

## &lt;総説&gt;

## 医療経済評価における小児のQOL値測定法とその課題

本多貴実子<sup>1,2)</sup>, 白岩健<sup>4)</sup>, 後藤励<sup>1-3)</sup>, 福田敬<sup>4)</sup><sup>1)</sup> 慶應義塾大学グローバルリサーチインスティテュート医療経済・医療技術評価研究センター<sup>2)</sup> 慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科<sup>3)</sup> 慶應義塾大学大学院経営管理研究科<sup>4)</sup> 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター

## Health-related quality of life assessment in children for economic evaluation

HONDA Kimiko<sup>1,2)</sup>, SHIROIWA Takeru<sup>4)</sup>, GOTO Rei<sup>1-3)</sup>, FUKUDA Takashi<sup>4)</sup><sup>1)</sup> Center of Health Economics and Health Technology Assessment, Keio University Global Research Institute<sup>2)</sup> Graduate School of Health Management, Keio University<sup>3)</sup> Graduate School of Business Administration, Keio University<sup>4)</sup> Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health

## 抄録

適正な医療資源の配分のためのエビデンスを提供することを目的として行われる医療経済評価では、異なった領域の介入の比較を容易にするため、アウトカム指標を質調整生存年 (Quality-adjusted life year: QALY) とすることが原則とされている。QALYは生存期間にQOL (Quality of life) を0から1の値に換算したQOL値を重み付けして得られる。QALYにはその国の人々の選好による重みづけが反映されることが望ましいという観点から、QOL値は国内の調査結果を優先的に使用することが推奨されているが、以前から日本人のデータが乏しいことが指摘されていた。近年成人ではその蓄積が進みつつあるが、小児においてはその測定に多くの課題があり、日本ではほぼ行われていないのが現状である。

医療経済評価でQOL値測定に用いられる尺度は選好に基づく尺度 (Preference-based measure: PBM) である。PBMによってQOL値を得る過程は、評価したい健康状態の「測定」と「価値づけ」に分けられる。これを一度に行うものを直接法、別々に行うものを間接法と呼ぶ。直接法には評点尺度法、時間得失法、基準的賭け法があるが、小児では実施可能性、信頼性、妥当性はまだ十分に検討されていない。成人も含め一般的に現在主流となっている間接法では、multi attribute utility instruments (MAUIs) と呼ばれる尺度を用い、実際にその健康状態にある人 (患者) に自らの健康について質問票に記入してもらった後、換算表を用いてQOL値を算出する。一般的に成人を対象に開発されたMAUIsは、小児で使用するにあたって質問の記述の仕方や内容が適していない、さらに換算表が成人の健康についての価値付けになっているなどの課題があり、小児には小児用のMAUIsの使用が望ましいとされる。

近年小児用のMAUIsの開発が進んできたが、各国での翻訳や換算表の有無により、どの国でもこれらが使用できるわけではなく、3歳以下の年少児では使用できるものは現在ない。また、どの領域をどのように評価すべきか、誰が記入すべきかなどの「測定」に関する課題、換算表の作成にあたって誰の選好をどの視点を使用して明らかにし、反映するべきなのかという「価値付け」の課題があり、現在あるMAUIsが十分に小児の健康関連QOLをとらえられていない可能性もある。

日本ではこれまで小児の使用を想定したMAUIsがなかったが、最近EuroQol 5-dimension Youth version (EQ-5D-Y)日本語版とその換算表が発表され、今後日本人小児のデータの蓄積が期待される。小

連絡先: 本多貴実子

〒108-0073 東京都港区三田2-14-5-612

Freund Mita #612, 2-14-5, Mita, Minato-ku, Tokyo 108-0078, Japan.

E-mail: kimikohondamd@gmail.com

[令和4年5月2日受理]

児のQOL値の測定と解釈にあたっては、その課題や限界を十分に理解しておく必要がある。

キーワード：QOL (Quality of life), quality-adjusted life year (QALY), 選好に基づく尺度 (preference-based measure), EuroQol 5-dimension Youth version (EQ-5D-Y), 小児

### Abstract

The use of quality-adjusted life year (QALY) as a measure of benefit is recommended in economic evaluation, which aims to provide evidence for the appropriate allocation of health care resources. This allows for an easier comparison of interventions' effects in different fields. A QALY value is calculated by weighting the life years (LYs) by the quality of life (QOL) score, which is determined by preference-based measure (PBM) and converted from 0 to 1. The QOL score should be obtained through domestic surveys because it reflects the value in the country's general population. In Japan, the data of the QOL scores for adults have been accumulated in recent years. However, few studies for children have been conducted due to various issues in evaluating pediatric health-related QOL (HRQOL). The PBM process for obtaining the QOL score can be divided into "measurement" and "valuation" of the health state to be evaluated. This process is implemented at once in direct methods, whereas it is carried out separately in indirect methods. Direct methods include the rating scale, the time trade-off, and the standard gamble, but children's feasibility, reliability, and validity must be thoroughly investigated. In indirect methods, which is currently the mainstream in general, multi-attribute utility instruments (MAUIs) are used, consisting of a questionnaire to measure the health state and a value set to value the measured health state. However, most MAUIs are designed for adult use and are not suitable for pediatric use because the questions are inappropriate, and the value set is intended to value adult health. In recent years, some MAUIs for pediatric use have been developed. Nevertheless, due to translations and the value set, these are not available in all countries. Additionally, there are no existing MAUIs available for children aged 3 years. Furthermore, issues concerning "measurement," such as which domains should be assessed and how, and by whom, and issues concerning "valuation," such as whose preferences should be reflected in developing the value set, and which perspectives should be used, remain. There have been no MAUIs for pediatric use in Japan, but the Japanese version of the EuroQol 5-dimension Youth version (EQ-5D-Y) and its value set have recently been published. It is necessary to fully understand the challenges and limitations in measuring and interpreting the QOL score in children.

**keywords:** quality-adjusted life year (QALY), quality of life (QOL), preference-based measure (PBM), EQ-5D-Y (EuroQol 5 dimension Youth version), children

(accepted for publication, 2022 May 2)

## I. はじめに

医療経済評価は、健康増進を目的とした政策や介入を費用とアウトカムの両方の視点から比較するものである。適正な医療資源の配分のためのエビデンスを提供することを目的として行われ、諸外国では1990年代から医薬品や医療技術の保険償還の可否、価格設定などに使用されてきた。日本では、国民医療費の持続的な上昇と証拠に基づく政策立案 (Evidence-based Policy Making; EBPM) 推進の機運を背景に2019年に医薬品や医療機器の価格制度に医療経済評価が正式に導入されるなど、今後の活用が期待されている。

異なった領域の介入の比較を容易にするため、National Institute for Health and Care Excellence (NICE) のガイドライン[1]、日本の中央社会保険医療協議会のガイドライン[2]ではアウトカム指標を質調整生存年 (quality-adjusted life year: QALY) とすることが原則とされて

いる。QALYは生存期間にQuality of life (QOL) を0から1の値に換算したQOL値 (効用値とも呼ばれるが、経済学における効用との区別のため日本のガイドラインではQOL値と呼称している) を重み付けして得られ、これをアウトカム指標として用いることで生活の質の改善と生存年数の延長を同時に捉えることが可能となる[3]。ここで用いられるQOL値とは、単に健康状態の評価ではなく、その健康状態が個人に対してどのような意義を持つかという価値の評価である[4]。この価値の評価は個人の好み (選好) に基づいて行われる。限られた医療資源の適正配分における意思決定の場でエビデンスとして使用される医療経済評価には、その国の人々の選好による重み付けが反映されることが望ましいという観点から、QOL値は国内での調査結果を優先的に使用することが推奨されている[2]。

成人のQOL値測定に関する方法は確立しており、日本においても徐々にそのデータの蓄積は進んでいる[5]。

一方小児のQOL値測定に関しては各国の医療経済評価を行っている機関のガイダンスにも明確な規定はなく[6], データも乏しいことから, 多くの医療経済評価では信頼性, 妥当性の議論のないまま成人のQOL値や専門家の意見による仮定の値が使用されてきた[7-9]. 特に最近まで簡便に使用できる小児用尺度がなかった日本では, 日本人小児のQOL値の測定はほぼなされていない[10]. 小児QOL値測定がこれまで積極的に行われてこなかった背景には, その測定の困難さがある. 例えば, 小児は認知機能, 言語機能が未熟であるために年齢によっては自身の健康状態を正確に報告できない. また, 健康関連QOL (Health-related QOL: HRQOL) において重視される構成領域は新生児期から青年への成長過程で変化する可能性があり同一の尺度で評価することが困難であることも指摘されている[10]. さらに, 小児の健康状態の価値づけは小児 (思春期) の選好, 成人の選好のどちらによって行われるべきかなど, 規範的な問題もある[11,12].

しかし2010年代以降, これらの課題の一部を解決し得る小児用の評価尺度の開発が進んできた. 最近日本でも, その一つであるEQ-5D-Y (EuroQol 5 dimension Youth version)の日本語版とそのQOL値への換算表が発表され[13,14], 今後はこれを用いた日本人小児のQOL値が測定されることが期待される. 本稿では, 世界で用いられている小児に使用可能な測定尺度を紹介するとともに, 小児のQOL値測定に関する課題を整理し, 最後に最近使用可能となったEQ-5D-Yとその日本語版について述べる. なお, 本論文での「小児」とは18歳以下と定義する.

## II. 小児における QOL 値測定法

QOL値測定に用いられる尺度にはプロファイル型尺度と選好に基づく尺度 (Preference-based measure: PBM, インデックス型尺度, 価値づけ尺度とも呼ばれる) があり, 医療経済評価ではPBMを用いる. QOLを構成する多次元の要素についてそれぞれスコアリングを行うプロファイル型尺度に対し, PBMでは最終的に0を死亡, 1を完全な健康とする単一のサマリースコアを算出する. プロファイル型尺度での測定値に対してスコア変換を行い医療経済評価で使用するQOL値を算出する手法 (マッピング) もあるが, その統計学的妥当性には十分な注意が必要である[15].

PBMによってQOL値を得る過程は, 評価したい健康状態の「測定 (measurement)」と「価値づけ (valuation)」に分けられる. これを一度に行うものを直接法, 別々に行うものを間接法と呼ぶ.

以下に, 直接法と間接法について簡単に説明する.

### 1. 直接法

直接法では, 患者に尋ねる場合と一般の人々に尋ねる場合がある. 患者に尋ねる場合は自らの健康状態につい

て, 一般の人々に尋ねる場合はシナリオとして評価したい健康状態を提示して, それぞれの選好に基づいてその健康状態を評価してもらう. 直接法には, 評点尺度法 (rating scale: RS), 時間得失法 (time trade-off: TTO), 基準的賭け法 (standard gamble: SG) などがある. 以下にRS, TTO, SGについて一般的事項について説明し, 小児における留意事項を述べる.

#### 1) RS

スケールの一端を最も好ましい健康状態, もう一端を最も好ましくない健康状態などとして, 評価する健康状態が被験者にとってどの位置にあたるかをスケール上に配置してもらう. Rating scale, category scale, visual analogue scale, ratio scaleなど, 多くのバリエーションがある[3]. 最も施行が簡便で安価な直接法であるが, SGやTTOよりも回答にあたってフラストレーションを感じる被験者が多いともされている[16]. また, 両端の健康状態としてどのような状態を想定するかは被験者に委ねられているため, 被験者間での回答の比較が困難であることや, context bias (同時に提示される健康状態によって評価が影響される) やend-aversion bias (両端を避けてスケールしやすさ) などの問題も多く, 単独での施行は勧められていない[16].

#### 2) TTO (図1) [17]

従来法 (standard TTO) では, 評価したい健康状態が, 死より好まれるか (better than death), 死より好まれないか (worse than death) により2通りの手順をとる. 死より好まれる健康状態*i*については (図1a), ある健康状態*i*で過ごす*t*年 (10年や20年と固定される) と同じ価値になるような健康な*x*年を尋ねる. 具体的には, 「*i*という健康状態 (例えば声が出せないなど) で10 (*t*) 年過ごして死亡する場合 (選択肢1) と, 完全に健康な状態で*x*年過ごして死亡する場合 (選択肢2) では, あなたにとってどちらが価値がありますか?」と質問をし, 選択肢1と2が同価値になる*x*を尋ねる, もしくは*x*を変化させて選択肢1と2が同価値になるまで質問を繰り返す. 健康状態*i*のQOL値は*x/t*として求められる. 一方, 死より好まれない健康状態*j* (いわゆる「死んだほうがまし」のような状態) については (図1b), ある健康状態*j*で*x*年, 残りを完全な健康状態で過ごす*t*年 (固定) と死が同じ価値になるような*x*を尋ねる. 具体的には, 「*j*という健康状態 (例えば生きることに著しい苦痛を伴うなどの非常に辛い状態) で*x*年過ごし, 残りの (*t-x*) 年を完全に健康な状態で過ごす (選択肢1) のと, すぐに死亡するのは, あなたにとってどちらが価値がありますか?」と質問をし, 上記同様に*x*を求める. 被験者にとって健康状態*j*が好ましくないほど*x*は小さい値となる (健康状態*j*で*x*年過ごすことは, たとえその後完全な健康状態で残り (*t-x*) 年が過ごせるとしてもすぐ死亡することと同価値). 健康状態*j*のQOL値は-(*t-x*)/*x*として求められる. ただし, この方法では死より好まれる状態と好まれない状態で異なる質問, QOL値の導出式を使

医療経済評価における小児の QOL 値測定法とその課題

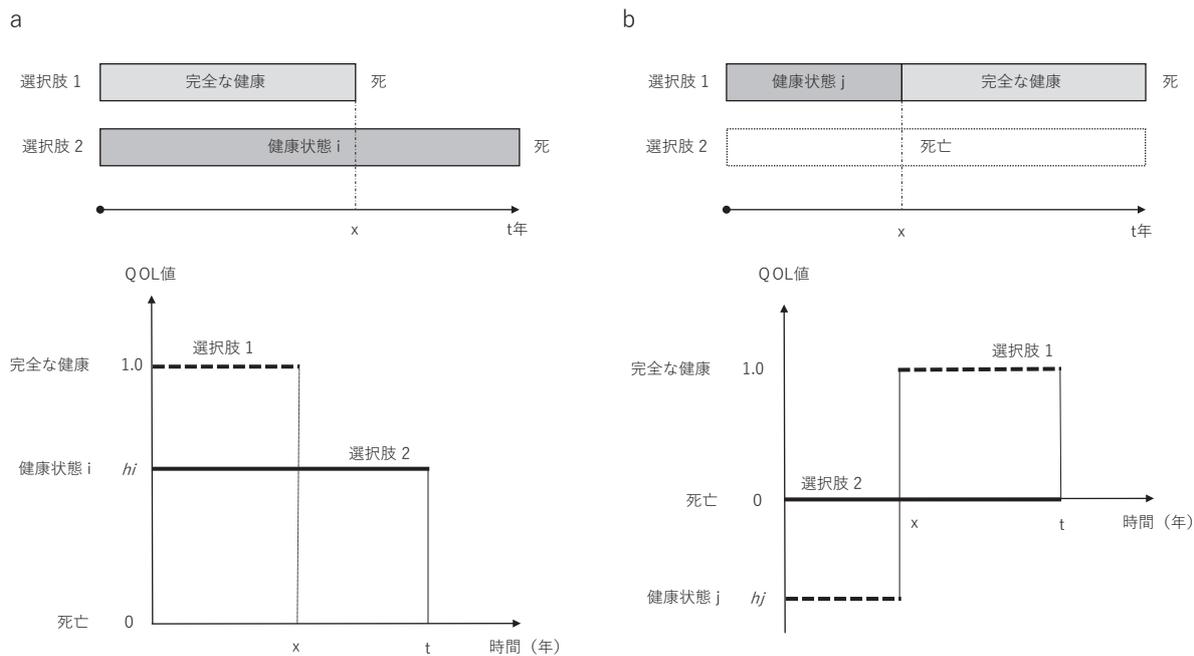


図 1 Time Trade-Off (TTO)

a 死より好まれる健康状態*i*の評価, b 死より好まれない健康状態*j*の評価.  
 a, bともに上の図は選択肢1と選択肢2でどのような健康状態で何年生きるようになるかを表し, 下の図はQOL値がどのように導かれるかを表す. 選択肢1と2が同価値になるxを尋ねるのであるから, aでは選択肢1の点線の下部分の面積と選択肢2の太線の下部分の面積が同じになり, 健康状態*i*でのQOL値 ( $h_i$ ) は $x/t$ で求められる. bではx軸と点線に挟まれた2つの長方形の面積が合わせて0になるのであり, 健康状態*j*でのQOL値 ( $h_j$ ) は $-(t-x)/x$ で求められることがわかる.  
 [20,49]を参考に作成

用することになること, また死より好まれない健康状態ではQOL値が $-\infty$ を取りうることなどの問題がある[18]. 死より好まれるか好まれないかに関わらず同じ質問, 導出式を用い, かつQOL値を-1から1に収めることのできるlead-time TTO, lag-time TTOや, standard TTOとlead-time TTOを組み合わせたcomposite TTOなどのバリエーションが提唱されている. しかしいずれも, TTOで要求される評価作業を理解することの困難さ, 回答者自身の予想余命の回答への影響, 最初に提示される年数 ( $t$ ) によるフレーミング効果, きりの良い数字で回答されやすいなどの理論的あるいは実施上の課題を解決しきれて

はいない[19].

3) SG (図 2)

standard TTOと同様, 評価したい健康状態が, 死より好まれるか, 死より好まれないかにより2通りの質問方法がある. 死より好まれる健康状態*i*について尋ねる場合 (図 2a) は, 確率*p*で完全な健康状態, 確率  $(1-p)$  ですぐに死亡するという賭け (選択肢 1) と, 確実に健康状態*i*で過ごす (選択肢 2) が同じ価値を持つような*p*を尋ねる. 具体的には, 「今あなたは*i*という健康状態 (例えば声が出せない) です. 飲むと20%の確率 ( $p$ ) で完全な健康状態, 80%の確率  $(1-p)$  ですぐに死亡するとい

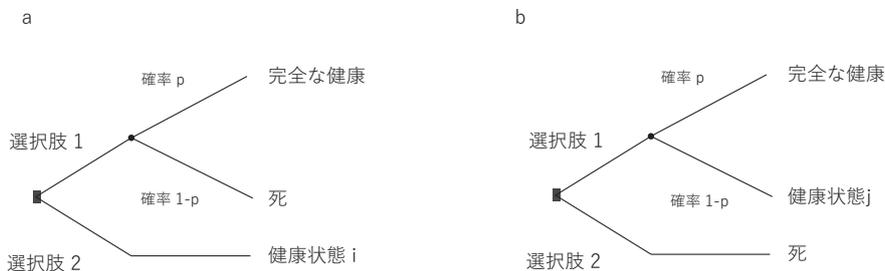


図 2 Standard Gamble (SG)

a 死より好まれる健康状態*i*の評価, b 死より好まれない健康状態*j*の評価.  
 SGにおけるQOL値測定のイメージを表す. 完全な健康状態のQOL値は1, 死のQOL値は0であり, 選択肢1と2の期待値が等しくなる*p*を尋ねるので, 健康状態*i*のQOL値は*p*, 健康状態*j*のQOL値は $-p/(1-p)$ として求められる.  
 [49]より改変

う魔法の薬があるとします。これを飲みますか?それともそのままの健康状態*i*で過ごしますか?」などと尋ねる。これを*p*を変えて繰り返し、薬を飲むこととこのままの健康状態で過ごすことが回答者にとって同価値となる*p*を求める。回答者にとって好ましくない健康状態であるほど*p*は低い値となる(死亡する確率が高くても飲みたい)。「死より好まれない健康状態*j*について尋ねる場合(図2b)には、確率*p*で完全な健康状態、確率(1-*p*)で健康状態*j*で過ごすという賭け(選択肢1)と、確実に死亡する(選択肢2)が同じ価値を持つような*p*を尋ねる。具体的には、「今ここに魔法の薬があります。これを飲むと20%の確率(*p*)で完全な健康状態、80%の確率(1-*p*)で*j*という健康状態(例えば生きることに著しい苦痛を伴うようないわゆる「死んだほうがまし」の状態)になるとします。一方、飲まなければすぐに死んでしまいます。これを飲みますか?それとも飲まないで死ぬことを選びますか?」などと尋ねる。これを*p*を変えて繰り返し、薬を飲むこととすぐ死亡することが回答者にとって同価値となる*p*を求める。QOL値は、死より好まれる健康状態であれば*p*、死より好まれない健康状態であれば-*p*/(1-*p*)として求められる。

#### 4) 小児における直接法の留意事項

直接法、特にTTOやSGでは、健康に過ごす時間と「特定の健康状態」で過ごす時間を交換(トレードオフ)する、あるいは死の可能性を含む選択肢を「特定の健康状態」で過ごすリスクと比較する、という仮定の作業を行うことになり、小児ではこの概念の理解は容易ではない。また、認知機能が十分に発達している思春期であっても、自分の経験したことのない健康状態に関しては非合理的な評価をする傾向にあるなど、その信頼性が問題となることもある[20]。小児を対象とした直接法の妥当性、信頼性、実施可能性について検討した研究は多くはなく、どの方法が優れているかについての結論は出ていない[21]。それぞれの最低施行可能年齢に関して、Juniperらは喘息患児52人を対象とした調査から、妥当性と信頼性の点でRSでは8歳、少なくとも小学2年生レベル(アメリカの小児の学力評価法であるthe Brigance Comprehensive Inventory of Basic Skillsによる)の理解力、SGでは12歳、小学6年生レベル(同)の理解力が必要であろうと報告しているが[22]、被験者集団の特性(年齢や基礎疾患の有無など)や具体的な実施方法(対面かウェブベースか、補助員の有無や人数など)によって大きく影響されるため一概に基準を示すことは難しい。さらに、死を含む選択肢を小児に提示するという倫理的問題も指摘されている[11]。

これらの障壁のため、これまで患児自身ではなく親が代理で回答したり、一般の人々に尋ねる場合でも成人を回答者とするが多かった。しかしこのような代理回答においても、自己回答との乖離があることや、親が子の死を含む選択肢に「賭ける」ことを回避したり(SG)、重度の障害を伴う健康状態においても高い価値づけを行

う(RS)などの問題が知られている[23]。直接法の実施や結果の解釈にあたっては、用いられた方法の妥当性、信頼性、限界を認識しておくことが重要と思われる。

## 2. 間接法

直接法は各手法に含まれる概念の理解が困難で実施に時間がかかるため限られた数の健康状態しか評価できず、患者に行うことの倫理上の問題もあることから、現在では間接法が主流となっている。間接法では、主にmulti-attribute utility instruments (MAUIs)と呼ばれる尺度を用いてQOL値を測定する。MAUIsは健康状態を測定するための質問票と、その質問票によって定義された健康状態を評価するための換算表(scoring algorithm, value set, tariffなどと呼ばれる)からなる。質問票にはHRQOLの構成領域(dimensions: 次元, attributes: 属性などと表現される)に関する質問とレベルの異なる回答の選択肢が、換算表にはそれぞれの質問票で定義される全ての健康状態に対応するQOL値が記載されている。換算表の作成は、表現される多数の健康状態の一部についてRS, SG, TTO, 離散選択実験(discrete choice experiments: DCE), best-worst scalingなどの手法によりQOL値を予め測定しておき、それらを基に導いた帰式によって全ての健康状態にQOL値を付与して作成する。この際に対象とする集団を、実際にその健康状態にある人(患者)とする場合とそうでない人(一般市民)にする場合があるが、公的医療制度を支える一般の人々の価値観を重視すべき[4]という観点から、一般市民を対象とすることが多い。間接法においては、患者本人に自らの健康状態を尋ねることが「測定」であり、その健康状態についてどのような価値を与えるかが「価値づけ」にあたる(ある質問票で表される健康状態に対しては、換算表作成時に既に価値づけされているということになる)。実際の手順としては、回答者に自らの健康について質問票に記入してもらった後、換算表を用いてQOL値を算出する。

質問票への回答に際し、小児ではその認知機能の未熟性により自らの健康について自己回答を行うことが難しいこともある。国際医薬経済・アウトカム研究学会のタスクフォースは、8歳以上の児による自己回答は実現可能性、信頼性が高く、そのデータ使用は許容できるだろうとしている[24]。実際に後述する小児用MAUIsにおいても自己回答用の質問票は7から9歳以上を対象としており、この年齢の小児に理解しやすいよう表現が工夫されている。これ以下の年少児では親や医療者などが代理人として回答することになり、その場合には代理回答用の質問票を使用する。

### 1) 質問票の構成

様々なMAUIsが開発されており、成人ではEuroQoL 5 dimension 3-level (EQ-5D-3L), EQ-5D-5L, Health Utilities Index Mark 2 (HUI 2), HUI 3, Short Form 6 dimension (SF-6D)などが知られている。それぞれの質問

票の質問が属する構成領域と回答のレベルの数は質問票によって異なり、例えばEQ-5D-3Lでは「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領域について、回答は「問題はない」、「いくらか問題がある」、「できない」などのような3段階にレベル分けされているが、HUI3では「視覚」「聴力」「会話」「歩行」「器用さ」「感情」「認知」「痛み」の8領域について、回答は5もしくは6段階にレベル分けされている[25]。したがって、各MAUIsで定義される健康状態の数も異なり、EQ-5D-3Lでは3の5乗に「意識不明」と「死」を加えた245通り、HUI3では972,000通りとなる。

前述のEQ-5D3L/5L, HUI3, SF-6Dには日本語版があり、日本人集団での換算表も開発されている。この質問票の翻訳作業と換算表の作成は、開発者グループの許可のもと定められた手順に則って行われる。個々の研究者が独自に翻訳作業を行ったり、他国の信頼性、妥当性の検証なく換算表を流用してはならない。また、たとえ使用言語が共通していても国によって人々の選好は異なると考えられており[26]、基本的には対応する換算表もその国で調査され作成されることが望ましいと考えられている。

## 2) 小児用MAUIsの特徴

小児のQOL値測定についての詳細を定めたガイダンスは国際的にもないが、小児の使用を想定していない(成人を対象とした)MAUIsを用いることには様々な問題があり[27]、NICEのガイダンスでは小児用MAUIsを用いることを考慮すべきと述べられている[1]。小児の健康状態を評価するのに成人を対象としたMAUIsの使用が適さない理由の一つは、HRQOLを構成する領域に関し、小児と成人とでは重視する領域が異なっていることである[28]。成人を対象としたMAUIsでは小児にとって重要なHRQOLの構成領域(認知能力、家族関係、ボディイメージ、自律性など)が組み込まれていないため、疾患のHRQOLへの影響を過小評価する可能性がある[29]。また、成人を対象とした質問票では、その言葉遣いや表現が小児には難しく、回答が困難である[30]。さらに成人を対象としたMAUIsにおける換算表は、成人が、成人の健康状態を仮想して価値づけを行って作成したものである。同じ対象集団でQOL評価を行う場合でも、その健康を成人が経験するのか、小児が経験するのかで価値付けが異なることが知られており[31,32]。成人を対象としたMAUIsの換算表では小児の健康状態に対しての価値付けはできない。これらの問題に対応すべく小児用のMAUIsが開発されるようになった[27,33]。現在使用されている主な小児用MAUIsを表1に示す[29]。

Quality of Well-Being Scale (QWB), HUI2, HUI3, Adolescent Health Utility Measure (AHUM)は小児、成人ともに使用可能とされており、このほかは対象を小児に限定している。最も低年齢で使用できるものはEQ-5D-Yで、4歳から代理回答により使用可能とされている。なお、2.5歳から5歳までの児を対象としてHUI2, 3を基に

作成されたHealth Status Classification System-Preschool (HSCS-PS)があるが[34]、換算表が未開発のためQOL値算出には使用できない(2022年2月現在)。

構成領域としては、「痛み」や「移動(歩行)」はどのMAUIsにも採用されているが、「器用さ」(HUI3)や「集中力」(17D)などそのMAUIs独自のものもある。16Dや17Dのようにカバーする領域が多ければ包括的にQOLをとらえられるが回答者に負荷が高くなり、EQ-5D-Yのように領域が少なければ実施が容易になるが差異の検出が難しくなる。

また、8歳以下の小児ではその症状がどれほど前に起こったものかを思い出すことが困難であること、5、6歳の児では1週間、1か月といった時間の概念に乏しいことなどが知られており、長い想起期間は望ましくないとされている[24]。一方で想起期間が短いと、より頻繁に測定する必要があることや指定の想起期間外に発生したイベントを捕捉できない可能性がある。想起期間については、「今日」の健康について尋ねるものと、期間を調査者が目的に合わせて設定できるものがある。

また、表1に示すように換算表の作成方法(選好調査の対象集団、用いる手法)もさまざまである。通常、換算表は病気や障害のない一般の人々を対象に行われた調査に基づいて作成するが、小児のHRQOLを評価する時、この一般の人々を成人で構成する場合、小児(直接法が実施可能である思春期の小児)で構成する場合が考えられる。思春期の児と成人では、同じ健康状態に対しても異なる選好に基づいて評価する(異なるQOL値となる)ことが知られており、分析結果とそれに基づく政策決定において重要な意味を持つ。EQ-5D-YやCHU9D(イギリスの換算表)では一般成人の選好を、16D, AQoL-6D, CHU9D(オーストラリアの換算表)では思春期の児の選好を採用している。方法としては近年ではTTO, DCEが用いられることが多いようである。

これらの特徴によりどのMAUIsを使用するかを決定する。世界的にこれまで使用頻度が高かったものは1990年代から使用可能であったHUI3, HUI2, EQ-5D-3Lなどの成人を対象としたMAUIsである[33,35]。複数の小児用のMAUIsが存在するにもかかわらず成人用の質問票がよく利用されていた理由については、調査者が成人用のものに慣れていること、EQ-5D-3Lが多くの小児用MAUIsより簡便で使いやすいこと(EQ-5D-Yの換算表が開発される以前)、小児用MAUIsの各国での換算表の作成がまだ進んでいないことが考えられる[35]。

### III. 小児QOL値に関する課題

これまですでに触れてきたように、小児のQOL値測定には多くの課題があり、様々な立場からの議論がある。ここでは、健康状態の「測定」に関する課題、「価値付け」に関する課題に分けてその議論を紹介する。

表1 現在主に使用されている小児用質問票

	HUI 2*	HUI 3	16D	17D	AQoL-6D †	EQ-5D-Y ‡	CHU9D \$	AHUMI
開発年	1995年	1995年	1996年	1996年	2010年	2010年	2009年	2012年
開発国	カナダ	カナダ	フィンランド	フィンランド	オーストラリア	イギリス	イギリス	イギリス
対象年齢 (代理回答)	5歳以上 (8歳以下)	5歳以上 (9歳以下)	12-15歳	8-11歳 (8歳以下)	思春期	4-15歳 (7歳以下)	7-17歳	小児~成人
構成領域の数	6	8	16	17	6	5	9	6
	Sensation Mobility Emotion Cognition Self-Care Pain	Vision Hearing Speech Ambulation Dexterity Emotion Cognition Pain	Mobility Vision Hearing Breathing Sleeping Eating Excretion Speech Discomfort and symptoms School and hobbies Friends Physical appearance Depression Vitality Mental function Distress	Mobility Vision Hearing Breathing Sleeping Eating Excretion Speech Discomfort and symptoms School and hobbies Friends Physical appearance Depression Vitality Anxiety Concentration Learning and memory	Independent Living Pain Senses Mental health Relationships Coping	Mobility Looking after myself doing Usual activities Having pain or discomfort Feeling worried, sad or unhappy	Worried Sad Pain Tired Annoyed Schoolwork/homework Sleep Daily routine ability to Join in activities	Self-care Pain Mobility (limitations walking around) Perceptions of strenuous activities Self-image Health perceptions
換算表作成時の 選好調査の対象	学童期の児を持つ親	一般成人	思春期の小児	一般成人	思春期の小児	一般成人	一般成人¶	一般成人
換算表作成時の 選好調査の方法	SG/RS	SG/RS	RS	RS	TTO	TTO/DCE	SG	TTO
**								
日本語版	なし	あり	なし	なし	なし	あり	あり	なし
日本人小児にお ける換算表	なし	なし	なし	なし	なし	あり	なし	なし

\*The Human Utility Index, †The Assessment of Quality of Life-6D scale, ‡EuroQol 95-dimension Youth version, §The Child Health Utility 9D, ||The Adolescent Health Utility Measurethe Child Health Utility 9D、¶ オーストラリアの換算表では小児の視点、\*\* SG: standard gamble, RS: rating scale, TTO: time trade-off, DCE: discrete choice experiment

### 1. 測定に関する課題

測定に関しては、小児のHRQOLを評価するために適切な尺度とはどのようなものか、低年齢の児での評価方法などが問題となる。

#### 1) 小児用MAUIsによって小児のQOLは捉えられているのか

一般的にHRQOLは、「病気や治療を含む健康状態が、身体的、心理的、社会的機能に及ぼす影響についての個人の主観的な認識」と定義されている[36]。これは小児のHRQOLにも当てはまると考えられるが、3つの機能を構成する具体的な領域は成人とは異なると考えられる。小児のMAUIsが成人と違うどのような領域で構成されるべきかという研究は少ないが、Matzaらは、小児は大人とは異なる複数の社会的文脈（家族、友人、学校、地域など）の中に組み込まれており、これらの文脈における疾患や治療の影響に考慮すべきと指摘している[24]。例えばよく使用されているPedsQL[37]やKID-SCREEN[38]などの小児用のプロフィール型尺度では、成人の尺度でも利用される身体機能や症状、痛みのほかに、「人とのこと（いじめや他児との比較を含む）」、「学校でのこと（欠席することや授業についていくことを含む）」（PedsQL）、「自尊心」、「身体イメージ」、「社会の受けいれ（いじめなど）」、「親子関係と家庭環境」（KID-SCREEN）などが含まれている。しかしPBMでは汎用性を重視するために質問数が限られる上、多くの小児用MAUIsは成人用MAUIsから派生しているためにこれらの項目を採用できておらず、小児のHRQOLを十分にとらえていない可能性がある。さらに、新生児から思春期にかけての急速な心身の発達に伴ってHRQOLを構成する重要な要素も変化するため、全年齢層に適用できるMAUIsの開発はそもそも困難である[29,35]。また、同一の個人または集団を経時的に測定して生じたQOL値の変化が健康状態の変化によるものなのか発達による生理的なものであるのかの区別をすることも難しい。これらの問題を解決するには、理想的には①新生児から成人までを対象とし、②それぞれの年齢に合わせた領域で構成された複数の質問票からなり、③発達の影響を加味した最小重要差（minimally important difference: MID）が設定されている、などの条件を満たしたMAUIsが存在すればよいが、現時点で実現の可能性は乏しい。これらの限界を十分に理解して小児用MAUIsを使用する必要がある。

また、年齢によってだけでなく、国によっても重視されるQOL構成要素は異なっているとされている[26]。現時点で開発されている小児用MAUIsはAQoL-6Dを除いてすべてヨーロッパで開発されたものであり、日本人小児のHRQOLをとらえるのに十分ではない可能性がある。今後、アジアもしくは日本人小児のHRQOL構成要素に関する研究により、国外で開発されたMAUIsを使用する妥当性が検証されることが望ましい。

#### 2) 代理回答の妥当性と信頼性

間接法の質問票記入は原則として本人が行うことが原則とされているが[24]、信頼性の観点から6歳以下の年少児では代理（proxy）回答が必要となる。実際には7歳以上の児においても親や医療者による代理回答がなされていることが多いとも指摘されており[35]、代理回答による測定結果の解釈には注意が必要である。

代理回答には、2つの視点（perspective）がある[39]。代理回答者が患者はこう評価するだろうと考えて記載する場合と、代理回答者が自分が患者だと想像して評価する場合である。前者は代理回答者自身を患者に置き換えさせ代理判断を求めるものであり、後者は意図的に患者自身の認識から離れた評価を求めるものである。つまり、代理回答は単に患者自身の評価の代替と言うだけではなく、患者自身が提供する情報よりも補完的または包括的な情報を提供できる可能性がある。

代理回答を患者自身の評価の代替として利用する場合には、本人の回答との乖離が問題となる。成人の健康状態に対する代理回答では、本人との一致率は身体的活動や機能、症状よりも社会・感情的機能が低く、代理回答者は障害を過大評価、痛みを過小評価する傾向にあるとされている[39]。小児に対する代理回答でも同様に、HRQOLの主観的側面で一致率が低く、特に医師は痛みなどの症状を過小評価する傾向があることが指摘されており[40]、これはQOL値測定のみならず臨床の場においても留意すべき点であろう。さらに小児では、年齢、性別、重症度に加えて代理回答者となる親の幸福度、社会経済的地位などの要因が、親と子の回答の一致率に影響する可能性も指摘されている[40]。これは代理回答で得られた小児のQOL値は、小児本人だけではなく親のQOLをも含んでいることを意味しているかもしれない。

親によるものであっても代理回答が必ずしも自己回答と一致しないことは、HRQOL評価に代理回答を用いることの正当性を脅かすものである。しかし前述したように、代理回答は小児の自己回答に多いデータ欠損を防ぎ、認知能力の未発達ゆえに信頼性の欠ける回答を補うという役割を果たすこともできる。Ungarらは、自己回答と代理回答の長所を組み合わせる方法として、親子をペアとして同時にインタビューを行うDyad approachを提案したが[41]、熟練したインタビュアーが必要、親の同席や意見によって小児の回答が影響を受ける可能性がある、などの問題がある。

#### 3) 低年齢児におけるQOL値測定法

EQ-5D-Yが使用可能になったことにより、間接法によるQOL値測定の対象下限年齢は4歳となったが、3歳以下では直接法によって代理回答を用いて測定することになる。しかし、直接法では「測定」と「価値付け」を一度に行うため、親の代理回答では客観的に行うべき「測定」に親の主観が入り込んでしまう恐れがある。このため、観察可能な行動に基づいて健康状態を「測定」すべきであるという観点から、現在、EQ-5D-Y proxy version（代理回答用質問票）を基に1-3歳の児を対象と

した質問票の開発が試みられている[42].

## 2. 価値付けに関する問題

価値付けに関しては、直接法であればその実施時に、間接法であれば換算表を作成する際に、誰の選好を、誰の視点で、どのような方法を用いるべきかなどの問題がある。

### 1) 誰の選好を用いるべきか

先に述べたように、直接法、あるいは間接法の換算表作成にあたって、被験者として小児（思春期）に尋ねる場合と、成人に尋ねる場合がある。EQ-5D-Y開発チームのRamos-Goniらは成人の選好を採用する理由として、小児では思春期であっても直接法の仮定の質問への回答が困難であることに加え、国民の健康についての決定権は納税者である成人が有するべきであること、直接法において小児に死を含む選択肢を提示するのは倫理的に不適当であることなどを挙げた[11]。一方、CHU9Dのオーストラリアの換算表の開発チームのRatcliffeらは、その状態を経験する小児自身の選好を重視するべきであること、思春期の児の選好を経済評価に反映することは医療政策の優先順位決定プロセスにその世代の意見を取り入れることであり、当該世代のニーズに合わせた健康プログラムの開発に繋がると主張している[43]。また成人が小児の健康状態に対して行うスコアリングは、健康状態そのものではなく、「小児が病を経験することがどれほど悪いことか」を反映しているのでは、という疑問も呈されている[44]。成人の選好か小児の選好かというこの選択は、どちらが方法論的に正しいということではなく、誰の価値付けを政策に反映させるべきかという規範的問題である。各国で議論がなされ、それぞれの国のガイダンスに反映されることが望ましいと考えられる。

### 2) 誰の視点で尋ねるべきか

小児の健康状態に対する選好調査で、調査対象を一般の思春期の児で構成した場合には、自分だったらどう思うかと尋ねる。一方、一般成人で構成した場合には、その「視点」を一般成人本人とするか（仮定の児の健康状態を成人である自分からみてどう思うか）、小児とするか（自分がその年齢の小児であるとして想像してもらう）の設定を行う。同じ健康状態に対し同じMAUIsを使用して選好を調査した場合でも、成人の視点と小児の視点では異なるスコアリングが行われることが示されている。KindらはEQ-5D-Yを用い、成人の視点と小児の視点でVASによるQOL値測定を行い、成人の視点で測定したQOL値が小児の視点で測定したQOL値より高かったことを示した[31]。また、Kreimeierらは同じくEQ-5D-Yを用いてTTOによりその違いを検討し、小児の視点によるQOL値が成人の視点によるものよりも高かったと報告した[32]。これらの相反する結果は測定法や提示した健康状態の違いによるものだと考察されているが（TTOでは障害があっても小児に長く生きて欲しいと望むために生存時間をトレードオフすることを避ける結果、高い

QOL値になる）[11]、視点によりQOL値が異なるという結果は、EQ-5D-YにはEQ-5D-3Lの換算表を流用してはいけない根拠の一つとなっている[11]。

## IV. EQ-5D-Y [45]

EQ-5D-Yは、EQ-5D-3Lを基に小児により適した内容、言葉遣いを用いて作成されており、オリジナルは2010年に、日本語版は2019年に発表された[13,46]。日本語による質問票と日本人小児における換算表を備えるという点で、現在日本で使用できる唯一の小児用MAUIsである。「歩きまわること」「体をあらったり、着がえをすること」「いつもしていること」「体の痛みやつらさ」「心配な気もちや、悲しい気持ちや、落ち込む気もち」の5領域からなり[25]、3つのレベルの選択肢を備える。この構成領域はEQ-5D-3Lと共通で小児特有の領域の追加は行われていないが、EQ-5D-3Lでの「身の回りの管理」を「体をあらったり、着がえをすること」と具体的にしたり、「いつもしていること」の例として「学校に行く」、「遊ぶ」、「家族や友人と一緒に何かをする」を挙げるなどの工夫がなされている。対象年齢は8-18歳であるが、4-7歳ではproxy versionが使用可能である。対象集団が18歳以下で構成されていればEQ-5D-Yのみ、12歳以上と成人が混在するならEQ-5D-3Lの使用が推奨されている。自己回答では紙、PDA/スマートフォン、タブレット、ラップトップ/デスクトップ、proxy versionでは紙の媒体を使用して回答できる。2022年2月現在、換算表が公開されているのは日本とスロベニアのみであるが、今後各国からの報告が予定されており、急速に普及が進むと思われる。

使用と解釈にあたっては留意点もある。第一に、EQ-5D-Yが小児のHRQOLの構成要素を十分にとらえていないかもしれない可能性である[29,35]。EQ-5D-Yが含む領域は、基になったEQ-5D-3Lを踏襲しているため成人と同様である。しかし、もともと日常生活を養育者に依存している小児では、移動やセルフケアはQOLにはあまり影響していないかもしれない。加えて、小児では重要な要素と考えられている心理社会的健康、家族関係、ボディイメージなどの領域は評価できない（これは後述するように他の小児用MAUIsにも共通する）。第二に、3段階でのレベル分けのため、特に中等度の健康障害の検出力は弱く、識別性に欠ける恐れのある点である[47]。現在、この問題の解決のため5段階の回答ができるEQ-5D-5L小児版の開発が進められているが[48]、成人用EQ-5D-5Lの換算表作成において一部の健康状態間での順位付けが不適切になるなどの問題も生じており、小児用の実用化は当面先と考えられる。第三に、本人による回答と代理回答の不一致に関する問題である。この問題に関しては前述の通りであるが、EQ-5D-Y日本語版においても本人の回答と親による代理回答の不一致が見られており、特にこれは精神的な項目で顕著であった[13]。代理回答

によって得られたQOL値を用いる場合には、その値が本人の認識と異なっている可能性を念頭に置く必要がある。最後に、前項でも述べた通り、換算表が成人の選好に基づいて作成されていることを認識しておきたい。EQ-5D-Y日本語版の換算表作成では、成人を対象とし、「仮想的な10歳の小児」にとってその健康状態がどうかということを成人本人が判断するという視点（一般成人の視点）で調査が行われている。EQ-5D-YによるQOL値を用いた研究を意思決定に用いる際には、それが成人の選好を反映したものであり、その健康状態を経験する小児のものでないことは留意しておくべきと考える。

## V. おわりに

小児のQOL値測定法について、直接法、間接法の一般的な説明を踏まえて解説し、これまでの議論の一部を紹介した。小児QOL値の測定方法には様々な課題があり、世界的にも測定そのものが積極的に行われてきたとはいえない。特に最近まで使用できる小児用MAUIsがなかった日本では、日本人小児のQOL値の測定はほぼなされず、そのデータソースを海外の文献（成人のQOL値を含む）や研究者らの仮定に依存してきた。EQ-5D-Y日本語版によるQOL値測定が可能になったことにより、日本人小児のQOL値データの蓄積が進むことが期待されるが、その特徴や限界について十分に理解の上で使用する必要がある。

## 利益相反（Conflict of Interest : COI）に関する情報開示

利益相反なし

## 引用文献

- [1] The National Institute for Health and Care Excellence Guide to the methods of technology appraisal. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781> (accessed 2020-02-20)
- [2] 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター、中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第2版（「医療経済評価の政策応用に向けた評価手法およびデータの確立と評価体制の整備に関する研究」班（研究代表者：福田敬））。Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health. [Guideline for preparing cost-effectiveness evaluation to the Central Social Insurance Medical Council.] prepared by: Research team (Team Leader: Takashi Fukuda) on cost-effectiveness evaluation supported by Health and Labour Science Research Grants (Strategic Integrated Scientific Research Project) Version 2.0. [https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline\\_en.pdf](https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_en.pdf) (in Japanese)(accessed 2020-02-20)
- [3] Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. New York: Oxford University Press; 2015.
- [4] 後藤励, 井深陽子. 健康経済学：市場と規制のあいだで. 東京：有斐閣；2020. Goto R, Ibuka Y. [Kenko keizai gaku: shijo to kisei no aida de.] Tokyo: Yuhikaku; 2020. (in Japanese)
- [5] 新潟医療福祉大学. 医療経済・QOL研究センター QOLデータベース. Niigata Iryo Fukushi Daigaku. Iryokeizai / QOL Kenkyu Center. [QOL database.] <http://cheqol.com/database/index.php> (in Japanese)(accessed 2021-04-16)
- [6] Matza LS, Swensen AR, Flood EM, Secnik K, Leidy NK. Assessment of health-related quality of life in children: A review of conceptual, methodological, and regulatory issues. *Value in Health*. 2004;7(1):79-92. doi: 10.1111/j.1524-4733.2004.71273.x.
- [7] Griesch I, Coast J, Brown J. Quality-adjusted life-years lack quality in pediatric care: A critical review of published cost-utility studies in child health. *Pediatrics*. 2005;115(5):e600. doi: 10.1542/peds.2004-2127.
- [8] Kromm SK, Bethell J, Kraglund F, Edwards SA, Laporte A, Coyte PC, et al. Characteristics and quality of pediatric cost-utility analyses. *Qual Life Res* 2012;21(8):1315-1325. doi: 10.1007/s11136-011-0049-7.
- [9] Adlard N, Kinghorn P, Frew E. Is the UK NICE “reference case” influencing the practice of pediatric quality-adjusted life-year measurement within economic evaluations? *Value Heal*. 2014;17(4):454-461. doi: 10.1016/j.jval.2014.02.007.
- [10] 本多貴実子, 福田敬. 本邦小児を対象とした医療経済評価の概要と傾向. *日児誌*. 2022;126(1):35-45. Honda K, Fukuda T. [A scoping review of pediatric economic evaluation in Japan.] *J Jpn Pediatr Soc*. 2022;126(1):35-45. (in Japanese)
- [11] Petrou S. Methodological issues raised by preference-based approaches to measuring the health status of children. *Health Econ*. 2003;12(8):697-702. doi: 10.1002/hec.775.
- [12] Ramos-Goñi JM, Oppe M, Stolk E, Shah K, Kreimeier S, Rivero-Arias O, Devlin N. International Valuation Protocol for the EQ-5D-Y-3L. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(7):653-663. doi: 10.1007/s40273-020-00909-3.
- [13] Ratcliffe J, Stevens K, Flynn T, Brazier J, Sawyer MG. Whose values in health? An empirical comparison of the application of adolescent and adult values for the CHU-9D and AQOL-6D in the Australian adolescent general population. *Value in Health*. 2012;15(5):730-736. doi: 10.1016/

- j.jval.2012.04.005.
- [14] Shiroywa T, Fukuda T, Shimosuma K. Psychometric properties of the Japanese version of the EQ-5D-Y by self-report and proxy-report: reliability and construct validity. *Qual Life Res.* 2019;28(11):3093-3105. doi: 10.1007/s11136-019-02238-1.
- [15] Shiroywa T, Ikeda S, Noto S, Fukuda T, Stolk E. Valuation survey of EQ-5D-Y based on the international common protocol: Development of a value set in Japan. *Med Decis Mak.* 2021;41(5):597-606. doi: 10.1177/0272989X211001859.
- [16] Shiroywa T, Funagoshi M, Murasawa H. Explanation on the concept of mapping and MAPS statement. *J Natl Inst Public Heal.* 2018;67(4):422-426. doi: 10.20683/jniph.67.4\_422.
- [17] Torrance GW, Feeny D, Furlong W. Visual analog scales: Do they have a role in the measurement of preferences for health states? *Med Decis Mak.* 2001;21(4):329-334. doi: 10.1177/02729890122062622.
- [18] Oppe M, Rand-Hendriksen K, Shah K, Ramos-Goñi JM, Luo N. EuroQol protocols for time trade-off valuation of health outcomes. *Pharmacoeconomics.* 2016;34(10):993-1004. doi: 10.1007/s40273-016-0404-1.
- [19] Nancy JD, Aki T, Ken B, Carl T. A uniform time trade off method for states better and worse than dead: feasibility study of the "lead time" approach. *Heal Econ.* 2011;20(3):348-361. doi: 10.1002/hec.1596.
- [20] Lugnér AK, Krabbe PFM. An overview of the time trade-off method: concept, foundation, and the evaluation of distorting factors in putting a value on health. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2020;20(4):331-342. doi: 10.1080/14737167.2020.1779062.
- [21] Crump RT, Lau R, Cox E, Currie G, Panepinto J. Testing the feasibility of eliciting preferences for health states from adolescents using direct methods. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):1-9. doi: 10.1186/s12887-018-1179-7.
- [22] Crump RT, Beverung LM, Lau R, Sieracki R, Nicholson M. Reliability, validity, and feasibility of direct elicitation of children's preferences for health states: A systematic review. *Med Decis Mak.* 2017;37(3):314-326. doi: 10.1177/0272989X16671925.
- [23] Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Griffith LE, Ferrie PJ. Minimum skills required by children to complete health-related quality of life instruments for asthma: Comparison of measurement properties. *Eur Respir J.* 1997;10(10):2285-2294. doi: 10.1183/09031936.97.10102285.
- [24] Sung L, Greenberg ML, Young NL, McLimont M, Ingber S, Rubenstein J, et al. Validity of a modified standard gamble elicited from parents of a hospital-based cohort of children. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(9):848-855. doi: 10.1016/S0895-4356(03)00160-4.
- [25] Matza LS, Patrick DL, Riley AW, Alexander JJ, Rajmil L, Pleil AM, et al. Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: Report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force. *Value Heal.* 2013;16(4):461-479. doi: 10.1016/j.jval.2013.04.004.
- [26] 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター. QOL尺度 (preference-based measure: PBM). Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health. [Preference-based measures (PBMs).] <https://c2h.niph.go.jp/tools/pbm/index.html> (in Japanese)(accessed 2021-05-06)
- [27] Moodie M, Richardson J, Rankin B, Iezzi A, Sinha K. Predicting time trade-off health state valuations of adolescents in four pacific countries using the assessment of quality-of-life (AQoL-6D) instrument. *Value Heal.* 2010;13(8):1014-1027. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00780.x.
- [28] Hill H, Rowen D, Pennington B, Wong R, Wailoo A. A Review of the methods used to generate utility values in NICE technology assessments for children and adolescents. *Value Heal.* 2020;23(7):907-917. doi: 10.1016/j.jval.2020.02.011.
- [29] Ratcliffe J, Huynh E, Stevens K, Brazier J, Sawyer M, Flynn T. Nothing about us without us? A comparison of adolescent and adult health: State values for the child health utility-9D using profile case best-worst Scaling. *Heal Econ.* 2016;25(2016):486-496. doi: 10.1002/hec.3165.
- [30] Chen G, Ratcliffe J. A Review of the Development and application of generic multi-attribute utility instruments for paediatric populations. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(10):1013-1028. doi: 10.1007/s40273-015-0286-7.
- [31] Eiser C, Morse R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. *Health Technology Assessment.* <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2004457> (accessed 2022-02-20)
- [32] Kind P, Klose K, Gusi N, Olivares PR, Greiner W. Can adult weights be used to value child health states? Testing the influence of perspective in valuing EQ-5D-Y. *Qual Life Res.* 2015;24(10):2519-2539. doi: 10.1007/s11136-015-0971-1.
- [33] Kreimeier S, Oppe M, Ramos-Goñi JM, Cole A, Devlin N, Herdman M, et al. Valuation of EuroQol five-dimensional questionnaire, youth version (EQ-5D-Y) and EuroQol five-dimensional questionnaire, three-level version (EQ-5D-3L) health states: The impact of wording and perspective. *Value in Health.* 2018;21(11):1291-1298. doi: 10.1016/j.jval.2018.05.002.

- [34] Kwon J, Kim SW, Ungar WJ, Tsiplova K, Madan J, Petrou S. Patterns, trends and methodological associations in the measurement and valuation of childhood health utilities. *Qual Life Res.* 2019;28(7):1705-1724. doi: 10.1007/s11136-019-02121-z.
- [35] Saigal S, Rosenbaum P, Stoskopf B, Hoult L, Furlong W, Feeny D, et al. Development, reliability and validity of a new measure of overall health for pre-school children. *Qual Life Res.* 2005;14(1):243-252. doi: 10.1007/s11136-004-4228-7.
- [36] Wolstenholme JL, Bargo D, Wang K, Harnden A, Räisänen U, Abel L. Preference-based measures to obtain health state utility values for use in economic evaluations with child-based populations: a review and UK-based focus group assessment of patient and parent choices. *Qual Life Res.* 2018;27(7):1769-1780. doi: 10.1007/s11136-018-1831-6.
- [37] Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N, Wetzel R, Nickel J, Bullinger M. Generic health-related quality-of-life assessment in children and adolescents: Methodological considerations. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(12):1199-1220. doi: 10.2165/00019053-200624120-00005.
- [38] QOL研究センター . PedsQL. QOL kenkyu center. [PedsQL.] <http://plaza.umin.ac.jp/qol-research/tool/pedsq/> (in Japanese)(accessed 2021-05-29)
- [39] 奈良県立医科大学疫学・予防医学講座. J-KIDSCREENのご紹介. Department of Epidemiology, Nara Medical University, School of Medicine. [J-KIDSCREEN no goshokai.] <https://www.naramed-u.ac.jp/~epi/img/file5.pdf> (in Japanese) (accessed 2021-05-29)
- [40] Pickard AS, Knight SJ. Proxy evaluation of health-related quality of life: A conceptual framework for understanding multiple proxy perspectives. *Med Care.* 2005;43(5):493-499. doi: 10.1097/01.mlr.0000160419.27642.a8.
- [41] Morrow AM, Hayen A, Quine S, Scheinberg A, Craig JC. A comparison of doctors', parents' and children's reports of health states and health-related quality of life in children with chronic conditions. *Child: Care Health Dev.* 2011;38(2):186-195. doi: 10.1111/j.1365-2214.2011.01240.x.
- [42] Ungar WJ, Boydell K, Dell S, Feldman BM, Marshall D, Willan A, et al. A parent-child dyad approach to the assessment of health status and health-related quality of life in Children with Asthma. *Pharmacoeconomics.* 2012;30(8):697-712. doi: 10.2165/11597890-000000000-00000.
- [43] Verstraete J, Ramma L, Jelsma J. Validity and reliability testing of the Toddler and Infant (TANDI) health related quality of life instrument for very young children. *J Patient-Reported Outcomes.* 2020;4(1):94. doi: 10.1186/s41687-020-00251-4.
- [44] Ratcliffe J, Huynh E, Chen G, Stevens K, Swait J, Brazier J, et al. Valuing the Child Health Utility 9D: Using profile case best worst scaling methods to develop a new adolescent specific scoring algorithm. *Soc Sci Med.* 2016;157:48-59. doi: 10.1016/j.socscimed.2016.03.042.
- [45] Shah KK, Rowen D, Stolk E, Lovett R. Valuing health in children: where are we now, and what further work is needed? ISPOR European Congress, Copenhagen Issue Panel IP23. [https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/session104041.pdf?sfvrsn=87bd5d5b\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/session104041.pdf?sfvrsn=87bd5d5b_0). (accessed 2022-02-20)
- [46] EuroQol Research Foundation. EQ-5D-Y user guide. <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/10/EQ-5D-Y-User-Guide.pdf> (accessed 2020-02-20)
- [47] Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, Devlin N, et al. Development of the EQ-5D-Y: A child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res.* 2010;19(6):875-886. doi: 10.1007/s11136-010-9648-y.
- [48] Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, et al. Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: Results from a multinational study. *Qual Life Res.* 2010;19(6):887-897. doi: 10.1007/s11136-010-9649-x.
- [49] 池上直巳, 福原俊一, 下妻晃二郎, 池田俊也, 編. 臨床のためのQOL評価ハンドブック. 東京: 医学書院: 1994. Ikegami N, Fukuhara S, Shimosuma K, Ikeda S, ed. [Rinsho no tame no QOL hyoka handbook.] Tokyo: Igakushoin; 1994. (in Japanese)