

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18962

研究課題名（和文）QOLの解釈可能性を高めるMIDの設定とフィードバックのためのウェブシステム開発

研究課題名（英文）Investigation of minimally important differences for improving interpretability and development of a Web-based feedback system

研究代表者

宮脇 義亜（MIYAWAKI, YOSHIA）

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：10761116

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：近年、パソコンやスマートフォンなど電子機器の利用が普及している。個人所有のデバイスを利用し、医学研究におけるデータ収集と管理、リアルタイムの簡易集計と経時的表示機能を有するウェブベースのソフトウェアを開発した。本システム上では回答された情報について分析、モニタリング、フィードバックが行われる。回答者に対し結果をフィードバックするためには、その経時的変化の解釈に必要な基準値（最小重要差）をあわせて表示する必要がある。本研究では、ウェブシステムの開発と並行し、全身性エリテマトーデス患者を対象として実際に経時的データを収集することにより最小重要差を算出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SLEに広く使用される生活の質（QOL）尺度の最小重要差を確立することには、今後のQOL研究や新薬の効果を調査する臨床試験の解釈の指標を提供するうえで重要な価値がある。このような指標は臨床現場においても副腎皮質ステロイドの投与量を調整するための指標としても役立つ。オンラインでQOL調査が完了できれば、COVID-19および季節性インフルエンザ等の感染流行期にも病院を訪れる必要がなくなり、調査機会の逸失を低減できるという利点がある。即時フィードバック機能を備えることは回答のモチベーションを高めさらなる精緻かつ妥当な将来のQOL研究の実施に繋がることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Recently, the use of personal electronic devices such as personal computers and smart phones has widely spread. For the use of personally-owned devices in medical research, we have developed a web-based software system with functions for collecting survey data, summarizing the results, and providing feedback. This system uses Grafana, an advanced dashboard for viewing various database metrics via a web browser and provides an open platform for analysis, monitoring, and feedback. For feedback of the information to respondents and researchers, it is necessary to display summarized values along with the reference values (minimally important differences) necessary for deciphering changes over time. In this study, the minimum significant difference was calculated by actually collecting the data of systemic lupus erythematosus (SLE) patients over time concurrent with the development of the system.

研究分野：膠原病・リウマチ学，疫学

キーワード：ウェブシステム 最小重要差 患者報告型アウトカム 全身性エリテマトーデス アンブレラレビュー

## 1. 研究開始当初の背景

全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus; SLE) は、慢性進行性の自己免疫疾患であり、副腎皮質ステロイド薬は治療のキードラッグとして現在でも頻用されている。生命予後の改善と共に生活の質 (QOL) の低下が診療上の課題である。国内で使用される SLE 患者の QOL 評価尺度は、どのくらい変化すれば臨床的意義のある変化の解釈に必要な基準 (最小重要差) が設定されておらず、その経時的変化の解釈が難しかった。本研究では国内の SLE 患者レジストリデータを用いて QOL 評価尺度 (LupusPRO) の最小重要差を明らかにする。次いで、SLE 治療の主軸となる副腎皮質ステロイド薬の年次変化量が精神的健康に与える影響を統計学および臨床的側面から評価する。SLE 患者の健康状態に関する情報を最小重要差とあわせて表示することにより、診療現場へ速やかにフィードバックする機能を有するウェブシステムを開発し、将来的に再燃率、入院率、死亡率等のハードアウトカムとの関連を調査する基盤とする。

## 2. 研究の目的

- (1) SLE 特異的 QOL 評価尺度 (LupusPRO) の最小重要差の推定
- (2) 副腎皮質ステロイド薬の年次変化量が精神的健康に与える関連の評価
- (3) 経時的健康状態のフィードバック機能を有するウェブシステムの開発
- (4) SLE 患者における長期ハードアウトカムに係るリスク因子の予備的検討

## 3. 研究の方法

- (1) SLE 特異的 QOL 評価尺度 (LupusPRO) の最小重要差の推定

2020 年 9 月から 2023 年 3 月にかけて大学病院 3 施設に通院している 20 歳以上の SLE 患者を登録する前向きコホートを設立した。同コホートを用いて SLE 疾患特異的 QOL 尺度 LupusPRO を測定した。対象者は登録時から 3 ヶ月と 12 ヶ月の計 3 時点で LupusPRO に回答し、同時に自身の健康状態の変化に関する Global Rating (0; 不変, 1+ ; 最小改善) に 3 ヶ月と 12 ヶ月時点で回答した。アンカー法を用いて、3 ヶ月、12 ヶ月各時点の最小改善 (1+) 群と不変群 (0) における平均変化量の差を、SLE 患者が改善したと主観的に知覚できる、それぞれの最小重要差と推定した。

- (2) 副腎皮質ステロイド薬の年次変化量が精神的健康に与える関連の評価

2016 年から 2022 年 1 月にかけて 15 施設 1775 人を登録している国内 SLE 患者コホート (LUNA) を用いて、LupusPRO の心理的健康観の年次変化と副腎皮質ステロイドの年次変化との関連を評価した。心理的健康観 (Cronbach  $\alpha=0.43-0.93$ , Test-retest reliability= $0.55-0.92$ ) は、5 件法 6 項目で構成される LupusPRO に含まれる一領域であり、スコア範囲は 0 から 100 ポイントを取る。スコアが高いほど精神的健康状態が良好と解釈される。心理的健康観のスコアの年次変化をアウトカムとし、副腎皮質ステロイド薬の年次変化量を要因として、欠測補完後に一般化推定方程式 (GEE) を用いて、年齢、性別、罹病期間など潜在的交絡因子を含めモデル化を行い回帰係数 ( ) を算出し、ロバスト分散を用いて 95% 信頼区間 (CI) を推定した。

- (3) 経時的健康状態のフィードバック機能を有するウェブシステムの開発

オンラインプラットフォーム DeCapris (Database using Electronic Capturing of Patient-Reported Information in SLE and Other diseases) を構築した。サーバーへのログインは、対象者はまず研究者より配布されるリーフレットに記載された QR コードまたは URL からプラットフォームにアクセスし、リーフレット内の仮 ID および仮パスワードを用いて仮ログインする。ウェブシステム上に設置されたマイページに、対象者が必要な情報を登録することによりアンケート選択画面に遷移する。システム管理者は、公開鍵暗号方式により固定 IP アドレスからシステム接続が可能となる。格納されるデータを用い描画ツールの更新は 5 分毎に行われ、回答者はその時点における回答者の集計結果を踏まえたフィードバックを即時に得られる。管理者による汎用形式 (csv) を用いたデータ出力機能を備えている。質問表の表示は 800 × 600 ピクセルを原則とし、内容・構造の編集を研究者自身で実施できる仕様とした。

- (4) SLE 患者におけるハードアウトカム発症リスク因子に関する予備的検討

2022 年 6 月時点で SLE の心血管疾患の発症リスク因子を検討・報告したシステムティックレビューおよびメタ解析を、PubMed, Embase, Cochrane Library 等のデータベースを用いて系統的検索を行った。心血管疾患の定義は心筋梗塞、不安定狭心症、心不全、脳卒中とした。対象と

なるシステマティックレビューの候補文献を 2 名のレビュワーが確認し、対象論文からデータ抽出を実施した。システマティックレビュー論文の品質について AMSTAR (Appraisal tools such as the Measurement Tool to Assess systematic Reviews) 2 を用いて評価した。

#### 4 . 研究成果

##### (1) SLE 特異的 QOL 評価尺度 (LupusPRO) の最小重要差の推定

対象者 191 人、対象者は、年齢中央値 48 歳、女性 92%、SLE 診断からの期間中央値 14 年、副腎皮質ステロイド投与量中央値 5 mg/日、SLE の疾患活動性 (SLEDAI) スコア中央値 2.0 (四分位範囲 0.0-4.0)、SLE ダメージ指数 (SDI) 中央値 1.0 (四分位範囲 0.0-2.0)であった。3 ヶ月時点の心理的健康観の平均変化量は最小改善 (1+) 群で平均 6.9, 不変群 (0) 群で平均 4.6 であった。12 ヶ月時点の心理的健康観の平均変化量は最小改善 (1+) 群で平均 9.0, 不変群 (0) 群で平均 6.3 であった。アンカーベース法による心理的健康観 (改善) の最小重要差は 3 ヶ月時点で 2.3, 12 ヶ月時点で 2.7 ポイントと推定された。

##### (2) 副腎皮質ステロイド薬の年次変化量が精神的健康に与える関連の評価

解析対象 1657 人 (観察総数 3436) 対象者は、年齢中央値 47 歳、女性 88%、SLE 診断からの期間中央値 12 年、副腎皮質ステロイド投与量中央値 5 mg/日、SLEDAI スコア中央値 4.0 (四分位範囲 2.0-6.0)、SDI スコア中央値 1.0 (四分位範囲 0.0-2.0)であった。GEE 法で、副腎皮質ステロイドの年次変化量と心理的健康との間に負の相関を認めた ( $r = -0.46$ , 95%CI [-0.71 to -0.21],  $p < 0.01$ )。最小重要差の達成に必要な副腎皮質ステロイド変化量は年平均 6 mg (プレドニゾロン換算) 相当であることが推定された。

##### (3) 経時的健康状態のフィードバック機能を有するウェブシステムの開発

国内に設置された専用サーバーを用いて DeCapris (Database using Electronic Capturing of Patient-Reported Information in SLE and Other diseases) を構築・稼働した。本ウェブシステム利用に、専用のソフトウェアやアプリケーションは必要とせず、回答者が自身の PC やスマートフォンを用いてアクセスすることが可能である。画面に表示される利用規約の確認を経て、同意ボタンを押下する。対象者によりメールアドレスが登録されると承認メールが配信され、パスワードの再設定により、本ウェブシステムの利用登録が完了する。

格納されているデータを用いた描画ツールの更新は 5 分毎に行われ、回答者はその時点における回答者の集計結果を踏まえたフィードバックを即時に得られる。質問表表示は 800 × 600 ピクセルを原則としており、質問内容と構造の編集は研究者自身で実施できることを念頭に設計された。また管理者ダッシュボードから、汎用形式 (csv) を用いたデータ出力機能を備えた。調査票設計の柔軟性と即時フィードバックの機能性を備えた本ウェブシステムを用いた今後の展望として、将来のハードアウトカムと各種患者報告型アウトカムの関連を評価する前向き研究に用いることでデータ収集の信頼性の向上、集計時の人的エラーの低減と迅速な実施が期待できる。

##### (4) SLE 患者におけるハードアウトカム発症リスク因子に関する予備的検討

SLE 患者における心血管疾患発症のリスク因子を検討したシステマティックレビューとメタ解析として合計 9 件が抽出された。本研究から、SLE に特異的な因子として、SLE の疾患活動性、SLE の発症からの期間、小児期に発症した SLE、人種、治療薬、自己抗体、遺伝子等の危険因子が同定された。AMSTAR2 でシステマティックレビュー論文の品質を評価したところ、いずれの報告の品質も critically low であることが判明した。2 件以上のシステマティックレビューで報告され、効果量の統合が可能であったリスク因子はループス腎炎のみ、その相対リスクの統合値 1.68 (95%信頼区間 1.22-2.30)、ループス腎炎の有無が心血管疾患発症のリスク因子の 1 つであることが示唆された。さらに、心血管疾患の発症リスク因子に関するエビデンスが本領域で十分に蓄積していない現状が明らかになった。将来のハードアウトカムと各種患者 QOL 尺度のスコアとの関連を評価する研究において、本検討から、潜在的交絡因子の候補として抽出された項目の測定を含める必要性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyawaki Y, Shimizu S, Ogawa Y, Sada KE, Katayama Y, Asano Y, Hayashi K, Yamamura Y, Hiramatsu-Asano S, Ohashi K, Morishita M, Watanabe H, Takano-Narazaki M, Matsumoto Y, Yajima N, Yoshimi R, Shimojima Y, Ohno S, Kajiyama H, Ichinose K, Sato S, Fujiwara M, Yamazaki H, Yamamoto Y, Wada J, Fukuhara S.	4. 巻 23
2. 論文標題 Association of glucocorticoid doses and emotional health in lupus low disease activity state (LLDAS): a cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-021-02466-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katayama Y, Miyawaki Y, Shidahara K, Nawachi S, Asano Y, Ohashi K, Katsuyama E, Katsuyama T, Narazaki M, Matsumoto Y, Sada KE, Yajima N, Shimojima Y, Yoshimi R, Ichinose K, Kajiyama H, Fujiwara M, Sato S, Wada J	4. 巻 32
2. 論文標題 Association of alcohol consumption and fatigue in SLE: A cross-sectional study from Lupus Registry of Nationwide Institution (LUNA) cohort	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lupus	6. 最初と最後の頁 531, 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/09612033231159471	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katayama Y, Yanai R, Itaya T, Nagamine Y, Tanigawa K, Miyawaki Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Risk factors for cardiovascular diseases in patients with systemic lupus erythematosus: an umbrella review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-023-06608-6	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 宮脇義亜, 松本和也, 廣瀬啓, 志田原健太, 縄稚翔一, 中土井崇人, 浅野洋介, 片山祐, 勝山恵理, 勝山隆行, 檜崎真理子, 松本佳則, 佐田憲映, 柳井亮, 矢嶋宣幸, 高谷亜由子, 一瀬邦弘, 梶山浩, 西村啓佑, 木田節, 下島恭弘, 吉見竜介, 大野滋, 大西貴久, 佐藤秀三, 藤原道雄, 松尾裕介, 和田淳
2. 発表標題 SLE患者の心理的健康観の最小重要差と副腎皮質ステロイド量の検討:多施設共同前向きコホート研究 (Lupus registry of Nationwide institutions : LUNA)
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松本和也, 宮脇義亜, 志田原健太, 縄稚翔一, 浅野洋介, 片山祐, 大橋敬司, 勝山恵理, 勝山隆行, 榎崎真理子, 松本佳則, 佐田憲映, 柳井亮, 矢嶋宣幸, 高谷亜由子, 一瀬邦弘, 和田淳
2. 発表標題 SLE患者の健康関連QOL指標の解釈を可能にする最小重要差の検討: 前向きコホート研究から登録時記述疫学
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshia Miyawaki, Kenta Shidahara, Shoichi Nawachi, Yosuke Asano, Yu Katayama, Keiji Ohashi, Eri Katsuyama, Takayuki Katsuyama, Mariko Narazaki, Yoshinori Matsumoto, Ken-ei Sada, Ryo Yanai, Nobuyuki Yajima, Ayuko Takatani, Kunihiro Ichinose, Jun Wada
2. 発表標題 The minimally important difference as the interpretability of emotional health domain in Japanese version of LupusPRO for SLE patients; preliminary results of a prospective cohort study
3. 学会等名 European League Against Rheumatism (EULAR) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮脇義亜, 浅野洋介, 片山祐, 林啓悟, 大橋敬司, 勝山隆行, 榎崎真理子, 松本佳則, 佐田憲映, 矢嶋宣幸, 吉見竜介, 大野滋, 一瀬邦弘, 和田淳
2. 発表標題 SLE患者における副腎皮質ステロイド投与量と心理的健康観に関する 縦断的検討
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

オンラインプラットフォーム DeCapris. Available from: <https://decapris.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------