Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2024-07-10

The quality of life in acromegalic patients with biochemical remission by surgery alone is superior to that in those with pharmaceutical therapy without radiotherapy, using the newly…

Yoshida, Kenichi

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2018-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第7047号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007047

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学位論文の内容要旨

The quality of life in acromegalic patients with biochemical remission by surgery alone is superior to that in those with pharmaceutical therapy without radiotherapy, using the newly developed Japanese version of the AcroQoL

先端巨大症患者において、手術による寛解は薬物療法による寛解よりも高い QoL を示す ― 新規に開発した日本語版 AcroQoL を用いた検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
糖尿病・内分泌内科学
指導教員：小川　渉 教授

吉田　健一

【摘要】

[背景]近年の治療法の発展により、多くの先端巨大症患者において生化学的なコントロールが得られるようになったが、生活の質（QoL）の改善は未だ不十分である。先端巨大症に特異的な QoL 指標として、AcroQoL が開発され各国で使用されているが、これまで日本語版がなかった。

[方法] 原版のスペイン語版から forward-backward 法を用いて日本語版 AcroQoL を作成、当院外来通院中の日本人先端巨大症患者 38 名に施行し、Cronbach の α 係数を算出して内部一貫性を評価した。また、1 年後に 25 名に対して AcroQoL 再施行とともに SF-36 を同時に施行し、その妥当性を検討した。更に、AcroQoL のスケールと関連する臨床的因子について解析した。

[結果] Cronbach の α 係数及び項目全体相関は各々 0.76 – 0.93、0.20–0.84 であり、内部一貫性は十分であった。また、日本語版 AcroQoL と SF-36 とのスケール間に有意な相関を認めた。多変量回帰分析において、若年であることと放射線療法の既往が AcroQoL で評価した QoL の低下と関連していた（$p = 0.020$ 及び $p = 0.042$）。放射線療法の既往のある患者を除いた生化学的コントロール良好群において、手術のみで寛解した患者は、薬物療法で寛解している患者に比べて精神面、特に外見に関する QoL が優れていた（75.0 vs. 65.7 %、$p = 0.036$ 及び 64.3 vs. 53.6 %、$p = 0.036$）。

[結論]今回新規に開発した日本語版 AcroQoL の信頼性は十分であった。若年であることと放射線療法の既往が QoL の低下と関連していた。手術のみで寛解が得られた患者は、薬物療法で寛解が得られた患者よりも QoL が優れていた。

【背景】

先端巨大症は成長ホルモン（GH）産生下垂体腺腫が原因の慢性疾患であり、高血圧、糖尿病、睡眠時無呼吸症候群、顔貌変化などの合併症を引き起こすほか、コントロール不良の場合には生命予後を悪化させる。

先端巨大症の治療法には、手術、薬物、放射線療法の3つがあり、それらの進歩により、より多くの患者が生化学的寛解を得られるようになっている。最近の大規模研究によると、70%以上の患者でインスリン様成長因子（IGF-I）の正常化が得られており、それに伴い生命予後も改善してきている。その一方で、QoLは生命予後ほどの改善がみられていない。

先端巨大症の疾患特異的QoL指標として、スペインでAcroQoLが開発され、各国語に翻訳されているが、これまで日本語版がなく、日本人先端巨大症患者に用いることができなかった。

【目的】

新規に日本語版AcroQoLを開発し、その信頼性を検証する。また、それを用いて日本人先端巨大症患者のQoLと関連する因子について解析する。

【方法】

本研究は本学の倫理委員会で承認され、患者には書面を用いたインフォームドコンセントの上で了承を得た。

＜対象症例＞

当院外来通院中の先端巨大症患者38人を第1回試験に導入した。それを生化学的コントロールの程度によって良好、中間、不良の3群に分けた（26人、7人、5人）。更に良好群の中から放射線療法の既往のある4人を除外したのち、治療法によって、手術のみと薬物療法中の2群に分けた（12人、10人）。1年後の第2回試験には、38人中25人の患者が来院であり、そのすべての患者が試験を完了した。残りの13人は転院や他疾患の発症、また患者都合により来院されなかった。重度の肝障害、腎障害、心不全の患者は除外した。

＜内分泌学的評価＞

臨床データは診療記録を基に後ろ向きに採取した。ランダムGH＜1 ng/mL、IGF-I SDスコア（IGF-I SDS）＜2を生化学的コントロールの指標とし、2つともを満たすものを良好、いずれか1つを満たすものを中間、どちらも満たさないものを不良と定義した。また、ペグビソマント使用中の2人については、IGF-I SDSのみで評価した。

＜日本語版AcroQoLの開発＞

AcroQoLは22項目からなり、身体面（8項目）と精神面（14項目）の2つの成分をもつ。更に精神面は外見（7項目）と対人関係（7項目）の2つのサブスケールに分かれる。各質問に対してどの程度同意できるかを5段階のリッカート尺度で回答する。スケールは0-100点の範囲であり、高い程QoLが高いことを示す。

原版のスペイン語版をまずQoLに精通したの2人のプロのバイリンガル翻訳者に翻訳させ、お互いに突き合わせて調整した。それを別の翻訳者によりスペイン語に翻訳し、同等の有意性があるか検証した。そしてそれを5人の患者に施行して、理解しやすさ、文化との関係、明確性、適切な言葉遣いなどを検証し、修正した。この過程を経て、日本語版AcroQoLを完成させた。

＜研究デザイン＞

日本語版AcroQoLの内部一貫性はCronbachのα係数及び項目全体相関で評価し、Cronbachのα係数≧0.7、及び項目全体相関≧0.2を十分とした。併存的妥当性は第2回試験を受けた25人のAcroQoLとSF-36との比較で評価した。次に、全患者について日本語版AcroQoLのスケールを評価し、そのスケールと臨床的特徴との関連を解析した。また、コントロール状態により分けた3群間でのQoLを比較した。また、良好群で手術のみ群と薬物療法群のQoLを比較した。

＜統計＞

統計学的解析は、SPSS Statistics version 22 software package (IBM Inc., Chicago,IL, USA)を用いた。2変量の相関はSpearmanの相関係数を算出し評価した。2群間の比較はMann–Whitney U test又はχ^2 test、3群間の比較はKruskal–Wallis testを用いた。QoLと関連する独立した因子を検出する為の多変量回帰分析では、年齢、性別、罹病期間、IGF-I SDS、放射線療法の既往、下垂体機能低下症の有無を因子として含めた。$p<0.05$を統計学的有意とした。AcroQoLの得スケールは中央値と範囲で、その他のデータは平均値±標準偏差で記載した。

【結果】

全患者38人の平均年齢は56.1±12.6歳、男女比1:1、平均罹病期間は17.4±9.0年、平均血清GH、IGF-I値は各々2.08 ± 3.59 ng/mL、174.6 ± 65.3ng/mLであった。総スケール及び各サブスケールにおけるCronbachのα係数及び項目全体相関は各々0.76-0.93、0.20-0.84であった。第2回試験の25人の解析では、日本語版AcroQoLの身体面、精神面のスケールは、各々SF-36の身体面（$rs = 0.491$、$p = 0.013$）、精神面（$rs = 0.751$、$p <0.001$）のコンポーネントサマリースコアと有意に相関していた。

AcroQoL の平均総スケール、身体面及び精神面のスケールは各々67.0%(31.8–96.6%)、67.2%(18.8–100.0%)、67.9%（28.6–94.6%）であった。また、精神面のサブスケールである外見及び対人関係のスケールは各々57.1%　(21.4–92.9%)、78.6％（32.1–100.0%）であった。多変量回帰分析では、若年であること（$p = 0.020$)、放射線療法の既往（$p = 0.042$)が総スケールの低下に寄与した因子であった。2回の試験の経時的な解析では、IGF-I SDS の変化量と AcroQoL の総スケールの変化量に負の相関を認めた($rs = -0.449$, $p = 0.028$)。

生化学的コントロール別の比較では、3 群間に有意な差はなかった。放射線療法の既往のある患者を除いた良好群での解析では、興味深いことに、手術のみの患者は薬物療法中の患者に比べて精神面（$p = 0.036$)、その中でも外見（$p = 0.036$）のスケールが高かった。

【考察】

今回、我々は日本語版 AcroQoL を初めて作成し、その信頼性を示した。内部一貫性を示すCronbachのα係数及び項目全体相関も原版のスペイン語版とほぼ同等に十分であった。加えて、SF-36 ともよい相関がみられ、その妥当性を補強した。さらに、IGF-I SDS の変化量と AcroQoL の総スケールの変化量に相関を認めた。これらの結果は、日本語版 AcroQoL の妥当性、有用性を示している。

次に、手術のみで生化学的コントロールが得られた患者は、薬物療法中の患者に比べて精神面、特に外見の QoL が優れていた。手術によって治癒した患者が生涯薬物療法が必要な患者に比べて、高い精神面の QoL を示すことは容易に想像できるが、興味深い点は外見の QoL が優れていたことである。これを説明しうる1つの可能性として、2 つの治療法の外見の改善に対する効果の違いが挙げられる。手術のみの場合には、より急速な GH 及び IGF-I の正常化が得られるため、急速な外見の改善が得られ、薬物療法に比べて患者自身がそれを実感しやすいのかもしれない。今回の我々の解析では、QoL 低下のリスクとなることが多数報告されている放射線療法の既往のある患者を除外したことで、手術と薬物療法の QoL に与える影響をより高精度で評価することができたと考えられる。

また、先端巨大症患者では若年者ほど QoL が低下していた。癌や糖尿病患者においても、同様の報告がなされており、社会や人生経験の有無や健康状態に対する期待、病気に対する恐怖心の大きさがその要因ではないかと推察されている。これらの点は、先端巨大症患者にも当てはまりうると考えられた。

結論として、今回新規に作成した日本語版 AcroQoL は十分な信頼性が認められた。若年であることと、放射線療法の既往が QoL 低下のリスク因子であった、生化学コントロール良好の患者においては、手術のみで寛解した患者の方が薬物療法中の患者よりも QoL が優れていた。このことは、たとえ生命予後は変わらなくても、可能であれば手術療法で生化学的寛解を得ることが重要であることを示唆するとともに、より QoL を改善するような薬物療法の更なる進歩が期待される。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第 2738 号	氏　名	吉田　健一
論文題目 Title of Dissertation	先端巨大症患者において、手術による寛解は薬物療法による寛解よりも高いQoLを示す ― 新規に開発した日本語版AcroQoLを用いた検討 The quality of life in acromegalic patients with biochemical remission by surgery alone is superior to that in those with pharmaceutical therapy without radiotherapy, using the newly developed Japanese version of the AcroQoL		
審査委員 Examiner	主　査 Chief Examiner 菊 陳信 副　査 Vice-examiner 曽良一郎 副　査 Vice-examiner 甲村 美之		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

【背景】

手術、薬物、放射線療法が進歩し多くの先端巨大症患者において生化学的なコントロールが得られるようになったが、生活の質（QoL）の改善は未だ不十分である。先端巨大症に特異的な QoL 指標として、スペインで AcroQoL が開発され各国で使用されているが、日本語版がなかった。本研究では、日本語版 AcroQoL を開発し、その信頼性を検証し、日本人先端巨大症患者の QoL と関連する因子を解析した。

【方法】

AcroQoL は身体面と精神面の 22 項目からなり、精神面は外見と対人関係の 2 つのサブスケールに分かれ、各質問に対する同意度を 5 段階のリッカート尺度で回答する。スケールが高い程 QoL が高いことを示す。原版のスペイン語版を翻訳し別の翻訳者がスペイン語に逆翻訳し検証した。これを 5 人の患者に施行して修正し、日本語版 AcroQoL とした。日本語版 AcroQoL の内部一貫性は Cronbach の α 係数及び項目全体相関で評価し、Cronbach の α 係数≧0.7、及び項目全体相関≧0.2 を良好とした。

対象とした先端巨大症患者 38 人の診療記録を後ろ向きに調査し、生化学的コントロール状態を、ランダム GH<1 ng/mL、IGF-I SD スコア（IGF-I SDS）<2 の両者を満たすものを良好（26 人）、いずれか 1 つを満たすものを中間(7 人)、どちらも満たさないものを不良(5 人)に分類した。更に良好群から放射線療法の既往のある 4 人を除外し手術のみ（12 人）と薬物療法（10 人)の 2 群に分け検討した。ペグビソマント使用中の 2 人については、IGF-I SDS のみで評価した。

AcroQoL スケールと臨床的特徴との関連を解析し、3 群のコントロール状態で比較し、さらに良好群の手術群と薬物療法群を比較した。相関は Spearman の相関係数で評価し、2 群比較は Mann–Whitney U test 又は χ^2 test、3 群比較は Kruskal–Wallis test を用いた。年齢、性別、罹病期間、IGF-I SDS、放射線療法の既往、下垂体機能低下症の有無を変数として多変量回帰分析を行い QoL と関連する因子を検出した。

【結果】

総スケール及び各サブスケールにおける Cronbach の α 係数、項目全体の相関は各々0.76-0.93、0.20-0.84 と良好であった。2 回目を評価した 25 人の解析では、身体面、精神面のスケールは、各々SF-36 の身体面（$rs = 0.491$、$p = 0.013$）、精神面（$rs = 0.751$、$p < 0.001$）スコアと有意に相関していた。

AcroQoL の総スケール、身体面、精神面のスケールは各々67%（32–97%)、67%（19–100%)、68%（29–95%)、外見及び対人関係のサブスケールは各々57%（21–93%)、79%（32–100%）であった。多変量回帰分析では、若年（$p = 0.020$)、放射線療法の既往（$p = 0.042$）が総スケールの低下と関連した。IGF-I SDS の変化量と AcroQoL の総スケールの変化量に負の相関を認めた（$rs = -0.449, p = 0.028$)。

生化学的コントロール別では、3 群間に有意な差はなかった。手術のみの患者は薬物療法中の患者に比べて精神面（$p = 0.036$)、特に外見（$p = 0.036$）のスケールが高かった。

【考察】

本研究で作成した日本語版 AcroQoL は原版のスペイン語版と比べて遜色なく、SF-36 ともよく相関した。IGF-I SDS の変化量と AcroQoL の総スケールの変化量に相関を認めた。日本語版 AcroQoL の妥当性、有用性を示す。

手術のみで生化学的コントロールが得られた患者は、薬物療法中の患者に比べて精神面、特に外見の QoL が優れ、手術による治癒で急速な GH 及び IGF-I の正常化が得られ、急速な外見の改善を実感しやすいことを示唆する。今回の解析では、QoL が低下することが知られている放射線療法の既往のある患者を除外したことで、手術と薬物療法の QoL に与える影響をより高感度で評価できた可能性がある。

【結語】

本研究はスペイン語で開発されたスペインで AcroQoL の日本版を作成し validation を行った上で、手術のみで治癒が得られた場合と薬物療法が必要であった場合で外見の QoL が優れたことを示した。今後さらなる応用が期待できる研究成果であり、価値ある業績である。よって本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。