



小児急性リンパ芽球性白血病患児・家族の QOL アンケート調査： ALL-97 と ALL-02 の比較

聖路加国際病院小児科 医長/
聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床疫学センター医学リサーチ 主任

石田 也寸志

今回私たちは小児急性リンパ芽球性白血病（以下、ALLと略します）患児・家族の QOL アンケート調査を行いました。10年ちょっと前にこのフォーラムでプレリミナリーな結果を発表させていただいたのですが、今回11年分の結果がまとまりましたので、発表させていただきます。

【ポスター1】

バックグラウンドをここに書く余裕がなかったのですけれども、小児がんのことは皆さんあまりご存知ないかもしれません。小児がんの治療成績は非常に向上してしまっていて、特に今回対象としたALLに関しては5年イベント・フリー・サバイバルは80%を越え、特に標準危険群では90%を越えてほとんどの人が治癒するという時代になってきております。そういうバックグラウンドから、治療成績の向上だけではなくて、治療中のQOL、あるいは治療終了後のレイト・エフェクトなどを減らすということが、今後の治療の中心的な課題となっております。

対象と方法ですが、1997年から2007年にJACLS（小児白血病研究会）というグループのALLプロトコールに登録され治療された症例のうちで、ALL患児の家族（主に両親で、95%が母親）とALL患児本人（アンケートを配付して記入してもらうため原則10歳以上としております）の二つのバージョンを設けてアンケート調査をしました。

アンケート結果は無記名で、主治医に見せないでそのまま郵送していただくという形をとりました。途中から、症例1例1例の経過が追えないということで、登録番号のみを記載するように変更いたしました。

このアンケートは一人の方で4回やりました。寛解導入療法直後、強化療法直後、維持療法中、治療終了時です。今現在ALLの治療は約2年間かかっていますので、その間に4回アンケートをとるという形にしました。

患児の年齢とか性別によってアンケートの点数に差があるのかとか、後で少し示しますけれども、治療法は標準危険群、高危険群というように色々な治療危険群に分けてリスク分類されておりますので、それによる比較とか、時期による変化とか、また、家族と本人の両方をとっている症例もありましたので、その両方の相関関係はどうあるのかというこ

ポスター1

対象と方法

【対象】1997年から2007年にJACLSのALLプロトコールに登録され治療された症例の内、調査の同意を得た以下に該当する者

- 1) ALL患児の家族(主に両親)
- 2) ALL患児本人(原則は10歳以上、可能なら8歳以上)

【方法】無記名記入/郵送方式→登録番号のみを記載

<ol style="list-style-type: none"> 1) 患児の年齢・性などによる差 2) リスク分類別の比較 3) 経時的な比較(治療相別) 4) 家族と本人のQOLの相関関係 5) QOLの視点から見たプロトコール(97 vs 02)の評価 	<p style="text-align: center;"><調査時期></p> <ol style="list-style-type: none"> ①寛解導入療法後 ②強化療法後—約半年後 ③維持療法中—約1年後 ④治療終了時—約2年後 <p style="text-align: center;">上記4ポイントでアンケートを収集</p>
--	---

●【研究仮説】ALL-02における化学療法の強化でQOLが悪化する可能性?

とを検討しました。

今回の発表の一番の主眼は、最後に書いた「QOLの視点から見たプロトコルの評価」ということです。97年から2002年ぐらまでは97という一つのプロトコルでやられ、2002年以降2007年までは02というプロトコルに変更になりましたので、プロトコルの変更に伴って何か点数が変化するのか、特に02というのは治療成績の向上を目指して化学療法を強化しておりますので、それで点数が悪化するのかどうかということを検討しました。

【ポスター 2】

左の表は家族のアンケートの内容のバックグラウンドと、右は本人の方のバックグラウンドを示しております。97と02になっています。

大体ほぼ各群揃っているのですが、先ほど言いました標準危険群、高危険群、T細胞群、超危険群というように治療がどんどん強くなるに従って、少し症例数は減っております。あと治療相別です。大体両群揃っているということを見ていただけたら、と思います。

ポスター 2

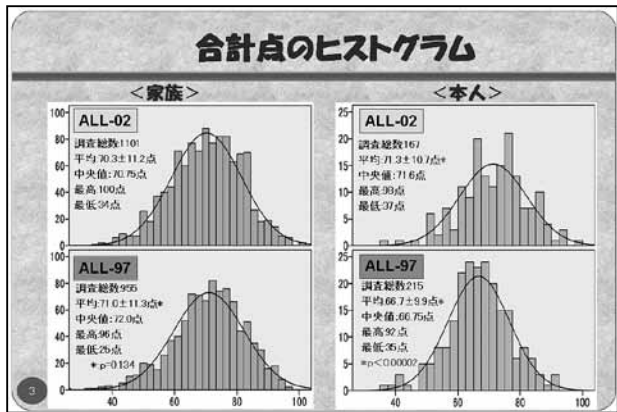
ALL-97とALL-02の背景比較

家族				本人			
	ALL-97	ALL-02		ALL-97	ALL-02		
	No.	%	No.	%	No.	%	
性別	女児	449	47.4	518	47.6	76	46.3
	男児	498	52.6	571	52.4	88	53.7
年齢	1-3歳	268	28.2	318	28.9	35	16.3
	4-6	288	30.3	424	38.7	65	30.2
	7-9	165	17.4	141	12.9	80	37.2
	10-12	100	10.5	116	10.6	35	15.3
	13-	130	13.7	98	8.9	25	11.7
リスク	SR群	321	33.6	409	40.5	5	2.5
	HR群	411	45.6	411	40.7	8	4.0
	T群	70	7.8	68	6.1	114	57.1
	ER群	73	8.1	87	8.6	33	16.7
	F群	27	3.0	34	3.4	28	14.1
治療相	導入療法	368	41.1	405	42.4	86	44.6
	強化療法	230	25.7	267	28.0	52	26.9
	維持療法	206	23.0	221	23.2	40	23.8
	治療終了	91	10.2	61	6.4	15	7.8

【ポスター 3】

全部で25項目で、1項目につき0点から4点の5段階評価をしておりますので、合計点数としては0点から100点に分布するという形になっております。今回の合計点数を見ると、家族の方に関しては97と02の両方ともほぼ正規分布に近い形をとり、点数の分布にはそれほど大きな差はありませんでした。ただ本人の方は97に比べて02は少し右にシフトしていて、点数が有意に高いという結果でした。

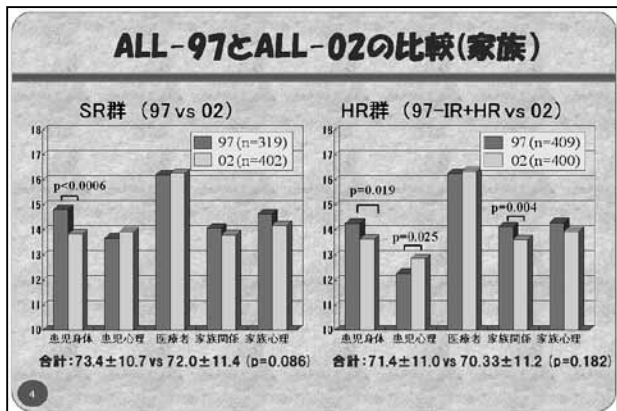
ポスター 3



【ポスター 4】

少し細かく見ていきます。
家族に関してですが、SR群を見ます。これは同じ治療をやられてい

ポスター 4



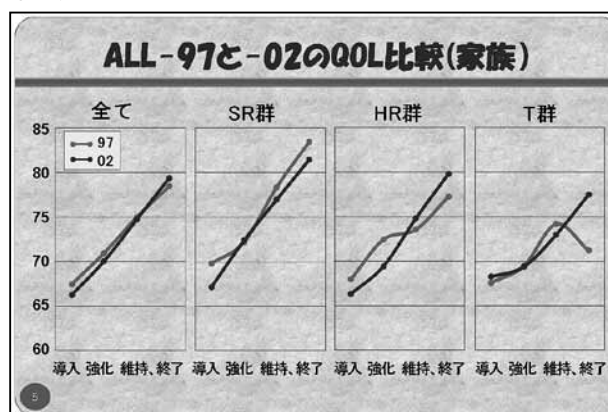
る群で、97のプロトコールと02とで、02は治療がかなり強くなっています。それを反映してか、患者身体面のドメインに関しては、02で有意に点数が悪化しています。それ以外のことに関しては有意な差は見られていません。合計点数も少し下がっております。

HR群に関しては、SR群ほどではないのですが治療が強化されているのを反映してか、身体面に関しては少し点数が下がっていますが、心理面では逆に上がっているということで、合計点数としては有意差はみられませんでした。

【ポスター 5】

治療の時期によってどう変化するかですけれども、全ての平均点をプロットしていきまると、やはり治療がどんどん進むに従って点数は上がっていく。特にSR群では顕著に上がっています。治療終了時にはかなり点数が高い。あと、HR群、T群はお示した通りです。両方のプロトコールであまり大きな違いはありませんでした。

ポスター 5



【ポスター 6】

ただ、色々な事が関与しているということで、今回、身体面では20点満点なのですが、その20点満点の身体面、あるいは合計点数100点のものをアウトカムとしての重回帰分析をやって、どのような要因が合計点数に影響が強いのかということを見ました。

一番影響が強かったのは、やはり治療が強くなるということです。例えば、患者身体面での点数に関して

は、治療が強くなるに従ってかなりマイナスに点数が影響することとか、維持療法、治療終了というように治療がだんだん後半に進むに従ってプラスに働くということで、やはり治療の強度とか、治療の時期の影響が強くて、今回主眼だった02の治療と97の治療との比較においては、あまり大きな影響がないという結果になりました。

心理面に関しては、そちらの影響よりも患児の年齢の影響が強くて、3、4歳など小さい年齢の方が点数が高い傾向がみられました。

【ポスター 7】

ここから本人のアンケート調査になります。本人は数が少なかったためHR群だけ示し

ポスター 6

	患者身体点数		患者心理点数		合計点数	
	B係数	P値	B係数	P値	B係数	P値
02(vs 97)	-0.49	0.001	0.43	0.002	-0.42	0.372
男(vs 女)	0.10	0.521	0.59	<0.001	0.80	0.085
3歳未満	-0.06	0.820	3.27	<0.001	2.35	0.006
4-6歳	0.15	0.560	2.27	<0.001	1.15	0.169
7-9歳	0.91	0.003	1.91	<0.001	2.83	0.003
10-12歳	0.51	0.113	1.05	<0.001	1.46	0.142
SR群	0.37	0.044	0.66	<0.001	1.49	0.008
T群	-0.61	0.013	-0.19	0.392	-1.41	0.061
HR群	-1.49	<0.001	-1.11	<0.001	-5.09	<0.001
F群	-2.48	<0.001	-0.09	0.829	-6.58	<0.001
導入療法	-2.09	<0.001	-1.17	<0.001	-4.32	<0.001
強化療法	-0.45	0.127	-0.15	0.579	-0.50	0.581
維持療法	1.94	<0.001	0.57	0.033	3.74	<0.001
治療終了	3.54	<0.001	0.97	0.005	8.06	<0.001

ました。

HR群では、身体面は少し下がるかなと思っていたのですが、下がってなくて、生活面、心理面の点数は逆に02で良くなっております。これは治療が多少強くなっているにもかかわらず、この2つが良くなった理由に関しては、97をやっていた時代と02をやっていた時代で、病名告知率が20%ぐらいから70~80%に向上しているということで、おそらく本人に病名を話して治療をしているとか、この辺には他の要因が大きく影響しているのではないかと推察しています。

【ポスター 8】

家族と本人のドメイン間での相関係数を示していますけれども、身体面などは家族評価と本人評価はかなり一致率が高いのですが、他のものに関しては、あまり高い一致率が得られません。やはり本人の評価と家族の評価というものは独立して両方評価すべきものであると考えています。

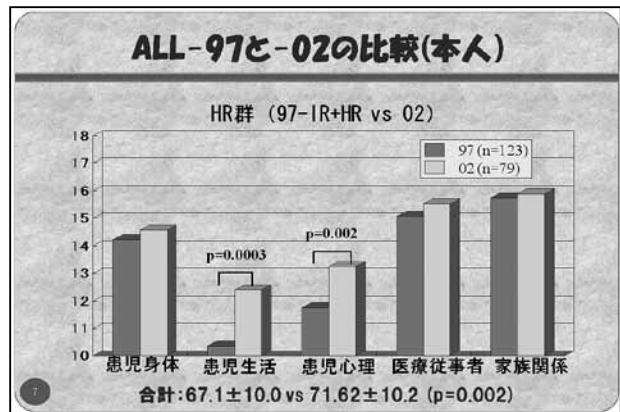
【ポスター 9】

まとめです。

本研究の結果から、こういうアンケートによる調査においてでも、ある程度治療強度を反映して点数が変わるとか、治療の時期が点数に反映されるということが分かってきました。臨床研究では大体ランダム化研究がやられますので、今後は同時期にAアームとBアームの両方で同じ評価をして、AアームとBアームでどう違うのかということや、リスク分類とか治療相を分けて評価するということをしていきたいと考えています。

今回調査票をオリジナルのもので作ったのですが、PedsQL Cancer ModuleとかCore moduleなどのような、世界的に標準となっているような調査票を使うことによって、今後は他の国との比較が可能な調査になるだろうと考えております。

ポスター 7



ポスター 8

		Spearman's correlation coefficient					
本人評価	家族評価	身体	心理	医療者	家族関係	家族心理	総合点数
身体	身体	0.694	0.254	0.205	0.135	0.292	0.487
日常生活	身体	0.357	0.468	0.293	0.108	0.236	0.421
心理	心理	0.344	0.414	0.109	0.144	0.208	0.378
医療者	医療者	0.138	0.156	0.296	0.047	0.213	0.251
家族関係	家族関係	0.112	0.216	0.120	0.211	0.209	0.246
総合点数	総合点数	0.536	0.484	0.311	0.182	0.349	0.563

ポスター 9

まとめと今後の研究計画

本研究の結果から、アンケートによる調査でも、治療強度や治療相のQOL評価が可能であることが裏付けられ、可能な症例では本人の調査票と併用することで、代理者と本人の両者の視点からプロトコルのQOL評価が可能になることが示唆された。

- ① 同時期に平行して施行されるプロトコルのランダム化された2つのアームにおいて、QOLをリスク別、治療相別に比較すること、
- ② 調査票は世界的に小児がんで最も多く使用されているPedsQL- Generic Core moduleとCancer Moduleを使用
- ③ 調査票に登録番号を明記し、臨床経過を対照できるようにすること、
- ④ 各治療相の回収率を向上させる工夫をすること
- ⑤ 入院日数、通院日数、通学・通園可能日数などを比較

→臨床研究のアウトカム研究としてエビデンスの高いQOL研究が可能な計画書を作成して実施を計画中

それ以外に、やはり治療が進むに従って回収率が今ひとつ悪くなりますので、その辺を工夫したいと考えています。

今後（来年以降です）、全国研究（JPLSGといいます）で1年間に大体500例から800例ぐらいの治療をされますが、そのグループ研究にこのアンケートを導入して、セカンドアウトカムとして評価していくというように考えております。

質疑応答

会場： QOLの調査票は今回はご自分で作られたのですか？

石田： 今回の調査票はオリジナルに作ったものです。もちろん妥当性とかは検討し、予備研究をやった後で使ったのですが、やはり世界的にはまだ通用するような調査票ではありませんでした。

会場： 特に白血病の患者さん用のQOLを作られたということですね。

石田： はい。