

外来がん患者の QOL の反応性とレスポンスシフトの検討

松田 彩子

帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 助教

【ポスター1】

今回の研究の背景からご説明します。

主観的評価の一つであるQOLの評価指標が重要視される中、患者のQOL評価をいかに正確に評価するかが、今、課題となっています。このQOLの真の変化を評価するためには、レスポンスシフトを考慮する必要があると言われてしています。

このレスポンスシフトはどのような定義がされているかと言いますと、「健康状態の変化により調査票に回答する際の個人内の概念の意味が変化し、判断基準が変化すること」、このような定義がされています。

このレスポンスシフトが、QOLの概念の確立やQOLの評価において重要となってきたということが、近年言われています。

ポスター 1

背景

- QOL（Quality of life）の評価指標が重要視されるなかで、患者のQOL 評価をいかに正確に評価するかが課題である。
- QOLの真の変化を評価するためにはレスポンスシフト（RS）を考慮することが必要である。

RSとは、健康状態の変化により調査票に回答する際の個人内の概念の意味が変化し判断基準が変化することをいう。
このRSは、QOLの概念の確立やQOLの評価において重要となってきた。

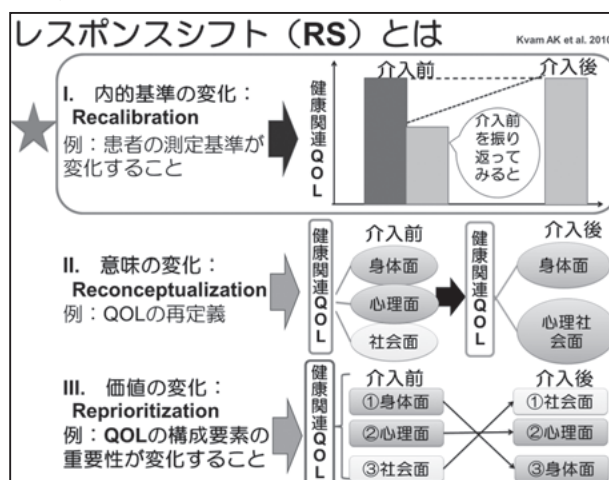
【ポスター2】

先ほど定義で紹介したレスポンスシフトは、ここに書いてあるように、「内的基準の変化」、「意味の変化」、「価値の変化」というような捉え方をしていきます。

「内的基準の変化」についてですが、右側のグラフを見て下さい。まず、濃い色と薄い色が介入前の状態と介入後で、これが通常見られる変化です。この内的基準の変化をどうやって見るかという、「介入後から介入前はどうか」というように、振り返って評価することを言います。そ

れがこの薄い色の介入前の時点なのですが、この濃い色の部分と薄い色の部分の差を内的基準の変化…いわゆるレスポンスシフトの影響という捉え方をしていきます。

ポスター 2



もう一つの「意味の変化」というのは、「QOLの再定義」と書きましたが、まず介入前に、身体面、心理面、社会面からこのQOLが成り立っていたのが、介入後には、身体面と心理面だけで成り立っているというように、定義が変わることを「意味の変化」と言っています。

「価値の変化」は、意味の変化に重み付けしたイメージです。例えば介入前が、一番重要なのが身体面、2番目は心理面、3番目は社会面というのが、介入後に1番目が社会面で、2番目が心理面、3番目が身体面というように重要性が変わること、これを「価値の変化」という言い方をします。

【スライド3】

今回の目的ですが、ワークブックによる介入効果を並行群間のランダム化比較試験により、QOLの観点から検討しました。

今回の研究においては、QOLの評価方法に焦点を当て、介入効果を先ほど紹介したレスポンスシフトの内的基準の変化の部分に着目し、検証することを目的として実施しています。

ポスター 3

目的

ワークブックによる介入効果を並行群間ランダム化比較試験よりQOLの観点から検討した。

今回、QOLの評価方法に焦点を当て、介入効果をRSの中の内的基準の変化に着目し、検証することを目的とした。

【ポスター4】

方法です。

研究方法はランダム化比較試験。対象に関しては、外来化学療法を受けている、または予定しているがん患者です。

登録期間はポスターに示してあるとおり、2014年6月から2015年3月。

評価方法に関して、このEORTC QLQ C30というのは、国際的にもがん患者を対象にしたQOL調査でよく使われている質問紙です。30項目の評価項目があるのですが、この中の一つの、全体のQOL…グローバルQOLというものをを用いて、今回紹介したいと思います。

評価時点ですが、今回は介入前のベースライン、12週、24週の3時点を調査しています。解析方法に関しては、対応のあるt検定で比較をし、多重性に関してはBonferroniという方法で調整しています。

今回レスポンスシフトを考慮した変化…これをAdjusted changesと言っていますが、こ

ポスター 4

方法

- 研究方法：並行群間ランダム化比較試験
- 対象症例：外来化学療法実施中または実施予定のがん患者
- 登録期間：2014年6月17日～2015年3月3日
- 評価方法：EORTC QLQ C30；全体のQOL（GQOL）
- 評価時点：Baseline、12週、24週
- 解析方法：時点間の変化をみるためにpaired t-testを実施
P値はBonferroni法を用いて調整

※介入効果の評価を経時的測定データの分散分析を用いて検証したところ、GQOLは介入効果に有意な差はみられなかった（ $P=0.201$ ）。しかしながら、以前の解析では、QOL評価にRSは考慮されていなかった。

RSを考慮した変化（Adjusted changes）を評価するためにThen Testの手法を用いた。Then Testでは、患者に24週の時点でBaselineおよび12週の状態をたずね、振り返って評価した結果を使用した。解析はKvam AKらの方法に従い実施した。また、Adjusted changesと観察された変化（Observed changes）の特徴を明らかにするために、患者をQOL悪化群、変化なし群、改善群の3群に分けて検討した。

Kvam AK et al. 2010

	Baseline	12週	24週
EORTC QLQ C30	Q30 _{Baseline}	Q30 _{12週}	Q30 _{24週}
悪化群	—	—	—
	—	0	—
変化なし群	0	0	—
	+	—	—
改善群	0	+	+
	+	0	0
	+	+	+

れを評価するために Then Test という手法を用いました。この Then Test は、後で説明しますが、患者に 24 週の時点で 12 週と介入前を振り返ってもらって、それを評価した結果を使用しています。解析方法は既に先行研究で幾つか出されていますが、ポスターに記載した参考文献に従って実施しました。

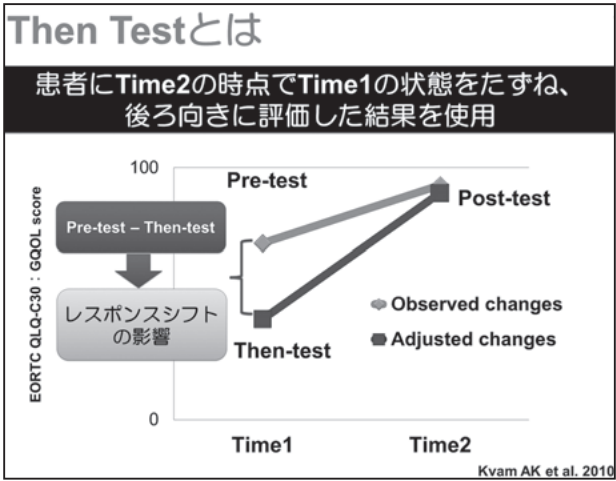
さらに今回は、このレスポンスシフトを考慮した変化と観察された変化の特徴を明らかにしたいと思ったので、このように悪化群、変化なし群、改善群という 3 群に分けても検討してみました。

【ポスター 5】

Then Test とは何かということ、もう一度説明しておきたいと思えます。

まず、この Time1、Time2 の変化が通常見られる変化で、Observed changes と言っています。そして、アジャストした変化…これがレスポンスシフトの影響を受けた変化という定義なのですが、Time2 の時点で Time1 の状態を尋ね、後ろ向きに評価した結果を使用しています。そして、この差がレスポンスシフトの影響ですという言い方をします。

ポスター 5



【ポスター 6】

結果です。

今回は 200 名の方をランダムに 100 名ずつ、コントロール群と介入群に分けました。脱落とかいろいろありまして、最終的に解析したのが、コントロール群が 86 名、介入群が 80 名となっています。

属性は右の表のような感じになっていますが、コントロール群、介入群、大体 60 歳未満で 50 歳代の半ばぐらいが平均年齢です。

部位を見ていただくと、乳房がほとんどです。次に多いのが大腸ということになっています。

ポスター 6

結果

Eligible patients N = 206		Not informed about this study N = 6		Declined to participate N = 0			
Enrolled patients N = 200							
Control arm N = 100		Intervention arm N = 100		Control (N=99)	Intervention (N=100)		
Consent withdrawal N = 1				N	N		
Baseline questionnaires completed N=99		Baseline questionnaires completed N=100		年齢 (標準偏差)	58.2 (12.8)	56.9 (10.9)	
Refused to answer N = 1		Refused to answer N = 1		性別	女性	78	83
Moved to other institutions N = 1		Moved to other institutions N = 1		乳房	66	70	
		General condition worsened N = 2		大腸	24	21	
		Dead N = 2		部位 肺	3	4	
				胃	6	5	
12 weeks questionnaires completed N = 97		12 weeks questionnaires completed N = 94		転移 有	65	64	
Moved to other institutions N = 4		Moved to other institutions N = 1		就業 有	39	40	
Dead N = 1		Dead N = 3		結婚 有	81	84	
24 weeks questionnaires completed N = 92		24 weeks questionnaires completed N = 90		子供 有	68	68	
Not evaluable for GGOL N = 6		Not evaluable for GGOL N = 10					
Analyzed patients N = 86		Analyzed patients N = 80					

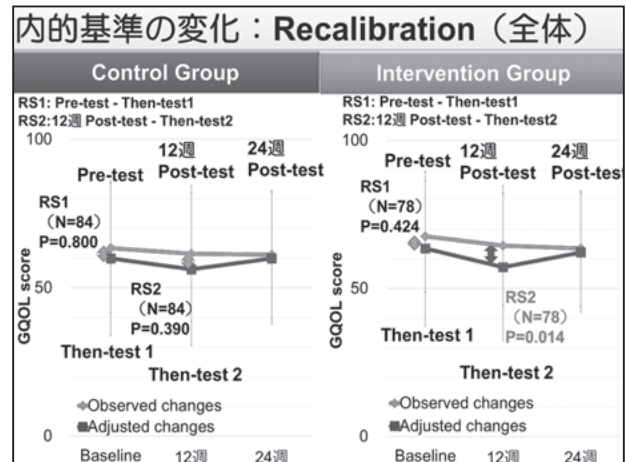
【ポスター7】

では、次に内的基準の変化のグラフについて説明したいと思います。

左がコントロール群、右が介入群を示しています。薄い色のほうが Observed changes、つまり通常見られる変化で、濃い色の Adjusted changes がレスポンスシフトの影響を受けた変化になります。

特に右の Intervention のほうを見てもらいたいのですが、今回は12週の時点での、Observed changes と Adjusted changes に、レスポンスシフトの影響が有意に現れました。

ポスター7



【ポスター8】

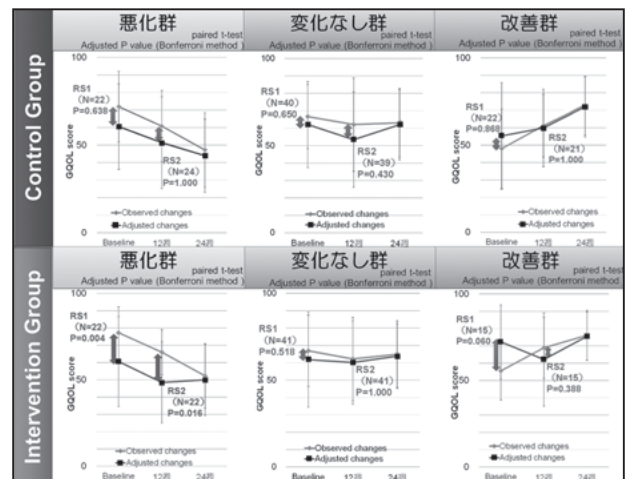
そして、このグラフです。

今回、コントロール群と介入群をそれぞれ、悪化群、変化なし群、改善群の3群に分け示しています。

ここで一番見ていただきたいのは、介入群の特に悪化した人たちが、レスポンスシフトの影響が、介入前、12週後ともに有意な差が見られた結果になっているところです。

改善群も「何か動きがあるな」と見えるかもしれないのですが、そちらに関しては、人数が少ないことあるのですが、だいぶばらつきが大きいと思っていただけたらいいかと思います。検定しても有意な結果は出ていません。

ポスター8



【ポスター9】

最後に考察になります。

考察に示してあるこの表が、この図をまとめたものになります。

まず全体、悪化群、変化なし群、改善群と分けていますが、コントロール群と介入群を見ていただくと、レスポンスシフトの影響が特に介入群で見られ、さらに見てほしいのが悪化群の介入群ですが、ここで大きな差が見られました。

先ほど紹介しなかったのですが、経時的な変化をみる解析では介入効果に有意な差はみられませんでした（ポスター4）。しかしながら、今回、レスポンスシフトの影響を考慮した解析をすることによって、このような考察ができたということは、QOL評価をする際、

レスポンスシフトを考慮することの重要性が示されたのではないかと考えています。

さらに、このレスポンスシフトの評価の検討をすることは、評価方法の一つの検討として提示することができ、今後のQOL研究の推進につながると考えています。

また、このレスポンスシフトを考慮したQOL評価を提示することは、よりバイアスの少ない評価を行えることが期待され、医療従事者だけでなく、患者自身、家族へのフィードバックの一つとなり、診療に役立つのではないかと考えています。

ポスター 9

考察				
paired t-test		RS		
Adjusted P value (Bonferroni method) <0.05		Control Group		Intervention Group
全体	RS 1	3.2	<	3.7
	RS 2	4.7	<	7.4 *
悪化群	RS 1	11.0	<	16.7 *
	RS 2	2.8	<	17.5 *
変化なし群	RS 1	4.7	>	4.2
	RS 2	7.8	>	2.2
改善群	RS 1	-7.3	<	-16.7
	RS 2	1.2	<	6.7
RS1: Pre-test - Then-test1 RS2: 12週 Post-test - Then-test2				

■RSの影響はIntervention Group、特にQOL悪化群において大であった。QOLを評価する際、RSを考慮することの重要性が示された。

■RSの評価の検討を実施することは、評価方法のひとつの検討として提示することができ、今後のQOL研究の推進につながると考える。

■RSを考慮したQOL評価の提示は、よりバイアスの少ない評価を行えることが期待され、医療従事者だけでなく患者自身、家族へのフィードバックのひとつとなり、診療に役立つと考える。

質疑応答

会場： 今日貴重な発表をありがとうございました。ちょっと意味が分かりづらかったのですが、介入ということは何を介入したのですか。

松田： 今日は、この介入が具体的に何かについて、詳しい説明はしなかったのですが、今回、本研究の解析をしたデータは、ワークブックという、いわゆる一つの冊子みたいなものを使った群と通常の診療をした群に分けた無作為化比較試験のデータを用いています。

この研究では、ワークブックの効果があるかどうかを見た研究をこれまでやってきましたが、今回私が皆さんがたに紹介したのは、レスポンスシフトの影響に着目し解析したらどうかなといったQOLの評価方法論のひとつを紹介させていただきました。

会場： ワークブックの内容を知りたいと思いました。
もう一点、12週間の評価の間隔…インターバルと言うのでしょうか、適切なのですか。

松田： 日本においては、このRCTで介入効果を見た研究はほとんどされていませんが、QOLをプライマリーアウトカムした研究は、海外に関しては先行研究で示されて

います。今回の研究で参考にしたのが今まで行われていた介入研究であり、そこでは大体12週後、24週後…つまり3カ月後、6カ月後となっていますが…に評価がされています。

あと、今回は臨床の先生も加わってやっているのですが、化学療法のタームに合わせて、このような週も適切ではないかという意見もいただいて、こうなっています。

会場： ありがとうございます。

会場： QOLは身体面と心理面と社会面とがあると思います。特に悪化群に自分の見積もりが随分違ったというのが面白いなと思ったのですが、身体面と心理面、あるいは社会面と、その辺の違いというのはあったのでしょうか。

松田： そこに関してですが、Then Testというのは、2回目のときにもう一回同じ質問紙をしてもらいます。ということを見ると、同じ質問紙を30項目、この時点でやってもらうことが患者さんにとってかなり負担になるので、今回はこのグローバルQOLをみる二つの質問に回答してもらいました。

本来ならば先生がおっしゃるような社会面とか心理面とかも一緒に振り返ってもらうことによって、さらにレスポンスシフトの影響がどんな感じで出るのかを検討できるのですが、そこが患者さんに調査する限界かなと思っています。

座長： 調査の方法としては、ワークブックを使い、そこにQOLの調査票を併用しているわけですね。

松田： はい。

座長： ワークショップにおいて、何を観察したのかとかが分かると、変化の質がもう少し興味深く出てきたのかなという感じがします。

松田： ありがとうございます。