

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2023

課題番号：17K12215

研究課題名（和文）遺伝性神経難病TTR-FAPの症状マネジメントガイドブックの開発

研究課題名（英文）Development of a guidebook for symptom management in TTR-FAP, a hereditary neurological disorder

研究代表者

柘中 智恵子（Kukinaka, Chieko）

熊本大学・大学院生命科学研究部（保）・准教授

研究者番号：60274726

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、TTR-FAP患者の症状マネジメントについて実態調査を行い患者が置かれている状況を明らかにすることである。しかし、COVID-19感染症のため直接接研究对象者である患者と面談する機会がない状況にあった。そのため、今回は患者に臨床的な場面で対応した現状を踏まえて、使用する評価スケールを検討することにした。

その結果、精神状態を評価するためにはSEIQoL-DW、Mishelの不確かさ尺度（療養の場を問わず使用できる尺度、家族用尺度）、HADSが効果的だと判断した。身体機能は、PNDスコア、EQ-5D-5Lを使用できると判断した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TTR-FAP患者は、全身臓器にアミロイドが沈着し、末梢神経障害、自律神経障害などの症状がおこる常染色体顕性遺伝性疾患である。近年、薬物療法が発達した。しかし、日本での患者や家族のQOLを明らかにした研究はない。治療法が変化している段階で、患者の「今」の心情を数量的に知ることは、今後のケアや遺伝カウンセリングに大きな示唆を与える。

今回は、様々な尺度を検討し、TTR-FAP患者と家族に使用可能な尺度について明らかにした。今後は、これらの尺度を用いて研究することで、日本でのTTR-FAP患者と家族のQOLを明らかにすることができる。引いては症状マネジメントの評価につながっていくと考える。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to investigate the actual situation regarding symptom management in patients with TTR-FAP and to clarify the situation in which patients are placed. However, due to the COVID-19 infection, there was no opportunity to directly interview the patients who were the subjects of the contact study. Therefore, it was decided to consider the assessment scale to be used in this study, based on the current situation in which the patients were dealt with in clinical situations.

As a result, the SEIQoL-DW, Mishel's Uncertainty Scale (a scale that can be used in any treatment setting and for family members) and HADS were judged to be effective for assessing mental status. For physical functioning, the PND score and EQ-5D-5L were judged to be usable.

研究分野：慢性看護学

キーワード：遺伝性難病 TTR-FAP QOL 症状マネジメント

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

今や医学は次世代シーケンサーの登場で、ヒトの全遺伝子配列の解読が、より一層、短期間・低コストで可能となり、疾患の病因や発症機序の研究だけでなく、診断や治療など医療のどの段階においても遺伝学的アプローチは必須となった¹⁾。

平成 27 年「難病の患者の医療等に関する法律（以下、難病法と略す）」によって指定された 306 疾患（令和 6 年 4 月時点では 341 疾病）の多くは遺伝性・先天異常の疾患であり、各疾患は診断基準と重症度分類が明らかにされた。また、難病は平成 25 年障害者総合支援法により「その他の障害」に認定され障害福祉サービスの対象疾患にもなった²⁾。これら法整備の状況から、看護職には各遺伝性稀少疾患について対象理解と根拠に基づいた看護を明らかにすることが求められている。

症状マネジメントで重要なことは、①患者の個別の体験としての症状を扱うこと、②症状によって影響を受ける「生活」と心の変化を扱うこと、③症状への効果的な医療介入を導入すること、④症状マネジメントに患者が参加できるようにはからうことである³⁾とされており、がん領域での報告が多い。しかし、神経難病領域においては、筋委縮性側索硬化症など看護が体系化されている主な疾患でさえ、徐々に運動機能が低下するという特異性からセルフマネジメントの視点で看護は捉えられてこなかった。患者の自己効力感や価値観を大切に症状マネジメントするためには、患者のセルフマネジメントの視点が必要である。

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（以下、TTR-FAP と略す）は、指定難病の常染色体優性遺伝の神経疾患である。アミロイドが全身に沈着するため症状が多彩で発症後 10 年で寝たきりになり死亡する。肝臓移植によって生命予後は延長したが、移植後も生涯にわたり心疾患・失明・激しい下痢と便秘・吐気・末梢神経障害と向き合わなければならず、多くの診療科を受診しなければならない医療・介護依存度の高い慢性疾患である⁴⁾。熊本大学や信州大学のアミロイドーシス診断センターには、全国から遺伝子診断依頼があり、同じ遺伝子型でも 35 種類の変異部位があることがわかってきた（世界で 100 種以上）。同じ遺伝子型でも表現型は様々で、30 代若年発症患者だけでなく 60 代以上の高齢発症者も増加しており、推定百十数名だった患者数が、現在では数百～数千名ではないかと言われている⁵⁾。遺伝学的検査による診断数の増加によって、近年、国内で急増している遺伝性神経難病であるが、それでも国内では、各県に数十名であり患者も医療者も診療やケアに戸惑う疾患でもある。

我々はこれまで、看護職向けのケアマニュアルと教育プログラムを開発し一定の評価を得た⁶⁾。数ある遺伝性神経難病の中で TTR-FAP はある程度ケアの方向性が明確になったが、患者の立場でのセルフマネジメントの視点に基づく症状マネジメントは明らかにしてこなかった。TTR-FAP は、対症療法の進歩により 10 年で死亡する疾患から複雑な病態を呈する慢性疾患へと変容した。当事者目線のガイドブックを開発し、症状マネジメントに患者が参加できるようにはからうためにもセルフマネジメントの視点を明らかにすることは喫緊の課題である。

2. 研究の目的

本研究では、当初の目的を患者の症状の体験・生活と心の変化としてのセルフマネジメントの現状を明らかにし、QOL の質的評価を行い看護のアプローチについて検討する。そして、その結果を踏まえて患者・家族向けのセルフマネジメントガイドブックを開発するとしていた。

しかし、新型コロナウイルス感染症の蔓延によって、当事者に対する研究を行うことが困難になったこと、外出する患者が減少したこと、セルフマネジメントには当事者の価値・信念を明らかにすることがより効果的であることにより、当初の研究目的を変更した視点でのセルフマネジメント研究が必要になったことなどから、以下の目的に変更して実施した。

新たな研究目的として、TTR-FAP 当事者の SEIQoL とその関連要因を明らかにするために、評価指標を明らかにすることである。ここでいう当事者とは、発症している患者、発症しない配偶者、遺伝子病的バリエーションを受け継いでいる可能性がある人（at risk 者）、遺伝学的検査を受けて陽性だった人（未発症保因者）、発症前遺伝学的検査で陰性だった人を指す。

3. 研究の方法

研究当初の予定は、以下の方法を実施する予定であった。

(1) 修正版：症状マネジメントモデル The Model of Symptom Management;MSM の活用

症状マネジメントのモデルについては、がん看護領域で開発されている MSM を参考にする。これまで遺伝性神経難病では活用されてこなかったが、この概念を参考にすることでがん患者との比較も可能となる。

(2) 難病研究に特徴的な尺度と QOL の質的評価法 SEIQoL を活用

病状経過については、難病領域の経過図を活用することで、他の神経難病との比較も可能となる。また、患者の心理を確認するためには、難病特有の概念が必要となる。そこで、患者・家族の「不確かさ」（尺度あり）についても明らかにする。また、症状の結果を確認するための QOL 測定法として WHO が選んだ健康関連 QOL の一つである主観的 QOL 評価法 SEIQoL を使用する。SF36 のような QOL 尺度では「できる・できない」の機能評価となっており症状が進行する神経疾患には使用困難であること、本来 QOL は個人の価値によって決められることから主観的 QOL 評

評価を取り入れる。

(3) 患者だけでなく家族も対象とする

遺伝性家系においては、遺伝的課題を抱える人は発症した患者だけではない。子どもやきょうだいは、将来発症する可能性がある (at risk) といった点で当事者性があり、配偶者は患者の親であるという当事者性を持つため家族についても研究対象とし、遺伝性疾患家系に生きる人々の価値を明らかにし看護アプローチについて検討する。

上記の当初の研究方法を踏まえ、本研究期間では、熊本大学病院に通院する外来患者および入院患者と対応する中で、当事者がセルフマネジメントできるようにするための適切な評価方法について検討することを目的にし、変更後の研究目的に合わせて、研究方法を以下に変更して実施した。

(1) 研究責任者の臨床経験から、当事者の状況を把握する。

(2) 文献検討を行い、臨床経験を踏まえて、評価方法について検討し、当事者の状況をみる概念枠組みを作成する。

4. 研究成果

(1) 発症した患者の状況

①身体的側面の評価

TTR-FAP 患者の症状として、末梢神経障害・運動感覚障害、自律神経症状、心症状 (心不全・不整脈) が日常生活に大きな影響を及ぼしていることがわかっている。そこで、身体的側面の評価として、先行研究より、疾患特異的な評価尺度として、Norfolk QOL-DN、PND スコア、下肢神経障害障害スコア (NIS-LL)、The Transthyretin Amyloidosis-Quality of Life (ATTR-QOL)、包括的評価尺度として、SF-36、EQ-5D-5L について検討した。

Norfolk QOL-DN (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy) は、大小の神経線維機能に関連性の高い 35 項目に絞られた改訂版が主に用いられている。元々、糖尿病末梢神経障害の評価として作成された指標であるが、TTR-FAP 患者は多発神経障害があることから、新たに開発された疾患修飾療法の治療薬の評価指標として用いられている⁷⁾⁸⁾。ドメインは、身体機能/大径線維ニューロパチー (-4~56 点)、小径線維ニューロパチー (0~16 点)、日常生活動作 (0~20 点)、症状 (0~32 点)、自律神経障害 (0~12 点) の 5 つから構成され、合計スコアは -4 点 (考えられる最良の QOL) から 136 点 (考えられる最悪の QOL) までである。当該尺度の管理データベースで確認したが、現段階では疾患修飾療法の評価研究としては使用されていたが、QOL 研究の一環としての使用許可を得ることは困難であることがわかった。

PND スコアは、末梢神経障害の病期および重症度を、主に歩行能力に基づいて評価する⁸⁾。治療薬使用の評価尺度として TTR-FAP 患者の評価に使用されいた⁹⁾。下肢の運動・感覚障害によって 6 段階評価ができ、簡便に調査可能である。

下肢神経障害障害スコア (NIS-LL) は、神経障害を評価する尺度であり、運動機能/筋力低下 (NIS-W)、腱反射 (NIS-R)、感覚 (NIS-S)、の 3 つから構成されている。算出されたスコアの合計が高いほど、神経機能が障害されていることを意味しており、NIS の中で下肢の評価に重点をおいた 14 項目に限定したものを NIS-LL (NIS-Lower Limbs) といい、NIS-LL の合計スコアが高いほど、下肢の神経機能が障害されていることを意味している⁸⁾。

The Transthyretin Amyloidosis-Quality of Life (ATTR-QOL) は、2023 年に報告された TTR-FAP に特化して開発された初の疾患特異的尺度である¹⁰⁾。Norfolk QOL-DN は、糖尿病性末梢神経障害用の尺度であり、PND スコアや下肢神経障害障害スコア (NIS-LL) は、主に神経障害を評価する尺度であった。これまで、TTR-FAP に特異的な患者報告アウトカム (PRO) 指標がないため、TTR-FAP における健康関連 QOL (HRQOL: Health Related Quality of Life) の一貫した測定は困難であったことから、2023 年に特化した PRO 指標である Transthyretin Amyloidosis - Quality of Life Questionnaire (ATTR-QOL) が疾患特異性尺度として開発された。今後はこの尺度の使用が期待されるが、日本語訳版がないため、現段階では日本国内では使用できない。Test-retest を行って日本語版を作成できるようにしていくことを検討することにした。

SF-36 は、(MOS 36-Item Short-Form Health Survey) は、HRQOL を測定するための科学的で信頼性・妥当性を持つ尺度である¹¹⁾。36 項目の質問より構成されており、身体機能、日常役割機能 (身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康の 8 つの下位尺度を測定し、身体的健康度と精神的健康度に関連する尺度であり、下位尺度は 100 点満点でスコア化され、スコアが高いほど QOL が高いことを意味する⁸⁾。身体的健康度と精神的健康度の両方を測定できるメリットがあるが、質問項目が 36 項目であることは、全身倦怠感や上下肢の筋力低下、視力低下など体調が悪い TTR-FAP 患者に調査する質問紙として検討すべき事項である。この質問紙には、質問項目を 8 項目、12 項目と少なくした尺度もあるため、SF グループの尺度を採用するとすれば、それぞれの質問紙の比較検討が必要となる。

EQ-5D-5L (EuroQol 5-dimensions 5-levels) は、5 つのドメイン (移動の程度、身の回りの管理、ふだんの生活、痛み/不快感および不安/ふさぎ込み) に基づく患者報告による QOL の評価指標であり、包括的尺度の一つである。全体スコアは 0~1 点の尺度に基づき、0 点は QOL が最も悪い状態、1 点は QOL が最も良い状態 (完全な健康状態) を示す^{8) 12)}。質問項目も少なく、TTR-FAP 患者の身体機能を考えると負担感も小さいことが考えられる。また、包括的尺度としては、イギリス、フランスなど全世界でも使用されていることから他疾患との評価を行いやすいと考えられ

る。

②精神的側面の評価

精神的側面の評価としては、SEIQoL-DW 評価法、不確かさ、HADS の 3 つの尺度について検討した。

SEIQoL (Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life) は、個人の生活の質評価法であり、個人の生活の質 (Individual Quality of Life) を評価 (Evaluate) するための計画 (Schedule) である¹³⁾。半構造化面接法と VAS による評価法と重み付けの理論により成り立っている。SEIQoL は世界各国で使われている生活に関する代表的な PRO (Patient Reported Outcome: 患者の報告するアウトカム) であり、包括的な QOL (生活の質) 評価法の一つである。世界で、慢性疾患、難病、緩和ケア領域における QOL 評価方法として使われており、質的評価と量的評価の組み合わせにより評価する¹³⁾。SF36 のような QOL 尺度では「できる・できない」の機能評価となっており症状が進行する神経疾患には使用困難であること、本来 QOL は個人の価値によって決められることから主観的 QOL 評価法を取り入れる必要がある。

不確かさ尺度は、Mishe によって開発された尺度を日本語版に訳して使用されている¹⁴⁾。難病である多発性硬化症やがんなどで使用されている。Mishe は、病気の不確かさの認知は、病気への対処や病気の受け止めに大きく影響すると述べており、TTR-FAP 患者にとっても今後自身の症状がどのように進行するのか、進行がどれくらい停止するのか不確かさの中で過ごしているため、尺度として必要だと考えた。不確かさの尺度はいくつか開発されているが、TTR-FAP 患者は、在宅療養しているため、「療養の場を問わず使用できる病気の不確か尺度」¹⁵⁾ が適切であると考えた。

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)¹⁶⁾ は、一般外来に身体疾患を訴えて来院する患者の不安と抑うつを測定することを目的に英国で開発された尺度である。様々な国で使用できるよう翻訳されており、日本語にも訳されている。過去 1 週間の様子について抑うつに関する 7 項目と不安に関する 7 項目の合計 14 項目で構成されているスクリーニング尺度であるため、短時間に実施可能である。State-Trait Anxiety Inventory (状態 - 特性不安尺度) : STAI も検討したが、不安だけでなく抑うつ傾向も判断できるため、HADS が適切ではないかと検討した。

(2) 家族の状況

TTR-FAP の場合、家族といっても様々な立場にある。遺伝性難病を研究する上では、「受け継がれる遺伝」に着目し、家族ダイナミクスをみるためには、家族の立場での違いを明確にする必要があると考えた。

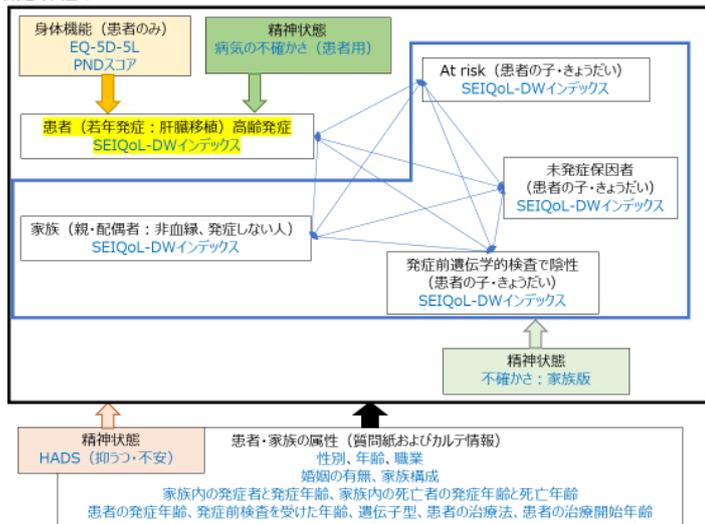
家族の立場の違いは、以下の通りである。発症しない配偶者、遺伝子病的バリエーションを受け継いでいる可能性がある人 (at risk 者)、遺伝学的検査を受けて陽性だった人 (未発症保因者)、発症前遺伝学的検査で陰性だった人。

家族の精神状態を把握するための尺度として、患者同様に、精神面を測定する尺度として、不確かさ (家族版)¹⁷⁾、HADS、SEIQoL を使用することを検討した。

以上の結果より、健康に関する QOL (health-related quality of life; HRQOL) は、アウトカムとして開発されてきた経緯があり、身体面、心理面 (精神面)、社会面、役割・機能面の 4 つの構成要素を持ち、健康を多面的に捉えることが重要だとされている。このような指標は、意思決定 (shared decision making; SDM) の際のコミュニケーションツールとして有効とされており、アンメット・ニーズを探るためにも重要視されている。

TTR-FAP は治療法の進歩により 10 年で死亡する疾患から複雑な病態を呈する慢性疾患へと変容した疾患である。国際的にもホリスティックケアが提唱され、早期診断と早期治療開始、多職種連携ケアに加え、医療従事者と患者間のオープンな対話により共通の意思決定と一貫した病勢進行のモニタリングが必要であることが強調されるようになった。しかし、患者によっては、肝臓移植後も心疾患、視力障害、消化器症状 (激しい下痢と便秘・吐気)、末梢神経障害の病状の進行と向き合い、将来に対して不安を抱えながら地域で暮らしている。日々、子どもへの遺伝の罪責感に苛まれながら生きている人もいる。その一方で、肝臓移植に代わる最新の治療法として開発された疾患修飾療法は、症状の進行を抑制するためのものであり、如何に早期に治療するかが生命予後に大きな影響を与えるため、血縁者に病気を伝えて早期診断につなげることが重要になってきた。しかし、現在も症状に苦しむ患者とそれを取り巻く家族への支援は重要である。上記の結果をもとに作成した概念枠組みは以下の通りである。

概念枠組み



文献

- 1) Daack-S., et al. : Integrating genomics into undergraduate nursing education, Journal of Nursing Scholarship, 43 (3), 223-230, 2011
- 2) 小森哲夫・原口道子他編著 : 難病ケアマネジメント研修テキスト, 社会保険出版社, 2016
- 3) 内布敦子 : 症状マネジメントにおける看護技術 成人看護学概論, 医学書院, 2016
- 4) 終中智恵子他 : FAP 発症者の遺伝の診断と肝移植をめぐる体験の分析, 日本難病看護学会, 18 (3) , 171-183, 2014
- 5) Ando, Y et al. : TTR-familial amyloidotic polyneuropathy, Arch Neurol, 62(7), 1057-1062, 2005
- 6) 終中智恵子他 : ARCS モデルを活用した FAP の遺伝看護教育プログラムの作成, 第 15 回, 日本遺伝看護学会学術大会発表, 2016
- 7) David Adams et al. : Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis, N Engl J Med. Jul 5;379(1):11-21. 2018 doi: 10.1056/NEJMoa1716153.
- 8) 国内の医療関係者向け遺伝性 ATTR アミロイドーシス (FAP) 疾患情報提供サイト: https://hattramylodosis.jp/evaluation_and_follow_up (2024. 5. 31 確認)
- 9) David Adams : Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy Ther Adv Neurol Disord. 2013 Mar;6(2):129-39. doi: 10.1177/1756285612470192.
- 10) Meaghan et al. : The Transthyretin Amyloidosis - Quality of Life(ATTR-QOL) Questionnaire: Development of a Conceptual Model and Disease-Specific Patient-Reported Outcome Measure. Patient Related Outcome Measures, 14 213-222, 2023
- 11) Qualitest 株式会社 <http://www.qualitest.jp/qol/sf36.html> (2024. 5. 31 確認)
- 12) Gimena Hernandez, et al, :EuroQol (EQ-5D-5L) Validity in Assessing the Quality of Life in Adults With Asthma: Cross-Sectional Study. J Med Internet Res. 2019 Jan; 21(1): e10178. Published online 2019 Jan 23. doi: 10.2196/10178
- 13) 日本版 SEIQoL-DW <http://seiqol.jp/> (2024. 5. 31 確認)
- 14) 野川道子 : Mishel の病気の不確かさ尺度 (Community Form) 日本語版の信頼性・妥当性の検討, 日本看護科学会誌 J. Jpn. Acad. Nurs. Sci., Vol. 24, No. 3, pp. 39-48, 2004
- 15) 野川道子 : 療養の場を問わず使用できる病気の不確かさ尺度の開発, 日本看護科学会誌, J. Jpn. Acad. Nurs. Sci., Vol. 32, No. 1, pp. 3-11, 2012
- 16) Hirayuki Hatta et al. : A Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Jpn J Psychosom Med 38:309-315, 1998
- 17) 飯塚麻紀、水野道代 : 日本語版 Managing Uncertainty in Illness Scale-Family Member Form(病気に関する不確かさ尺度-家族用)の信頼性および妥当性の検討, 日本看護科学会誌, J. Jpn. Acad. Nurs. Sci., Vol. 34, pp. 245-254, 2014 DOI: 10.5630/jans.34.245

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	川崎 裕美 (kawasaki Hiromi) (90280180)	広島大学・医系科学研究科(保)・教授 (15401)	
研究分担者	中込 さと子 (Nakagomi Satoko) (10254484)	信州大学・学術研究院保健学系・教授 (13601)	
研究分担者	国府 浩子 (Kokufu Hiroko) (70279355)	熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・教授 (17401)	

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