

博士論文（要約）

脳腫瘍の QOL 評価における簡便な代替指標の  
導入可能性に関する検討

里見（津下） 奈都子

## 博士論文の要約

論文題目 脳腫瘍の QOL 評価における簡便な代替指標の導入可能性に関する検討

氏名 里見（津下） 奈都子

### 【背景および目的】

脳腫瘍においては近年の治療技術の進歩に伴い、患者の Quality of Life (QOL) を考慮した治療開発が求められるようになってきているが、日本においては脳腫瘍における QOL に関する研究は遅れている。また、脳腫瘍における QOL 評価では単症状のために評価自体が困難となったり、単症状の QOL 評価結果に与える影響の大きさから治療に伴う変化を検出していくといった限界がある。そのため、脳腫瘍患者の QOL を、より簡便で正確に評価できるような QOL 評価指標の導入が必要となっている。本論文においては、脳腫瘍における QOL を「身体的、社会的、精神的な問題の具体的な側面ではなく、それらが影響を与える全般的な主観的健康感」と定義した。脳腫瘍患者の QOL を簡便かつ適切に評価できる QOL 評価尺度を検証し、今後の臨床研究や実臨床への応用に資することを目的に、EORTC QLQ-C30/BN20 (C30/BN20)、EQ-5D-5L、つらさと支障の寒暖計 (DIT) のコンプライアンス、併存的妥当性および反応性を評価した。

### 【方法】

2015 年から 2018 年に国立がん研究センター中央病院の脳脊髄腫瘍科を受診した脳腫瘍患者に C30/BN20、EQ-5D-5L、DIT を約 6 ヶ月毎に評価した。

コンプライアンスは期間内の初診患者で各質問紙を配布した人数のうち、各評価スケールの全設問に回答した人数の比率として算出した。

併存的妥当性は、C30/BN20 を標準的スケールとして扱い、EQ-5D-5L より算出される QOL 値、DIT の各スコアと C30/BN20 の各項目のスコアとの間の Spearman の順位相関係数（以下、相関係数）を算出し、C30 の 6 つの機能スケールとの間に十分に強い相関を認める場合に併存的妥当性があると判断した。さらに、臨床的に KPS 60 以下相当の患者のみを抽出して同様の解析を行うことによって、低 KPS 患者における QOL 評価指標の適用における問題点を検討した。

反応性の検討においては、グレード 3 または 4 の神経膠腫の患者のうち、初回手術前の QOL 評価がなされている患者を対象とし、1.初回手術前 (pre OP) を基準とし、2.初回手術後 (post OP) / 術後テモゾロミド併用放射線療法中 (CRT)、3.術後テモゾロミド併用放射線療法終了後 (post CRT)、4.維持化学療法中 (maintenance)、5.第 1 寛解期（完全奏効または部分奏効を含む）(CR1/PR1)、6.第 1 再発期または初回増大 (1<sup>st</sup> recurrence)、7.第 2 再発期または 2 回目の増大 (2<sup>nd</sup> recurrence) の時期におけるそれぞれの評価スケールのスコアとの差を算出してスコア変化という変数を作成し、上記 2 から 7 の 6 時点でのスコア変

化の平均を算出し、一般化線形混合モデルを用いて反復測定分散分析を行った。全ての P 値は両側検定であり  $P < 0.05$  を統計学的に有意とした。統計解析には R および、R と R コマンドの機能を拡張したソフトウェアである EZR を用いた。

## 【結果】

コンプライアンスの解析においては、C30/BN20 と EQ-5D-5L では 290 例、DIT では 365 例の症例が解析対象となった。C30/BN20 と EQ-5D-5L の解析対象の患者背景は年齢中央値 62 歳 (20 - 89 歳)、65 歳以上が 129 例 (44.5%)、KPS の中央値は 90 (30 - 100) であり、KPS 60 以下の症例が 39 例 (13.4%)、70 以下の症例が 77 例 (26.6%) であった。神経膠腫が 112 例 (38.6%) を占め、悪性脳腫瘍が 205 例 (70.7%) であった。DIT の解析対象においては年齢中央値 60 歳 (20 - 89 歳)、65 歳以上が 147 例 (40.3%)、KPS の中央値は 90 (30 - 100) であり、KPS 60 以下の症例が 42 例 (11.5%)、70 以下の症例が 90 例 (24.7%) であった。神経膠腫が 151 例 (41.4%) を占め、悪性腫瘍が 263 例 (72.1%) であった。C30/BN20、EQ-5D-5L、DIT のコンプライアンスはそれぞれ 81.4% (95%CI 76.4 - 85.7%)、86.9% (95%CI 82.5 - 90.6%)、88.5% (95%CI 84.8 - 91.6%) であり、C30/BN20 と比較して DIT においては有意にコンプライアンスが高かった ( $P = 0.011$ )。65 歳以上の高齢者、KPS 70 以下の患者においてはいずれの QOL 評価指標においてもコンプライアンスが有意に低下していたが、65 歳以上の患者と KPS 70 以下の患者のいずれの群においても DIT のコンプライアンスが最も高く、C30/BN20 のコンプライアンスが最も低く、この両者の間には統計学的な有意差を認めた (それぞれ  $P = 0.041, 0.047$ )。

併存的妥当性の検討は 699 例 2120 調査に対して実施された。1 症例あたりの調査回数の平均は 3.0 回/人であった。年齢中央値は 58 歳 (20 - 97 歳) で、65 歳以上が 270 例 (38.6%) であった。KPS の中央値は 90 (40 - 100)、KPS 60 以下の症例が 53 例 (7.6%)、70 以下の症例が 138 例 (19.7%) であった。神経膠腫が 314 例 (44.9%) を占め、悪性脳腫瘍が 469 例 (67.1%) であった。EQ-5D-5L を用いて算出した QOL 値と C30 の健康度 (QL) との間の相関係数は 0.632 ( $P < 0.001$ ) であり、QOL 値と C30 の 6 つの機能スケールとの間の相関係数はいずれも 0.5 以上であったため、併存的妥当性があると判断された。DIT においては、つらさの寒暖計 (DT) と QL との間の相関係数は -0.674 ( $P < 0.001$ )、支障の寒暖計 (IT) と QL との間の相関係数は -0.623 ( $P < 0.001$ ) であり、DT、IT と C30 の 6 つの機能スケールとの間の相関係数の絶対値はいずれも 0.5 以上であったため、併存的妥当性があると判断された。

しかしながら、臨床的に KPS 60 以下相当の症例において、QOL 値と C30 の QL との間の相関係数は 0.381 ( $P < 0.001$ ) と弱い相関にとどまった。その他の機能スケールについても、運動機能 (PF)、趣味や仕事などの遂行 (RF) とは相関係数 0.5 以上とやや強い相関を示すのに対し、学習・記憶 (CF) との相関係数の絶対値が 0.3 未満と弱い相関にとどまった。それに対し、DT と C30 の QL との間の相関係数は -0.665 ( $P < 0.001$ )、IT と QL との

間の相関係数は-0.620 ( $P < 0.001$ ) とやや強い有意な相関を示した一方で、C30 の運動機能 (PF)、趣味や仕事などの遂行 (RF)、学習・記憶 (CF) との相関は QOL 値よりも弱かった。

最後に、反応性の検討結果について記載する。反応性の検討は 24 例を対象に行われた。年齢中央値は 66.5 歳 (20 - 80 歳) であり、男性が 75.0% を占めた。疾患別では膠芽腫が 14 例 (58.3%) であった。術前評価時の KPS 中央値は 90 (60 - 100) であり、85 以上の症例が 13 例 (54.1%) であった。C30 QL においては上記 6 つのいずれの時点でも統計学的に有意なスコア変化を認めなかった。それに対し、QOL 値においては初期治療中から維持療法中には QOL 値はほぼ維持され、第 1 寛解期と初回再発、第 2 再発時には統計学的に有意なスコア低下を認め、反応性があることが確認された。DT のスコアは初期治療中にはほぼ維持され、維持療法中には -1.55 ( $P = 0.004$ ) と有意に改善しており、こちらも反応性があることが確認された。

#### 【考察および結論】

脳腫瘍患者において、これまで標準的な QOL 評価指標として使用されてきた C30/BN20 はコンプライアンスが低く、特に高齢者や KPS 不良の患者においては評価そのものが困難であること、経時的に評価した場合に患者の状態の変化に伴う反応性が不良であることといった問題点があることが明らかとなった。過去の脳腫瘍の臨床試験で QOL を評価項目としたものの多くで QOL の改善または悪化を示せていないが、この評価指標そのものに問題がある可能性が示唆された。それに対して、EQ-5D-5L および DIT は良好なコンプライアンスと反応性を示し、C30/BN20 との間の併存的妥当性も担保された QOL 評価指標であることが示され、C30/BN20 に代わる簡便な QOL 評価指標として臨床研究および実臨床に導入可能である可能性が示された。しかしながら、EQ-5D-5L や DIT は各症状に対する評価の網羅性という点については C30/BN20 に劣る点、KPS の低い患者では評価できる側面が限定される点などの課題も見出された。今後はこれらの指標を用いて臨床研究および実臨床の領域で脳腫瘍患者の QOL 評価を積極的に行い、脳腫瘍患者の QOL の問題点の抽出とその改善のための努力をしていくことが重要である。