなっているため²²⁾、臓器障害を検討に入れていない研究では本来の症状が QOL に反映すると思われる。このため、HAQ-DI については関節リウマチを基本とする開発経緯を考えると手指等の関節運動に対する特異性が示されていると思われる。

呼吸器の特異的 QOL 尺度として CAT (COPD Assessment Test) があり、咳、痰、息苦しさ、息切れ、普段の生活、外出、睡眠、活力の 8 項目への自己記入式で所要時間が 2 分程度となっている²³⁾。もともと慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の QOL 評価法としてあった St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) を簡便にしたもので²⁴⁾、日本では 2012 年に導入され、COPD 以外の間質性肺炎などの肺疾患でも利用されている^{25,26)}。膠原病において間質性肺炎を併発すると、CAT スコアは肺活量、肺拡散能、体力の影響を受けることが示されている²⁷⁾。一方、全身性強皮症は間質性肺炎を発症しやすいが全例ではなく、そのような発症のないものについては CAT は利用できない。しかし、他の QOL 評価法では肺合併症の影響が過少評価されている可能性があること、CAT のスコアごとに治療上の考慮事項が既に発表されていることを考えると、呼吸器症状のある全身性強皮症患者への包括的な治療には CAT が有用となる²⁸⁾。

全身性強皮症における CAT の研究は少なく、特発性間質性肺炎との対比による研究では全身性強皮症に間質性肺炎が合併すると、肺活量と体力について両疾患は同等の CAT スコアを示す一方、全身性強皮症に更に肺高血圧症が合併すると CAT スコアが悪化することが報告されている²⁹⁾。治療としてのシクロホスファミド投与により、1 年程度の肺活量への短期的効果は示されているが、2 年以上では有用性が低く、今後の課題となっている¹⁾。また、全身性強皮症に限らず、間質性肺炎では CAT スコアが悪いと生命予後が悪い³⁰⁾、肺合併症がある場合、CAT は是非考慮すべき評価と思われる。

この他の合併症として包括的 QOL 尺度で抽出された消化器症状や腎クリーゼについての特異的 QOL 評価はあまりなされていない。しかし、全身性強皮症そのものに対する疾患特異的 QOL 評価は考えられてお

り、HAQ-DIに追加して消化器症状、呼吸障害、レイノー現象、指の潰瘍、疾患全体についての5つのVASスコアからなるSHAQ (Scleroderma HAQ) があり¹⁵⁾、各臓器別症状とVASスコアとの関連性は示されている。このような評価法は、重要な合併症が考慮されているため補助的に有用とされているが³¹⁾、SHAQについての研究は散発的であり³²⁾普及するには至っていない。その理由として、全身性強皮症の発症数が少なく、そのような希少疾患独自のQOL評価を標準化することの難しさが根底にあると思われる。

まとめ

以上より、全身性強皮症について疾患および症状特異的QOL尺度で疾患全体を反映させることは難しく、

多彩な臓器障害が関わる場合、従来からの包括的QOL尺度は有効であると思われる。しかし、効果判定や生存率に関わるような症状に対しては特異的QOL尺度の併用が必要となる。また、慢性疾患で頻発するうつ症状も重要であり、治療への満足度について医療者の専門的能力が問われている⁹⁾。結論として、全身性強皮症の場合一つのQOL尺度に限定することなく、患者に対して目的に合った多面的なアプローチができるように複数の評価法で対応することが望ましい。特に、これまで紹介してきたQOL評価法はいずれも数分以内の検査時間が短い自己記入式であり、患者にとっての負担も少ないことから、そのような対応が期待できる。

文献

- 1) Iudici M (2017) : What should clinicians know about the use of glucocorticoids in systemic sclerosis?, *Mod. Rheumatol.*, 27 (6), 919-923.
- 2) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. (2007): Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 176,1026-1034.
- 3) Man A, Davidyock T, Ferguson LT, et al. (2015) : Changes in forced vital capacity over the time in systemic sclerosis: application of group-based trajectory modelling, *Rheumatol.*, 54, 1464-1471.
- 4) 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会 (2010) : 全身性強皮症診療ガイドライン, 5-17, 39-43, 強皮症調査研究班事務局 .
- 5) 鈴嶋よしみ, 福原俊一 (2002) : SF-36[®] 日本語版の特徴と活用, *日本腰痛会誌*, 8 (1), 38-43.
- 6) Iudici M, Cuomo G, Vettori S, et al. (2013) : Quality of life as measures by the short-form 36 (SF-36) questionnaire in patients with early systemic sclerosis and undifferentiated connective tissue disease, *Health Qual. Life Outcomes*, 11, 23. <http://www.hqlo.com/content/11/1/23>.
- 7) Lumetti F, Barone L, Alfieri C, et al. (2015) : Quality of life and functional disability in patients with interstitial lung disease related to systemic sclerosis, *Acta Biomed.*, 86 (2), 142-148.
- 8) Morrisroe K, Hudson M, Baron M, et al. (2018) : Determinants of health-related quality of life in a multinational systemic sclerosis inception cohort, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36 (Suppl. 113), S53-S60.
- 9) 日本語版 Euro-Qol 開発委員会 (1998) : 日本語版 EuroQol の開発, *医療と社会*, 8 (1), 109-123.
- 10) Rehberger P, Muller H, Gunther C, et al. (2012) : Treatment satisfaction and health status in patients with systemic sclerosis, *JDDG*, 10, 905-911.
- 11) Strickland G, Pauling J, Cavill C, et al. (2012) : Predictors of health-related quality of life and fatigue in systemic sclerosis: evaluation of the EuroQol-5D and FACIT-F assessment tools, *Clin. Rheumatol.*, 31, 1215-1222.
- 12) Mugii N, Someya F, Noto S, et al. (2019) : Availability of Euro-Qol-5-Dimensions-5 Level (EQ-5D-5L) as health-related QOL assessment for Japanese systemic sclerosis patients, *Mod. Rheumatol.*, doi: 10.1080/14397595.2019.1640409.
- 13) Orlandi M, Barsotti S, Lepri G, et al. (2018) : One year in review 2018: systemic sclerosis, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36 (Suppl. 113), S3-S23.
- 14) Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Airoldi A, et al. (2015) : Performance capacity evaluated using the 6-minute walk test: 5-year results in patients with diffuse systemic sclerosis and initial interstitial lung disease, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 33 (Suppl. 91), 142-147.
- 15) Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. (2008) : The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis, *British J. Dermatol.*, 158, 487-495.
- 16) Merkel PA, Silliman NP, Clements PJ, et al. (2012): Patterns and predictors of change in outcome measures in clinical trials in scleroderma, *Arthritis Rheum.*, 64 (10), 3420-3429.
- 17) Steen VD, Medsger TA Jr. (1997) : The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum.*, 40 (11), 1984-1991.

- 18) Kuwana M, Sato S, Kikuchi K, et al. (2003) : Evaluation of functional disability using the health assessment questionnaire in Japanese patients with systemic sclerosis, *J. Rheumatol.*, 30 (6) , 1253-1258.
- 19) Chow S, Pope JE, Mehta S (2008) : Lack of correlation of the health assessment questionnaire disability index with lung parameters in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 26 (6) , 1012-1017.
- 20) Alexanderson H, Bergegard J, Bjornadal L, et al. (2014) : Intensive aerobic and muscle endurance exercise in patients with systemic sclerosis: a pilot study, *BMC Research Notes*, 7, 86. <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/7/86>.
- 21) Vandecasteele E, Melsens K, De Keyser F, et al. (2018) : A prospective, longitudinal study evaluating the baseline six-minute walk test as an individual reference value in systemic sclerosis patients, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36 (Suppl. 113) , 95-101.
- 22) Mugii N, Matsushita T, Oohata S, et al. (2018) : Long-term follow-up of finger passive range of motion in Japanese systemic sclerosis patients treated with self-administered stretching, *Mod. Rheumatol.*, doi: 10.1080/14397595.2018.1466635.
- 23) Tsuda T, Suematsu R, Kamohara K, et al. (2012) : Development of the Japanese version of the COPD Assessment Test, *Respir. Investig.*, 50, 34-39.
- 24) Jones PW, Harding G, Berry P, et al. (2009) : Development and first validation of the COPD Assessment Test, *Eur. Respir. J.*, 34, 648-654.
- 25) Nagata K, Tomii K, Otsuka K, et al. (2012) : Evaluation of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test for measurement of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease, *Respirol.*, 17, 506-512.
- 26) Matsuda T, Taniguchi H, Ando M, et al. (2017) : COPD Assessment Test for measurement of health status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A cross-sectional study, *Respirol.*, 22, 721-727.
- 27) Suzuki A, Kondoh Y, Swigris JJ, et al. (2019) : Performance of the COPD Assessment Test in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease, *Respir. Med.*, 150, 15-20.
- 28) Jones PW, Tabberer M, Chen W-H (2011) : Creating scenarios of the impact of copd and their relationship to copd assessment test (CAT™) scores, *BMC Pulm. Med.*, 11, 42. <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/11/42>.
- 29) Mugii N, Someya F (2020) : Ability of the COPD Assessment Test to evaluate the lung-specific quality of life in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, *Clin. Respir. J.*, 14, 527-532.
- 30) Someya F, Nakagawa T, Mugii N (2016) : The COPD Assessment Test as a prognostic marker in interstitial lung disease, *Clin. Med. Insights Circ. Respir. pulm. Med.*, 10, 27-31.
- 31) Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, et al. (2002) : Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon, *Arthritis Rheum.*, 46 (9) , 2410-2420.
- 32) Pope J (2011) : Measures of systemic sclerosis (scleroderma) , *Arthritis Care Res.*, 63 (Suppl. 11) , S98-S111.

Overview of quality of life assessment in systemic sclerosis as a chronic disease

Fujiko Someya

Abstract

Systemic sclerosis is a fibrotic autoimmune disease mainly affecting the skin, leading to finger contracture and loss of hand function. In addition, complex complications such as pulmonary fibrosis, renal crisis, gastrointestinal involvement, pulmonary arterial hypertension and right heart insufficiency adversely affect daily life activities and survival rate. Advances in treatment strategies have improved certain symptoms, but some remain difficult to treat. The recently developed treatment using corticosteroids and immunosuppressants changed the quality of life (QOL) in patients with systemic sclerosis: skin lesions became less significant and multiple clinical features were reported to adversely affect health status. For example, the complications of systemic sclerosis such as interstitial lung disease and pulmonary arterial hypertension may cause dyspnea, decrease strength, and affect life prognosis.

In addition, the chronic nature of the disease may cause anxiety and depression, thus psychological support from the early stage of the disease is important. As there are both comprehensive QOL assessments (MOS Short-Form 36-Item Health Survey: SF-36, EuroQol 5 Dimension: EQ-5D) and disease- or symptom-specific QOL assessments (Health Assessment Questionnaire-Functional Disability Index: HAQ-DI, COPD Assessment Test: CAT), the interpretation of QOL in each patient differs depending on the applied QOL assessments, due to the variety of symptoms. The specific symptoms affecting QOL cannot be precisely detected through comprehensive QOL assessment, whereas disease- or symptom-specific QOL assessment does not reflect the factors of other complications. Furthermore, the typical autoantibody distribution in the study cohort showed regional differences, which made it difficult to focus on a common symptom. This review provides an overview of the previously published studies on QOL in systemic sclerosis, and discusses points of caution in QOL assessment, the advantage of multiple assessments, and the future application of QOL assessment.