

関節リウマチにおける
患者由来型アウトカムを併用した人工膝関節置換術の評価

藤澤 純一

新潟大学大学院医歯学総合研究科

機能再建医学講座 整形外科学分野

(新潟大学医歯学総合病院 医師キャリア支援センター)

(指導：遠藤直人教授)

QOL Assessment Using Patient-derived Outcome Scale for Total Knee Arthroplasty in
Patients with Rheumatoid Arthritis

Junichi Fujisawa

Division of Orthopedic Surgery

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Professor. Naoto Endo)

要 旨

関節リウマチ患者に対する人工膝関節置換術において、医師による客観的評価法に加え、患者由来型アウトカムも併用し、評価、検討を行った。

対象は、1999年7月から2003年9月までの間に primary TKA を施行した、RA 患者 37 例 39 膝とした。評価法は、医師による客観的評価法として JOA score を用い、患者由来型アウトカムとして WOMAC 日本語版、および SF-36 日本語版 version 1.2 を用いた。

JOA score では、術前 32.6 ± 14.2 が、術後 3 か月で 83.2 ± 12.3 となり、24 か月まで持続

Reprint requests to: Junichi Fujisawa
Division of Orthopedic Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
機能再建医学講座 整形外科学分野

藤澤純一

した。WOMAC pain score は、術前 39.0 ± 18.8 が術後 3 か月で 82.6 ± 20.5 となり、24 か月まで持続した。WOMAC function score は、術前 31.8 ± 20.1 が術後 3 か月で 56.1 ± 23.6 、術後 12 か月には 60.6 ± 26.0 と徐々に改善した。SF-36 では、まず、身体的健康度においては、BP、PF は、いずれも術後 3 か月で有意に改善し、術後 24 か月まで改善が持続した。一方、RP、GH は、術後 3 か月では有意差は見られなかったが、術後 12 か月で初めて有意に改善がみられた。一方、精神的健康度では、VT は、術後 3 か月で有意に改善し、術後 24 か月まで改善が持続した。MH は、術後 12 か月にかけて徐々に改善した。一方、RE は、術後 3 か月では有意差は見られなかったが、術後 12 か月ではじめて有意に改善が見られた。サブスケールを比較すると、いずれのサブスケールも改善がみられてはいたが、国民標準値の 50 を超えることはなかった。また、特に PF は低値で推移していた。

QOL をより正確に評価するためには、医師による客観的評価法に加えて、患者由来型アウトカムを用いることが有用と思われた。

キーワード： 関節リウマチ，人工膝関節置換術，医師による客観的評価法，患者由来型アウトカム，QOL

緒 言

関節リウマチ(RA)は、原因不明の自己免疫疾患で、多関節障害による QOL の低下が問題となる。最近になり、生物学的製剤が開発され、寛解率の向上が認められているが¹⁾⁹⁾、未だに、関節破壊が生じ QOL の低下をきたす RA 患者がおり、問題となる。

関節リウマチの膝関節破壊において、人工膝関節置換術、以下 TKA は、QOL を改善することのできる治療の 1 つである。TKA の有効性については、伝統的に、可動域の改善、X線所見、合併症の発生率や、JOA score (日整会 RA 膝治療成績判定基準)¹⁰⁾や、knee society score¹¹⁾など、いずれも医師による客観的評価法により評価されてきた。それらにおいては患者の症状は反映されにくく、また、どうしても術者によるバイアスが入りやすい。最近の患者中心の医療という流れから、TKA の有効性の評価における患者由来型アウトカムの重要性と妥当性がいわれ始めている¹²⁾。患者由来型アウトカムを用いると、患者の疼痛、こわばり、機能を多角的にとらえることができる。また、患者自身の回答によるため、術者によるバイアスを取り除くことが可能である。欧米では、OA に対する TKA、THA において、患者由来型アウトカムのひとつである WOMAC (Western Ontario and McMaster

Universities Osteoarthritis Index)が、使用され始めている¹³⁾。日本においては、橋本らが、WOMAC 日本語版を報告し、OA 患者で検討し、有効性を報告している¹⁴⁾。我々は、Kinemax outcome study^{12), 15)~17)}の延長として、多関節障害を持つ RA 患者における TKA において、従来の医師による客観的評価法に加え、患者由来型アウトカムも併用し、前向き研究をおこなっており、それについて検討を行った。

対象と方法

対象は、1999 年 7 月から 2003 年 9 月までの間に、Xp 上 Larsen grade¹⁸⁾ III~IV で疼痛のため ADL 障害を生じている症例を indication とし、当科で primary TKA を施行した、ACR の診断基準¹⁹⁾を満たす RA 患者 39 例 41 膝中、24 か月の経過観察中 drop out した 2 例 2 膝を除く 37 例 39 膝 (男性 4 例 5 膝、女性 33 例 34 膝)とした。手術時年齢は平均 63.8 歳。全例、越智分類²⁰⁾の多関節破壊病型であった。

評価法は、医師による客観的評価法として JOA score を用い、患者由来型アウトカムとして WOMAC 日本語版、および SF-36 日本語版 version 1.2 を用いた。

WOMAC は、TKA に特化した患者由来型アウトカムの一つである。WOMAC 日本語版については、橋本らは、複数の国際コホートを使用して開発された日本のスケールの実績を、英国、米国、カナダ、およびオーストラリアでの WOMAC の結果と比較し、開発されたスケールは、内部整合性と構成/基準の妥当性のレベルが同等であることを示した。そして、これらの結果は、開発されたスケールが、欧米諸国との文化的ライフスタイルの違いにもかかわらず、日本の文脈における人工膝関節置換術の有効性を評価するための信頼性が高く、有効で、応答性があることを示唆していると述べており、信頼性と妥当性が証明されている^{13),14)}。疼痛 5 問、こわばり 2 問、機能 17 問の、計 24 の質問に患者が回答することで、患者の状態につき、より鋭敏にとらえることができる。質問に回答する所要時間は 5 分である。

SF-36 は、慢性疾患患者を対象とした縦断的研究から開発された包括的尺度で、健康状態を連続的にとらえることが可能とされている²¹⁾⁻²⁶⁾。SF-36 は、各尺度の日本人の国民標準値が性別年代別に算出されていることが大きな特徴の一つである。標準値の平均値と標準偏差を使用して、偏差得点を算出することにより、調査対象群の QOL の特徴

を、全国標準値との比較によって解釈することが可能である²⁷⁾。8 つのサブスケールからなり、体の痛み (BP)、身体機能 (PF)、日常役割機能 (身体) (RP)、全体的健康感 (GH) は身体的健康度を表し、活力 (VT)、社会生活機能 (SF)、日常役割機能 (精神) (RE)、心の健康 (MH) は精神的健康度を表すとされる。福原らの日本語版 version 1.2 は、IQOLA で、信頼性と妥当性が証明されている²⁷⁾⁻²⁹⁾。

統計学的検討には、Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。統計解析には StatView 5.0 日本語版 (HULINKS Inc. Tokyo, Japan) を使用した。

結 果

JOA score では、術前 32.6 ± 14.2 が、術後 3 か月で 83.2 ± 12.3 となり、24 か月まで持続した。特に疼痛と平地歩行能力で著明な改善を認めた (図 1)。

WOMAC pain score は、術前 39.0 ± 18.8 が術後 3 か月で 82.6 ± 20.5 となり、24 か月まで持続した (図 2)。WOMAC function score は、術前 31.8 ± 20.1 が術後 3 か月で 56.1 ± 23.6 、術後 12 か月には 60.6 ± 26.0 と徐々に改善した (図 3)。いずれも JOA score とくらべ、標準偏差が大きく、個人個人でのばらつ

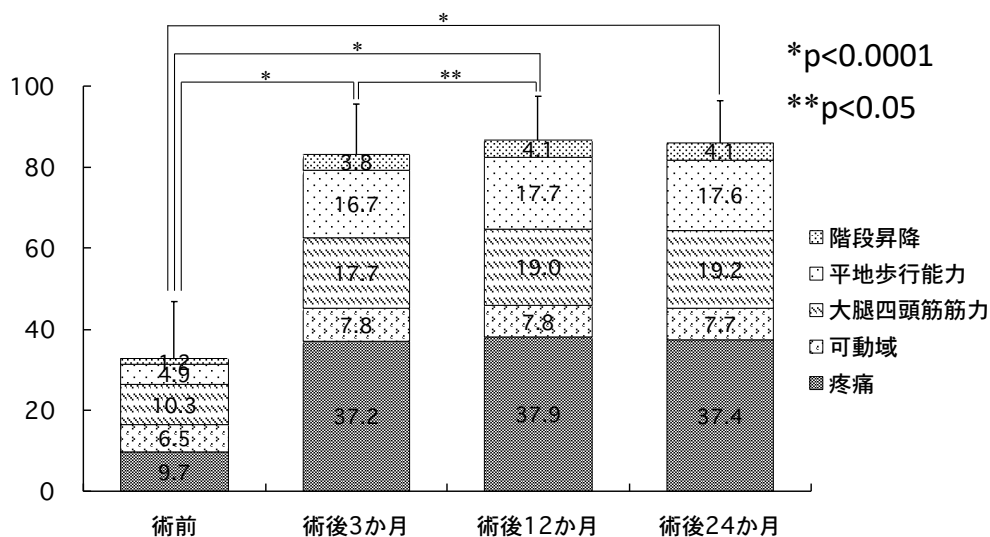


図 1 JOA score

術後 3 か月で有意な改善を認め、24 か月まで持続した
特に疼痛と平地歩行能力で著明な改善を認めた

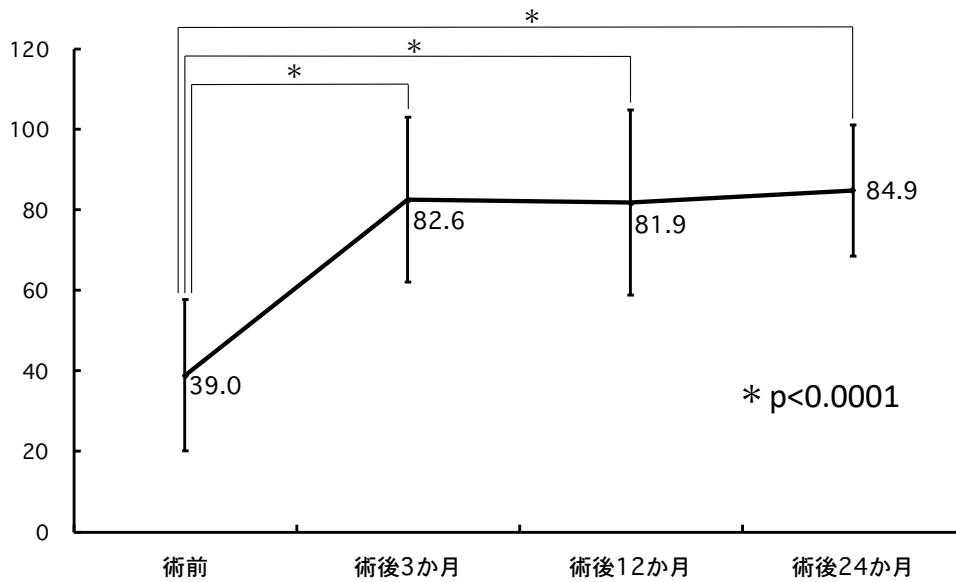


図2 WOMAC pain score
術後3か月で有意に改善し，術後24か月まで持続した

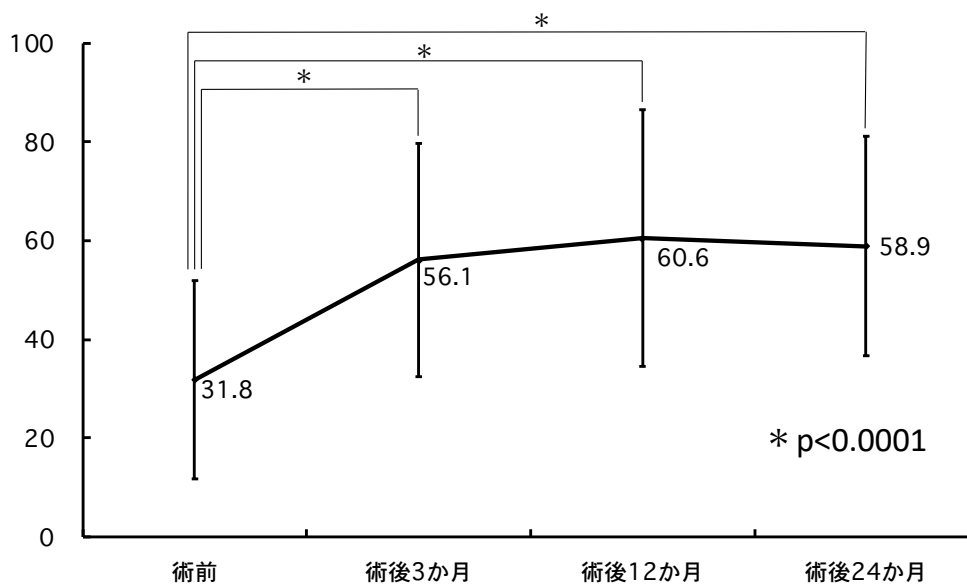


図3 WOMAC function score
術後12か月にかけて，徐々に改善した

きが大きかった。

SF-36では，まず，身体的健康度においては，BPは，術前 31.5 ± 6.5 から術後3か月で 37.8 ± 8.0 へ，PFは，術前 16.5 ± 16.3 から術後3か月で 24.9 ± 16.0

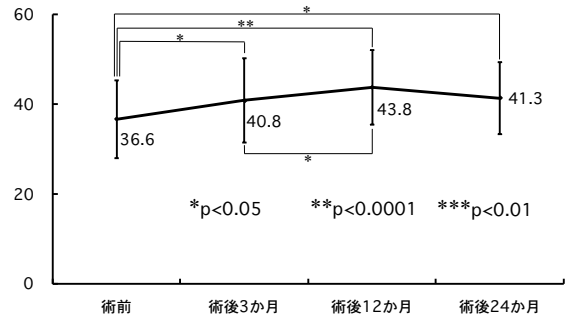
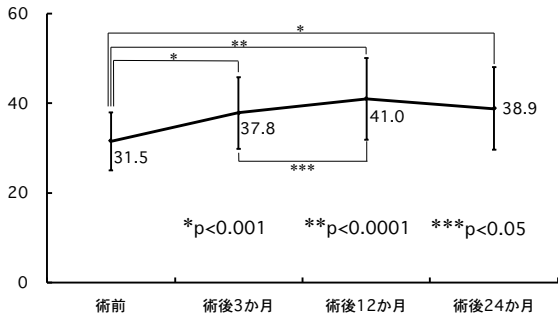
となり，いずれも術後3か月で有意に改善し，術後24か月まで改善が持続した．一方，RPは，術前 30.1 ± 9.3 が術後3か月で 31.1 ± 9.0 ，術後12か月で 37.6 ± 11.0 ，術後24か月で 34.7 ± 11.9 へ，GHは，

身体的健康度

精神的健康度

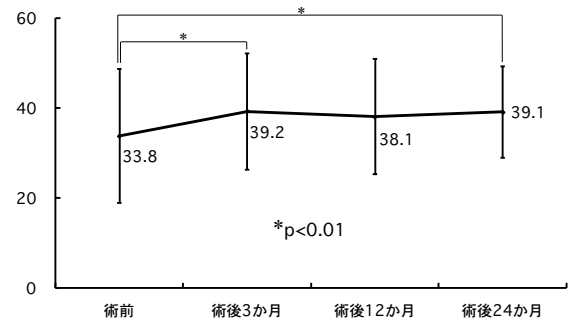
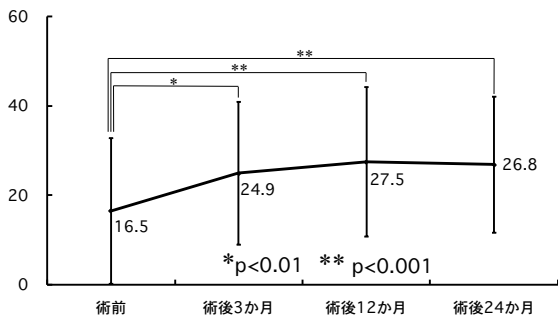
BP: 体の痛み

VT: 活力



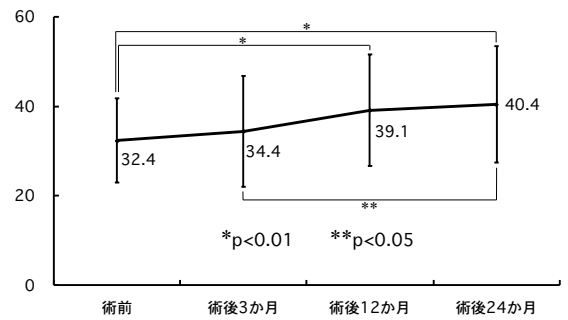
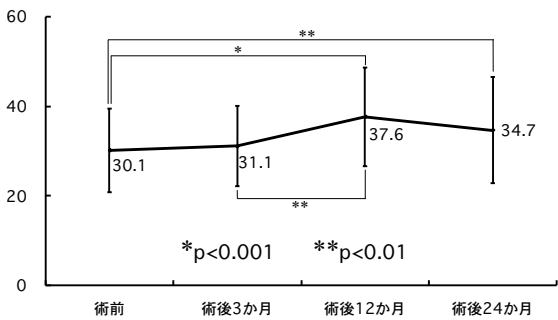
PF: 身体機能

SF: 社会生活機能



RP: 日常役割機能 (身体)

RE: 日常役割機能 (精神)



GH: 全体的健康感

MH: 心の健康

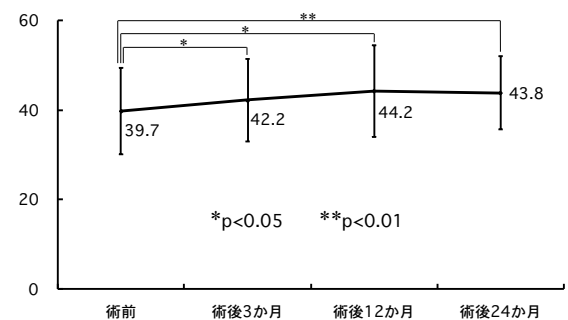
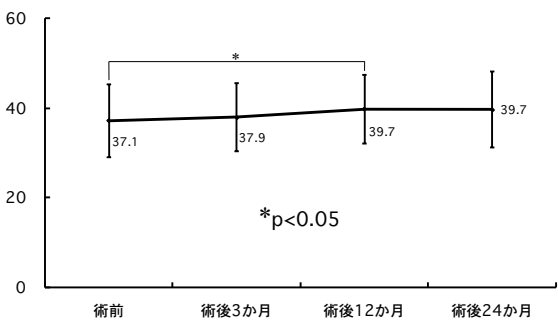


図4 SF-36

すべてのサブスケールで術後に有意な改善を認めた

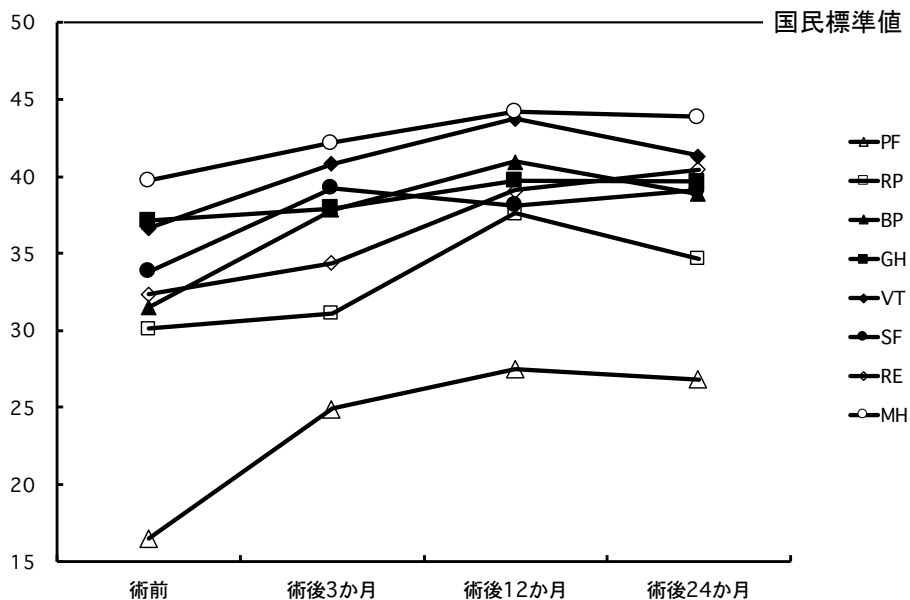


図5 SF-36

いずれのサブスケールもいずれの時点においても国民標準値の 50 を超えない

術前 37.1 ± 8.1 が術後 3 か月で 37.9 ± 7.6 , 術後 12 か月で 39.7 ± 7.7 , 術後 24 か月で 39.7 ± 8.5 となり, いずれも術後 3 か月では有意差は見られなかったが, 術後 12 か月で初めて有意に改善がみられた. 一方, 精神的健康度では, VT は, 術前 36.6 ± 8.7 から術後 3 か月で 40.8 ± 9.4 へ, SF は, 術前 33.8 ± 14.9 から術後 3 か月で 39.2 ± 12.9 へ, MH は, 術前 39.7 ± 9.6 が, 術後 3 か月では 42.2 ± 9.2 となり, 術後 3 か月で有意に改善し, 術後 24 か月まで改善が持続した. 一方, RE は, 術前 32.4 ± 9.4 が, 術後 3 か月では 34.4 ± 12.4 であったが, 術後 12 か月で 39.1 ± 12.5 となり, 術後 3 か月では有意差は見られなかったが, 術後 12 か月ではじめて有意に改善が見られた (図 4). サブスケールを比較すると, いずれのサブスケールも術後改善がみられてはいたが, いずれの時点でも国民標準値の 50 を超えることはなかった. また, PF は特に低値で推移していた (図 5).

疼痛について, JOA score の疼痛点数を JOA pain score とし, WOMAC pain scale, SF-36 BP と JOA pain score をそれぞれ比較した (図 6). いずれのパラメーターも明らかな改善がみられた. SF-36 BP と比べると, WOMAC pain score の方が術後 3 か月からより鋭敏に改善していた. WOMAC pain score, SF-36 BP とともに, JOA pain score とくらべ, 標準偏差

が大きく, 個人個人でのばらつきが大きかった.

JOA score において, 機能を表しているのは平地歩行能力と階段昇降である. そこで, JOA score の平地歩行能力, 階段昇降の和を JOA function score とし, WOMAC function scale, SF-36 PF と JOA function score をそれぞれ比較した (図 7). いずれのパラメーターも術後 12 か月をかけて徐々に改善がみられた. 疼痛と同様, WOMAC function scale, SF-36 PF とともに, JOA function score とくらべ, 標準偏差が大きく, 個人個人のばらつきが大きかった.

考 察

WOMAC, および SF-36 と, QOL の関係は, Lingard らが, TKA を行った OA knee 697 例を調査し, QOL の評価を各 score で比較し, おのおの相関係数を報告している¹²⁾. QOL の評価との相関係数は, WOMAC pain score 0.44, WOMAC function score 0.45, SF-36 physical functioning 0.39 で, Knee society score 0.30 と比べ, 有意差を持って相関が高かったと報告している. 単関節障害が多い OA 例でも, 患者由来型アウトカムのほうが, QOL をより反映していると考えられており, 多関節障害が多い RA では, より正確に QOL を反映していると考えられ

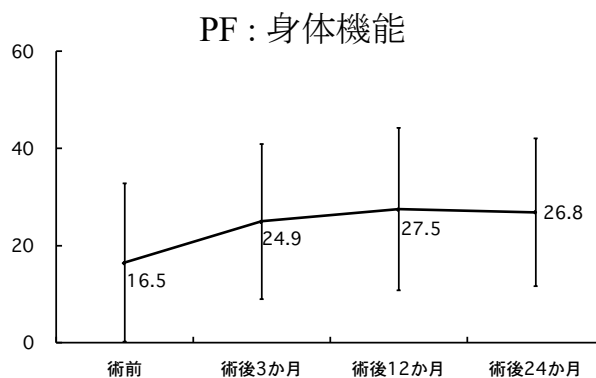
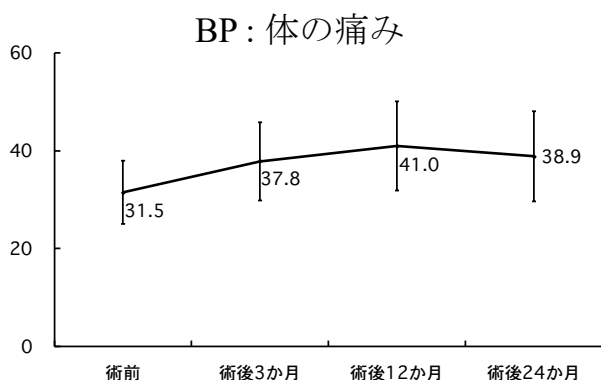
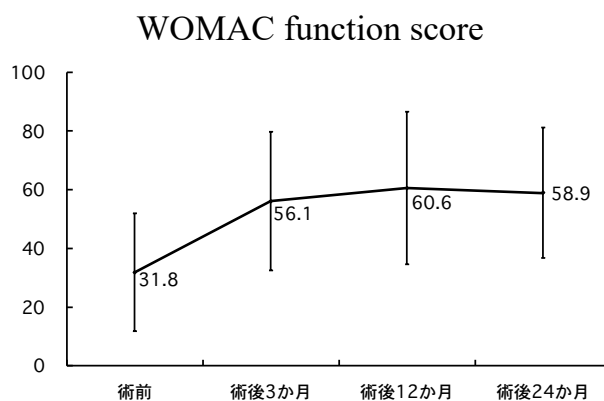
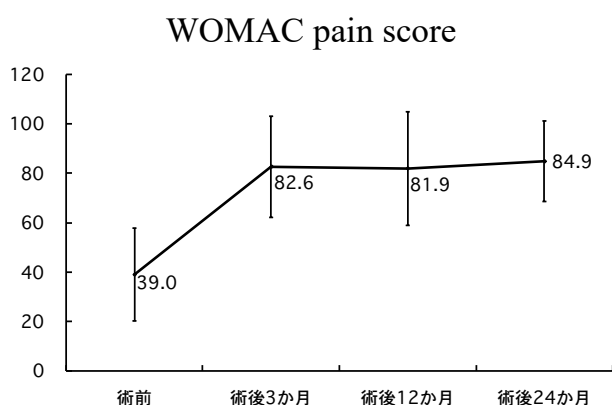
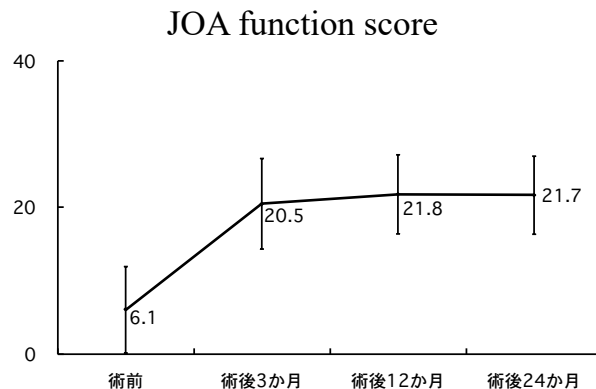
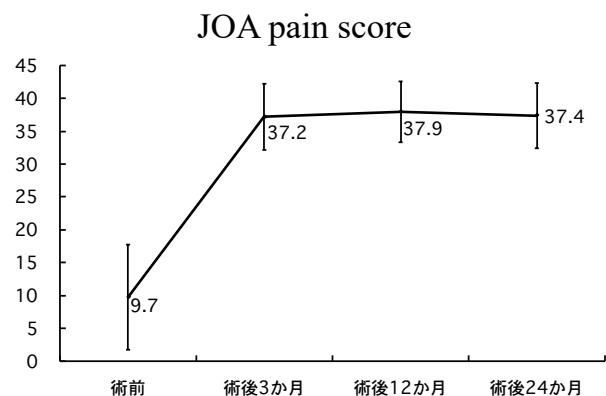


図6 疼痛スコアの比較

WOMAC は術後 3 か月で有意に改善した。SF-36 は術後 12 か月をかけて徐々に改善した。WOMAC, SF-36 は個人個人のばらつきが大きい

図7 機能スコアの比較

いずれのパラメーターも術後 12 か月をかけて徐々に改善。WOMAC, SF-36 は個人個人のばらつきが大きい

る。

また、SF-36 では、TKA 施行後、身体的健康度だけでなく、精神的健康度を表すサブスケールも改善がみられており、TKA により、手術部位だけでなく、全身的にも、また心理面でも改善がみられることがわかる。これは、医師による客観的評価

法では評価することのできない面である。身体的健康度と精神的健康度別に比較すると、まず、身体的健康度が改善し、その後、遅れて精神的健康度が改善してくる傾向が見られた。まず、疼痛、機能が改善し、それにより、心理的な改善、開放感や、前向きな気持ち等が得られると考えられる。

また、いずれのサブスケールも、もっとも改善した時期でも偏差得点で 50 点、つまり国民標準値には満たなかった。これは、RA による多関節破壊や心理的要因の影響を表していると考えられる。また、他のサブスケールと比べて PF は特に低値で推移していた。RA では身体機能が一義的に制限されていることを表していると考えられる。

WOMAC, SF-36 の疼痛、機能のいずれのサブスケールも、JOA score のサブスケールと較べると標準偏差が大きく、個人個人のばらつきが大きかった。JOA score だけでは、必ずしも個人個人の症例の状態を反映していない可能性がある。

WOMAC と SF-36 との比較では、疼痛では、WOMAC と SF-36 では術後の改善に差がみられる。疼痛については、WOMAC は、膝関節のみの痛みについて、5 問をかけて質問しており、部位を特定せずに 2 問をかけて質問している SF-36 より、膝関節の疼痛の状況をより鋭敏に表していると考えられる。また、JOA score では、術後 3 か月ですでに著明な改善がみられていたが、WOMAC と SF-36 の患者由来型アウトカムでは、術後 12 か月目に最も改善が認められた。機能については、WOMAC と SF-36 で同等の相関が見られた。また、疼痛同様、JOA score と比べて緩徐に改善していた。

患者由来型アウトカムは、全般的には、患者の疼痛や機能、心理状態を含めた全身状態が、医師評価法よりも、術後 12 か月をかけて、より緩徐に改善する傾向が見られた。しかし、特に SF-36 では、術後 24 か月では再び低下する項目も多く見られた。RA は全身疾患であることから、全身状態を反映して、症状改善の傾向も緩徐に見られ、また、関節リウマチの症状の経過で、膝関節以外の部位の症状に伴い、再び低下傾向も見られるようになるのであらうと考えている。関節リウマチの疾患活動性との関連も示唆しているのかもしれない。

以上の理由から、患者由来方アウトカムの併用は、OA だけでなく、RA においてより有効と考えられる。

結 語

SF-36 では、身体的健康度のみならず、精神的健

康度も改善していた。

WOMAC は、膝関節の疼痛の状況をより鋭敏に表していた。

QOL をより正確に評価するためには、医師による客観的評価法に加えて、患者由来型アウトカムを用いることが有用と思われた。

謝 辞

今回の研究に際しご指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座整形外科学分野 教授 遠藤直人先生、長岡赤十字病院リウマチ科 羽生忠正先生、新潟県立中央病院整形外科 荒井勝光先生に厚く御礼申し上げます。また、新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座整形外科学分野の皆様には深謝いたします。本研究において開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF and Feldmann M: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41:1552-63, 1998.
- 2) Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR and Maini RN; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med* 343:1594-602, 2000.
- 3) Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ,

- Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND and Weinblatt ME: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130:478-86, 1999.
- 4) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S and Sanda M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 363:675-81, 2004.
 - 5) Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA and Chartash EK: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 48:35-45, 2003.
 - 6) Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, Kremer J, Bear MB, Rich WJ and McCabe D: Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 46:614-24, 2002.
 - 7) Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J and Kishimoto T: Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 50:1761-9, 2004.
 - 8) Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM and Shaw T: Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 350:2572-81, 2004.
 - 9) Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, Russell A, Dougados M, Emery P, Nuamah IF, Williams GR, Becker JC, Haggerty DT and Moreland LW: Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 349:1907-15, 2003.
 - 10) 腰野富久; 膝疾患治療成績判定基準委員会: RA 膝治療成績判定基準. *日整会誌* 62:903, 1988.
 - 11) Insall JN, Dorr LD, Scott RD and Scott WN: Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res* 248:13-4, 1989.
 - 12) Lingard EA, Katz JN, Wright RJ, Wright EA and Sledge CB; Kinemax Outcomes Group: Validity and responsiveness of the Knee Society Clinical Rating System in comparison with the SF-36 and WOMAC. *J Bone Joint Surg Am* 83-A:1856-64, 2001.
 - 13) Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J and Stitt LW: Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 15:1833-40, 1988.
 - 14) Hashimoto H, Hanyu T, Sledge CB and Lingard EA: Validation of a Japanese patient-derived outcome scale for assessing total knee arthroplasty: comparison with Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC). *J Orthop Sci* 8:288-93, 2003.
 - 15) Lingard EA, Wright EA and Sledge CB; Kinemax Outcomes Group: Pitfalls of using patient recall to derive preoperative status in outcome studies of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 83-A:1149-56, 2001.
 - 16) Miner AL, Lingard EA, Wright EA, Sledge CB and Katz JN; Kinemax Outcomes Group: Knee range of motion after total knee arthroplasty: how important is this as an outcome measure? *J Arthroplasty* 18:286-94, 2003.
 - 17) Lingard EA, Katz JN, Wright EA and Sledge CB; Kinemax Outcomes Group: Predicting the outcome of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 86-A:2179-86, 2004.

- 18) Larsen A, Dale K and Eek M: Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 18:481-91, 1977.
- 19) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA Jr, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL and Hunder GG: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315-24, 1988.
- 20) 越智隆弘: 慢性関節リウマチの病型と骨髄の変化. *日整会誌* 61:599-614, 1987.
- 21) Ware JE Jr and Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30:473-83, 1992.
- 22) Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, Bungay K, Fukuhara S, Gandek B, Keller S, Razavi D, Sanson-Fisher R, Sullivan M, Wood-Dauphinee S, Wagner A and Ware JE Jr: International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res* 1:349-51, 1992.
- 23) Ware JE Jr, Keller SD, Gandek B, Brazier JE and Sullivan M: Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. *International Quality of Life Assessment. Int J Technol Assess Health Care* 11:525-51, 1995.
- 24) Wagner AK, Gandek B, Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bullinger M, Bjorner J, Fukuhara S, Kaasa S, Leplège A, Sullivan M, Wood-Dauphinee S and Ware JE Jr: Cross-cultural comparisons of the content of SF-36 translations across 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 51:925-32, 1998.
- 25) Gandek B, Ware JE Jr, Aaronson NK, Alonso J, Apolone G, Bjorner J, Brazier J, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S, Leplège A and Sullivan M: Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 51:1149-58, 1998.
- 26) Raczek AE, Ware JE, Bjorner JB, Gandek B, Haley SM, Aaronson NK, Apolone G, Bech P, Brazier JE, Bullinger M and Sullivan M: Comparison of Rasch and summated rating scales constructed from SF-36 physical functioning items in seven countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 51:1203-14, 1998.
- 27) Fukuhara S, Suzukamo Y, Bito S and Kurokawa K: *Manual of SF-36 Japanese version 1.2: Public Health Research Foundation, Tokyo, 2001.*
- 28) Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A and Kurokawa K: Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 51:1037-44, 1998.
- 29) Fukuhara S, Ware JE Jr, Kosinski M, Wada S and Gandek B: Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 51:1045-53, 1998