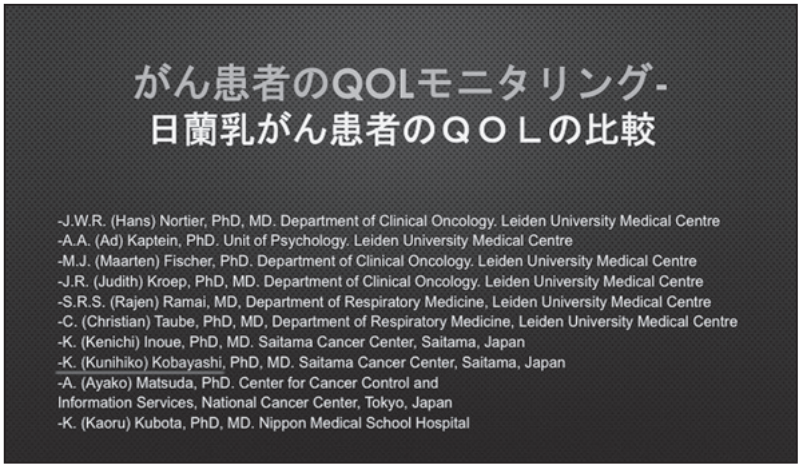
がん患者のQOLモニタリング

小林　国彦
埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科　教授

【スライド1】

ファイザーヘルスリサーチ振興財団よりご支援を受けて、重要な知見が得られつつあります。本日は、オランダのライデン大学との共同研究で、日蘭乳がん患者のQOLの比較というお話をしたいと思います。

スライド1

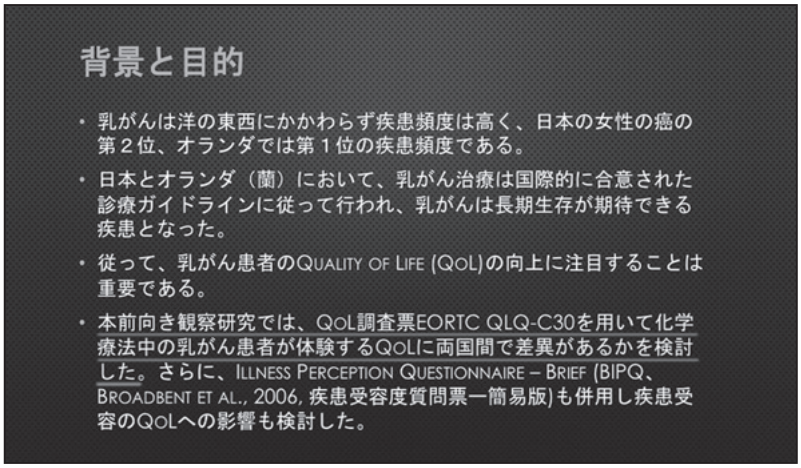


【スライド2】

背景と目的です。

乳がんは、ご存じのとおり非常に疾患頻度が高い疾患です。国際的に同様なコンセプトの診療ガイドラインで治療を行われている疾患であり、日蘭で同じような治療が行われていると予想していましたが、これについてはまた後ほどお話しします。そして、治療の進歩の結果、長期生存するようになりましたので、患者QOLの向上は非常に重要です。

スライド2



今回の発表は、QOLの調査票であるEORTCのQLQ-C30を用いて、日蘭の乳がん患者さんにQOLで差があるかどうか、さらにILLNESS PERCEPTION QUESTIONNAIRE-BRIEF (BIPQ)、これはあまり皆さんご存じないかもしれませんが、疾患受容の質問票とでも訳すものでコーピングと関連してくるものですが、その日蘭の差を前向き観察研究で検討しました。

【スライド3】

対象患者さんは、病期がⅠからⅢ期、PS0-1で非常に状態が良い人で、初めて化学療法を行った乳がん患者さんです。EORTC OLQ-C30とBIPQによるアンケート調査は、1次化学療法の第1回目の抗がん剤が投薬された後、第2回目の投薬直前に行われました。さらに、いろいろな患者背景情報を得て、両国間の差を解析しました。

スライド 3

方法

- 対象患者は、病期Ⅰ～Ⅲ、PERFORMANCE STATUS (PS) 0－1の乳がん患者で、始めて化学療法を受ける患者とした。
- 試験参加の文書同意を得た後に、1次化学療法の第2コースの投薬直前に、EORTC QLQ-C30とBIPQ質問票と背景因子調査アンケート（年齢、家族構成など）に回答した。一方、患者の主治医は、疾患情報（組織診断、病期など）と治療内容を調査書に記載した。
- 日蘭の群間比較では、カイ二乗検定やt検定を用い、P<0.05を有意とした。
- さらに多変量共分散分析を行い、疾患受容とQOLの関連を検討した。

【スライド4】

患者さんの背景です。

1列目がオランダ、2列目が日本です。差があるのは、BMIで、蘭日でそれぞれ、26.5と23であり、体格はやはりオランダの患者さんは大きい。それから、配偶者がおられる方がより日本に多いということが分かります。その他では、差がありませんでした。

スライド 4

結果：SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS

	Netherlands	Japan	N	p-value
Age (yr)[a]	51.9 (10.2)	52.8 (10.2)	256	n.s.
Height (cm)[a]	168.3 (7.2)	156.2 (6.0)	249	<0.001
Weight (kg)[a]	75.2 (16.9)	56.1 (8.9)	250	<0.001
Body mass index (kg/m²)[a]	26.5 (5.6)	23.0 (3.5)	249	<0.001
Partnered[b]	90 (79.6%)	136 (93.8%)	258	0.001
Currently employed[b]	76 (74.5%)	61 (42.1%)?	247?	XXXXXXX
Affected breast[b]				
Left	47 (41.6%)	62 (43.4%)	256	n.s.
Right	56 (49.6%)	71 (49.7%)		
Bilateral	10 (8.8%)	10 (7.0%)		
Cancer subtype[b]				
Invasive ductal	95 (84.8%)	126 (89.4%)	253	n.s.
Invasive lobular	11 (9.8%)	6 (4.3%)		
Other	6 (5.4%)	9 (6.4%)		
Cancer stage[b]				
0	0 (0%)	7 (4.9%)	253	n.s.
1	22 (20.0%)	22 (15.4%)		
2	74 (67.3%)	94 (65.7%)		
3	14 (12.7%)	20 (14.0%)		
ER and/or PR positive[b]	83 (73.5%)	98 (68.5%)	256	n.s.
HER2 positive[b]	23 (20.4%)	40 (28.0%)	256	n.s.
Triple negative breast cancer[b]	20 (17.7%)	24 (16.8%)	256	n.s.

a) differences in mean score tested with t-test; b) differences in frequencies tested with chi² test

【スライド5】

両国間で比較的均一な治療が行われているだろうと予想していたのですけれども、実際ふたを開けてみるとかなり違っていました。日本では、Adjuvantセッティングの抗がん剤治療、すなわち乳が

スライド 5

結果：CHEMOTHERAPIES ADMINISTERED

	Netherlands	Japan	N	p-value
Timing of chemotherapy[b]				
Adjuvant	55 (48.7%)	105 (73.4%)	256	<0.001
Neo-adjuvant	58 (51.3%)	38 (26.6%)		
1st cycle of chemotherapy[b]				
TAC	48 (42.5%)	0 (0%)	255	<0.001
AC	41 (36.3%)	91 (64.1%)		
FEC	18 (15.9%)	35 (24.6%)		
TC	4 (3.5%)	16 (11.3%)		
PTCptz	2 (1.8%)	0 (0%)		
Previous radiotherapy treatment[b]	30 (26.5%)	15 (14.2%) (N=106)	219	0.023

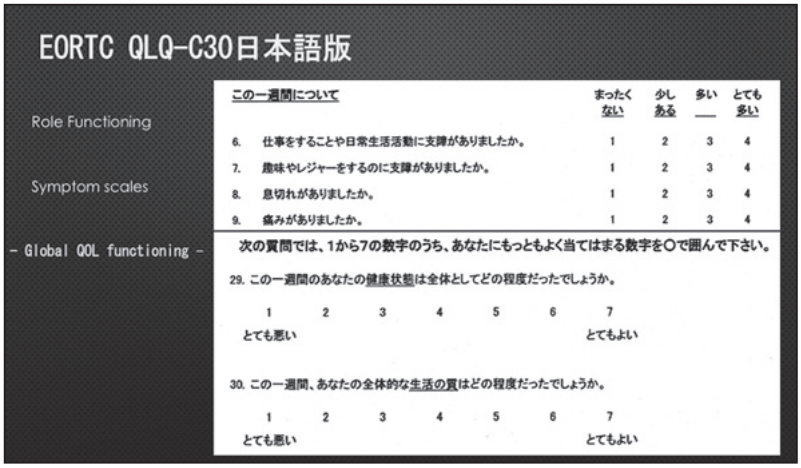
a) differences in mean score tested with t-test; b) differences in frequencies tested with chi² test

んの手術が行われてからの術後の抗がん剤治療が主に行われています。化学療法のレジメ自体もだいぶ異なり、オランダではTACというタキサンとアンスラサイクリンとサイクロフォスファマイドというような非常に強い化学療法が多くに採用されています。日本ではアンスラサイクリンとサイクロフォスファマイド（ACレジメン）が一番採用されていますが、ACを3、4サイクルやって、その後にタキサンを投薬する治療が主軸になっています。両国間でかなり治療内容は違っているということが分かりました。

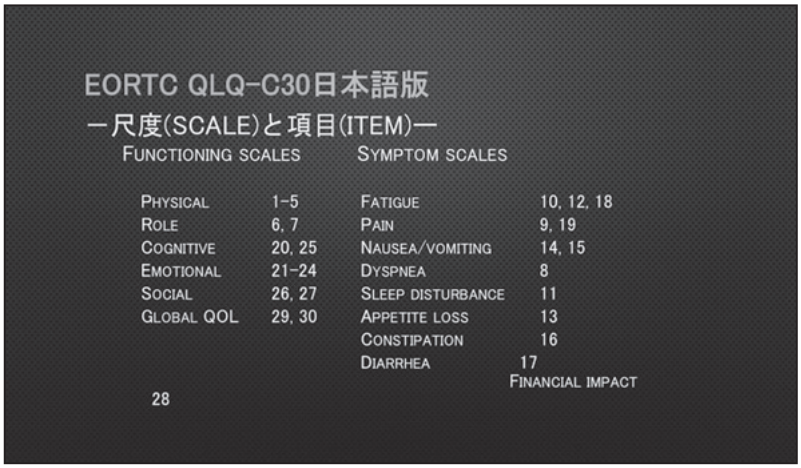
【スライド6, 7】

EORTC QLQ-C 30ですが、これはがん患者さんのQOLを調査するツールでは国際的には最も認知されている質問票です。機能尺度と症状尺度の二つに分かれます。スライド6の上の2つが機能尺度の例で、Role Functioning（役割機能尺度）では、「日常生活活動に支障がありましたか」というような質問を、4段階のリッカートスケールで答えます。一方、下のGlobal QOL Functioning（総QOL尺度）では、7段階のlinear analog scale (LAS) で答えます。

スライド6



スライド7



機能尺度の点数は、状態が良ければ高い点数、症状尺度のほうは症状が強ければ高い点数ということで良くない状態を示します。そのように極性が逆になりますのでご注意下さい。

【スライド8】

結果です。

第2コース直前のオランダと日本のQOLを比較してみます。状態が悪いほうをグレー、良いほうをアンダーラインとしますと、強い治療が行われているオランダは、ほとんどの機能尺度と症状尺度において日本よりQOLが悪いことが分かります。一方、総QOL尺度

は、差が出ませんでした。多くの機能尺度と症状尺度に差があるにもかかわらず、総QOL尺度に差が出ないことが理解できない点です。

【スライド9】

EORTC QLQ-C 30と一緒に測っていたBIPQの実際の質問がこれです。８つの質問項目に11段階のLASを使っています。回答の極性はそれぞれ違っています。

【スライド10】

その結果を見てみますと、日本のほうが治療の負荷はかかっていない状況なのですけれども、タイムライン(Timeline)、すなわち疾患がどのくらい続いてしまうかというようなことに関して良くない結果でした。また、治療が効くかどうか、つまり治療のコントロール (Treatment Control)に関しても悲観的です。さらに、疾患に対する気掛かりという点(Concerns)でも良くない結果でした。ということで、日蘭で病気の受け入れやコーピングということが異なることが明らかになりました。

スライド 8

結果： QUALITY OF LIFE BEFORE 2ND CYCLE OF CHEMOTHERAPY

	Netherlands		Japan		N	t-test p-value
EORTC C30 Function scales						
	Cronbach's α	M (SD)	Cronbach's α	M (SD)		
Physical Functioning	.75	85.8 (13.6)	.62	89.6 (10.2)	250	0.018
Role Functioning	.86	67.6 (28.9)	.75	83.3 (19.4)	250	<0.001
Emotional Functioning	.76	76.9 (17.9)	.66	83.8 (13.6)	250	0.001
Cognitive Functioning	.71	77.7 (22.5)	.40	89.2 (14.3)	246	<0.001
Social Functioning	.79	75.9 (23.9)	.64	79.7 (21.0)	250	n.s.
Global Quality of Life	.89	69.1 (19.6)	.86	69.3 (18.9)	250	n.s.
EORTC C30 Symptom scales						
Fatigue	.86	40.3 (24.0)	.75	26.9 (17.5)	250	<0.001
Nausea	.79	15.5 (25.1)	.30	4.9 (9.4)	250	<0.001
Pain	.71	16.3 (22.5)	.71	13.8 (15.0)	250	n.s.
Dyspnea	n.a.	13.6 (21.6)	n.a.	13.4 (17.7)	250	n.s.
Insomnia	n.a.	33.3 (31.7)	n.a.	17.7 (22.2)	250	<0.001
Appetite loss	n.a.	22.3 (28.9)	n.a.	10.4 (17.4)	250	<0.001
Constipation	n.a.	24.6 (32.0)	n.a.	21.8 (26.6)	250	n.s.
Diarrhea	n.a.	19.1 (32.5)	n.a.	9.3 (18.6)	250	0.007
Financial problems	n.a.	13.3 (26.5)	n.a.	18.8 (24.7)	250	n.s.

スライド 9

BRIEF ILLNESS PERCEPTION QESTIONNAIRE (BIPQ)

BIPQ scale	Items	11･point LAS Higher score means
Consequences	あなたの病気は生活にどれくらい影響を及ぼしていますか？	bad condition
Timeline	あなたの病気が治癒するためにはどれくらい期間を要すると思いますか？	bad condition
Personal control	あなたは自分の病気に対してどれくらいコントロールできていると思いますか？	good condition
Treatment control	あなたの受けているトリートメントはあなたの病気にどれくらい役立っていると思いますか？	good condition
Identity	あなたの病気の症状がどれくらいおこりますか？	bad condition
Concerns	自分の病気はどれくらい気がかりですか？	bad condition
Coherence	自分の病気に対してどれくらい理解していると思いますか？	good condition
Emotional representations	あなたの病気はどれくらい感情的な影響を及ぼしますか？（例：病気であることで怒り、恐怖、混乱、または、うつなどを感じますか？）	bad condition

スライド 10

結果： ILLNESS PERCEPTIONS BEFORE 2ND CYCLE OF CHEMOTHERAPY

	Netherlands	Japan	N	t-test p-value
BIPQ scale	M (SD)	M (SD)		
Consequences	7.3 (2.1) Worse	5.7 (2.8) Better	249	<0.001
Timeline	5.7 (3.0) better	6.4 (2.2) worse	243	.045
Personal control	4.7 (2.9) Worse	6.1 (2.0) Better	244	<0.001
Treatment control	8.7 (1.3) Better	6.9 (2.0) Worse	245	<0.001
Identity	3.8 (2.3) Worse	2.7 (2.2) Better	249	<0.001
Concerns	5.9 (2.7) Better	7.1 (2.5) Worse	249	<0.001
Coherence	6.8 (2.4)	6.6 (1.9)	249	n.s.
Emotional representations	5.0 (2.5) worse	4.3 (2.6) better	249	.029

次に、ANCOVAを用いて抗がん剤治療の影響を排除し、EORTCのQOLの各尺度とBIPQの各尺度の関連を見てみました。BIPQのTreatment ControlとPersonal Controlは

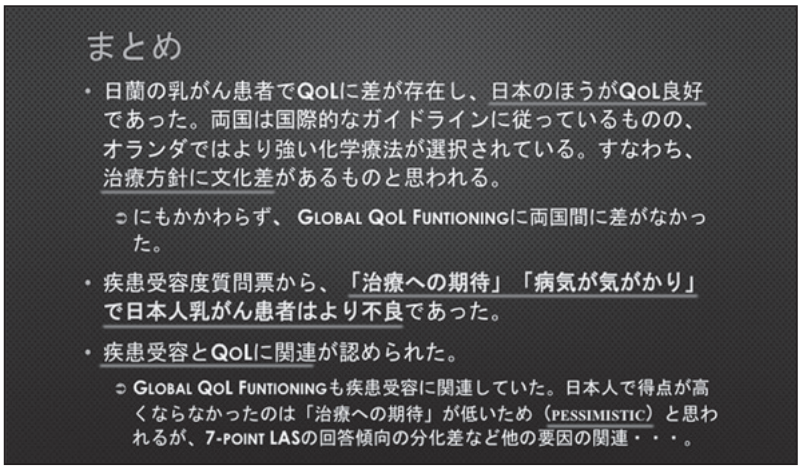
日本人の結果が悪かったですが、これらの尺度は総QOLに影響を与えることが判明しました。先ほど、総QOLがEORTC-QLQ-C30の機能尺度と症状尺度で説明しきれないとお話しましたが、総QOLは病気の受け入れやコーピングにも影響されることが明らかとなりました。

【スライド11】

現時点での考察・まとめをいたします。

日本人乳がん患者のほうがQOLは圧倒的に良好でした。それは化学療法自体に文化差があったということです。昨今、乳がんの治療でTACの3薬剤レジメンを使うのか、AC→Tがいいのかの結論は、10年間の観察研究で出てまいりまして両者で生存に差が無いことが明らかにされました。したがって、有害事象が少ない、QOLが悪化しない日本のやり方のほうが良いということになります。しかし、総QOLに両国間で差がありませんでした。

スライド 11



疾患受容やコーピングということに関しては、日本人は治療の期待が悲観的、それから病気が気掛かりということが良くないなどが明らかとなりました。

そして、疾患受容・コーピングと総QOLには関連がありました。日本人の疾患受容・コーピングの不良が相対的に総QOLにマイナスに影響を与えた可能性があります。ただし、他の要因の存在も否定できません。たとえば、7点法LASという回答の仕方自体に文化差があるのかもしれません。ただ、これはちょっと証明のしようがないという状況です。

質疑応答

座長： 第1次化学療法の第2コースの投薬直前にということ、これが大事だとおっしゃったのは、そのタイミングですね。

小林： 一度、抗がん剤治療を経験し副作用から回復した後のタイミングです。QOLは治療の影響を直接的に反映するものですし、疾患受容・コーピングも影響を受けて

いるものと思われます。治療前ならデータは異なっていたと思われます。

会場： 私は脊椎外科が専門です。乳がん患者さんで、今回、病期Ⅰ～Ⅲということなので直接関連しないかもしれないのですが、骨転移に関して、もしデータをお持ちでしたらお教えください。私は骨転移で乳がん患者さんをすごく治療しているのですが、この質問票に関して、骨転移で全身に転移がある患者さんでQOLがぐっと下がるような状況でも、日本とオランダ間での差があったり、この質問票が有効であるのかということについて、もしご意見がありましたら、お願いします。

小林： まだ病期Ⅳに関しては何もやっておりませんのでデータを持ちあわせておりません。やはりこういう調査は、一つずつ、対象はなるべく均一なものをセレクションして研究を展開していくべきだと思うのです。ということで、今後の課題ということになります。
ただ参考になるデータがありまして、主に病期Ⅳの進行肺がん患者さんでFACT-Gという質問紙を日本で開発したとき、コーピングとか病気の受け入れというようなコンセプトが日本人の肺がん患者さんには無かったのです。進行乳がんに関しても、病気の受け容れ等々がうまくできているかどうかということを今後調べるべきだと思います。ありがとうございました。

座長： 疾患受容という言葉は、要するに、あまり治療に期待していないということですか。

小林： そういうことも含まれるかもしれませんけれども、コーピングという言葉に近い内容だと思います。「乳がんという疾患を持っているけれども、私はこの状況・疾患をコントロールしている」というようなことです。

座長： それが日本の場合は低いということですね。

小林： そうですね。肺がんでも乳がんでも、がん告知が行われると、それで鬱になるというのか、気掛かりにずっとなっている状況があると思うのです。それがオランダの患者さんはかなり理性的に処理されて生活を構築していくというステップがあるのではないかと思います。