

Quality of lifeの客観的指標としての hospital free survival および quality-adjusted survival analysis を用いた進行膵癌の治療法の評価

愛知県がんセンター消化器外科

坂本 純一 安江 満悟 安井 健三
森本 剛史 宮石 成一 中里 博昭

愛知県がんセンターにおける進行膵癌152例 (TNM Stage III 58例, Stage IV 94例) につき生存期間を Kaplan-Meier 法にて比較した。また QOL をより客観的かつ定量的に評価するための測度として、在宅生存期間 (hospital free survival: HFS) を算出し、各群間で比較することを試みた。また手術後の入院期間を TOX (Toxicity), 再燃後の入院期間を Relapse (REL) と考え、それぞれに utility coefficient を乗じて TWiST に加算して算出した quality-adjusted survival time (QAST) を各群間で比較してみた。その結果 Stage III では生存期間, HFS, QAST いずれの評価についても切除群が非切除群に対し logrank test で有意に良好であった。Stage IV では generalized Wilcoxon test で生存期間と HFS について R 群が NR 群に対し有意に良好な成績を示したが、QAST では両群間に差を認めず、Stage IV においては膵切除が QAST であらわされる QOL の向上に結びついていない可能性が示唆された。

Key words: advanced pancreas cancer, hospital free survival, quality-adjusted survival analysis

I. はじめに

進行膵癌の治療法に関しては、欧米とわが国の間には大きな相違がみられ、欧米では進行膵癌に対して extensive な切除手術が試みられることはまれであるといわれている。これに対して、わが国では進行した膵癌においても積極的に広範なリンパ節郭清を伴う切除手術が試行され、切除例の5年生存率30%以上、といっためざましい成績も報告されている¹⁾。ところが現実には欧米の学会などで現地の消化器外科医や臨床比較対照試験を統括している医師とこの問題に関して討論を行うと、ステージ分類の相違や、組織型の問題など対象群の違いを指摘されることが多い。また、慢性膵炎で癌と考え膵切除を行った症例の標本を精査し顕微鏡下に発見された異型細胞を膵癌として統計処理しているのではないかという問題が提起されたこともある。愛知県がんセンター消化器外科部においても、

1975年より膵癌に対して広範なリンパ節郭清や膵全摘を含む積極的な肝切除を試み、さらに1980年からは術中照射療法 (IORT) や、MTX+5FU をはじめとした化学療法を用いた集学的治療を進めており、一時期においては TNM Stage IV 症例に対しても腫瘍の reduction を rationale として膵切除を施行したこともある。これに対して近年、治療の評価を行う場合、生存の延長のみを問題にするのではなく、生存の質、すなわち quality of life (QOL) を考慮することが患者に対する真の welfare という観点から重要であるという考えが提起されるようになってきた。特に完治退院の見込みのほとんどがないような患者の身体に何本もの tube を挿入し苦痛を強いながら延命のみをはかるような医療に対する社会的な批判も強くなってきている。したがって、5年生存率が著しく低い膵癌のような症例の治療にあたってわれわれ医師は命の長さをとるか、その質をとるか二者択一の選択を判断しなければならない状況におかれることがあり、そのためには QOL 総体に関して客観的な評価を確立することが必要となってくる。ところが現在まで行われている QOL の評価法は QOL を、生理的、精神的、社会的要

* 第39回日消外会総会シンポ2・根治性およびQOLからみた消化器癌各術式の評価 (肝胆膵)

<1992年7月6日受理>別刷請求先: 坂本 純一

〒464 名古屋市千種区鹿子殿1-1 愛知県がんセンター消化器外科

因や symptom などの各要素に分け、質問紙を用いてそれぞれの要素に関して主治医および患者が何段階かの評価を行う方法が主流である。異なった複数の治療法から最も優れた方法を選択するという decision making の観点からみれば、多項目にわたる別個の評価点を羅列するだけでは不十分であり、各項目に対し評価の重みづけを行い総合的な結論を出す必要がある。現実問題としてはその重みづけは極めて難しく、その結果、QOL について誰もが納得しうる結論を導き出すことは困難となる場合が多い。またわが国の癌治療においては、癌の告知とそれに伴う informed consent の問題が交絡しており、以前試験的に行われた質問調査表における評価においても、患者の自己評価と主治医の評価との間に大きな相違やばらつきがみられる場合がまれではなかった。

この問題に対する解決法の1つとしてわれわれは、以前より進行膵癌のごとき完治困難な症例においては、患者が home hyperalimentation などの特殊な medical support を受けることなく家庭に復帰して過ごしえた期間を在宅生存期間²⁾とし、これを QOL の客観的指標とすることを提案してきた³⁾。同様な理念としては Gelber ら⁴⁾の time without symptom and toxicity (TWiST) の概念がある。この方法をわれわれの膵癌 QOL の評価にあてはめ、手術後の入院期間を化

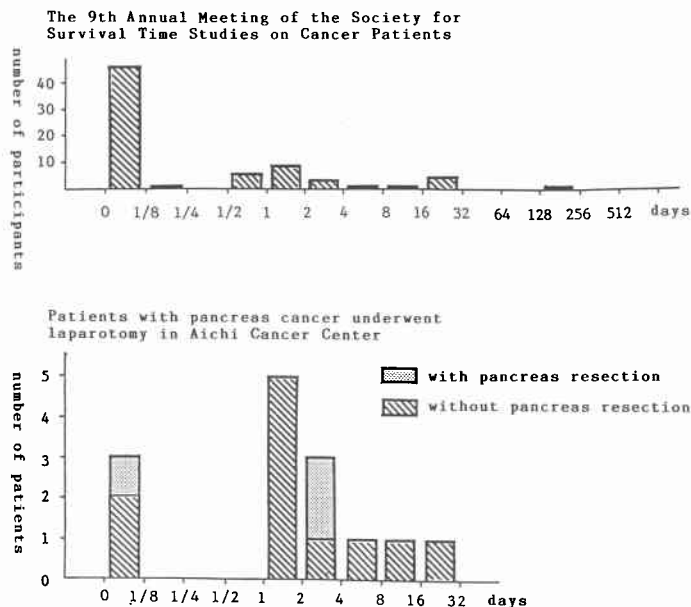
療による toxicity (TOX) の期間、再発後の入院期間を systemic relapse (REL) の期間、在宅生存期間を TWiST と対応するものとして定量的に解析し、進行膵癌に対する手術法の適応について QOL の観点から検討を行ってみた。

II. 対象と方法

愛知県がんセンターにおいて1975年1月より1990年12月までに膵切除、胃腸吻合、総胆管十二指腸吻合、開腹術中照射等、何らかの開腹手術を施行した膵癌159例のうち、TNM Stage III 58例、Stage IV 94例合計152例の進行膵癌症例に関し各ステージにおける膵切除群と膵非切除姑息手術群の partitioned survival plots を作製し、各ステージにおける膵切除群と膵非切除姑息手術群の手術後入院期間、在宅期間、再発後入院期間の比較を行った。

また Goldhirsh ら⁵⁾が行った quality-adjusted survival time (QAST) の理論を導入し解析を試みた。すなわち TOX, REL の期間にそれぞれの utility 係数 U_1 と U_2 を乗じて TWiST に加算し、患者にとって QOL を加味した「本当の意味での生きている時間」の算出を試みてみた。Utility 係数の U_1 と U_2 の設定は第9回癌の生存期間研究会で京大の前谷教授が学会の参加者⁶⁾に、またわれわれ自身が愛知県がんセンターにおける膵癌手術患者に以下のような質問を行って集計

Fig. 1 Number of healthy days surrendered instead of evading the suffering of admission and operation (results of the questionnaires)



した結果をもとに算出した。すなわち「あなたが苦痛に悩む病気で入院手術しなければいけなくなったとします。ところが運命の神が現われ、もしあなたの寿命を減らしてもよいならば、そのような苦痛の体験を免除してもよいと言いました。その苦しみの時間を免除してもらうためには、あなたの寿命から免除してもらう苦しみの期間1日につき何日分を提供してもよいと考えますか」と尋ね、苦痛の1日の免除とひきかえに提供する健康日数の分布のアンケート調査を行った。その結果は日数を対数変換しても広いばらつきがみられたが(Fig. 1), 多くの人が苦痛に苦しめられる1日は、元気なときの1日の数分の1の値うちしかないというより、むしろこの期間はないほうがよいと考えており、その1日が消えてなくなるのであれば、さらに自分の健康な時間のいくばくかを差し出してもよいと考えていることが明らかになった。苦痛の1日の実質上の値うちはこの調査の結果から判定すると、死と同じく0かむしろそれ以下のマイナスの値をとりうることが示唆された。そこで両アンケート調査の結

果を統合し median をとった結果、この日数が0.5日となったので、術後入院期間中の utility coefficient U_1 を-0.5に、また再入院後入院期間の U_2 を0と設定することにし、術後入院期間 $\times U_1$ (0.5)+在宅期間+再発後再入院期間 $U_2 \times (0.0)$ によって算出された期間を QAST としてこれを QOL の指標として各ステージにおける治療法の比較をおこなった。

III. 結 果

ステージIII症例における切除群(上)と非切除姑息手術群(下)の partitioned survival plots を描出した(Fig. 2)。その結果白ヌキで示した在宅生存期間が切除群で延長していることが認められた。これに対してステージIV症例の partitioned survival plots でみる在宅生存期間は膵切除症例と、非切除症例の間ではほとんど差が認められず、むしろ膵切除群において術後入院期間がかなり延長していることが確認された(Fig. 3)。またステージIIIの膵切除例と非切除例の生存期間と在宅生存期間を Kaplan-Meier 法にて推定した場合、50%生存期間は膵切除群で406日、非切除群で

Fig. 2 Partitioned survival plots in Stage III pancreas cancer patients who underwent pancreatectomy (upper) and palliative surgery (lower)

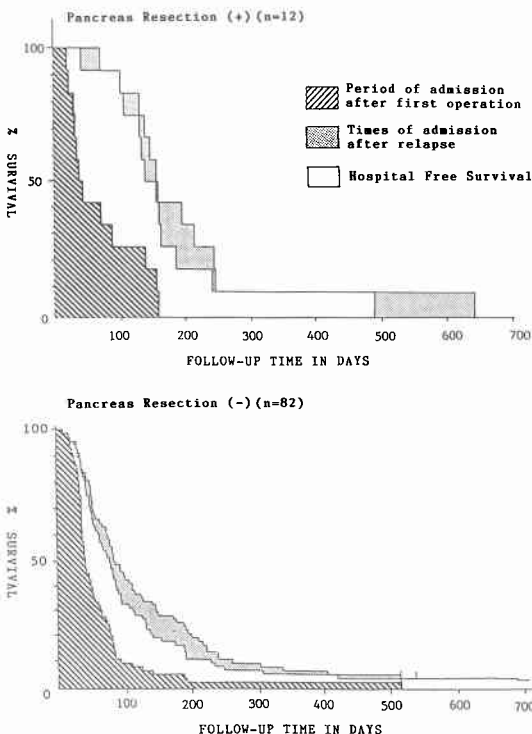
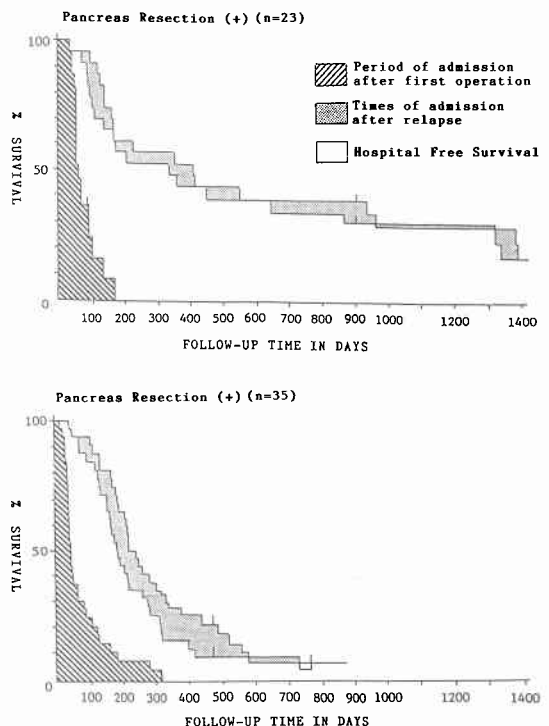


Fig. 3 Partitioned survival plots in Stage IV pancreas cancer patients who underwent pancreatectomy (upper) and palliative surgery (lower)



247日であり、50%在宅生存期間は切除群で246日、非切除群で128日で、Stage III 症例においては生存期間、在宅生存期間のいずれに関しても切除群が非切除群に対し、logrank test で有意に良好な結果となっていた (Fig. 4)。一方ステージIV症例における50%生存期間は膵切除群で157日、非切除群で92日であり、50%在宅生存期間は切除群で63日、非切除群では0日で、生存期間、在宅生存期間の双方に関して logrank test では有意差は出ないものの、generalized Wilcoxon test で切除群が非切除群に対し有意に良好な結果を示した (Fig. 5)。

一方、utility coefficient を用いた QAST に関する比較を行った場合、Stage III での QAST は生存、在宅生存期間と類似したパターンを示したが、Stage IV では生存、在宅生存においてみられていた切除群の優位が消失し、logrank test でも generalized Wilcoxon test でも有意差は検出されなかった (Fig. 6)。non-randomized retrospective study による結果であり、これをもって確定的な結論とすることについては慎重であるべきと考えるが、背景因子に関してみれば切除

Fig. 4 Survival (upper) and Hospital Free Survival (lower) in Stage III pancreas cancer patients underwent pancreas resection (solid line) and palliative surgery (dotted line)

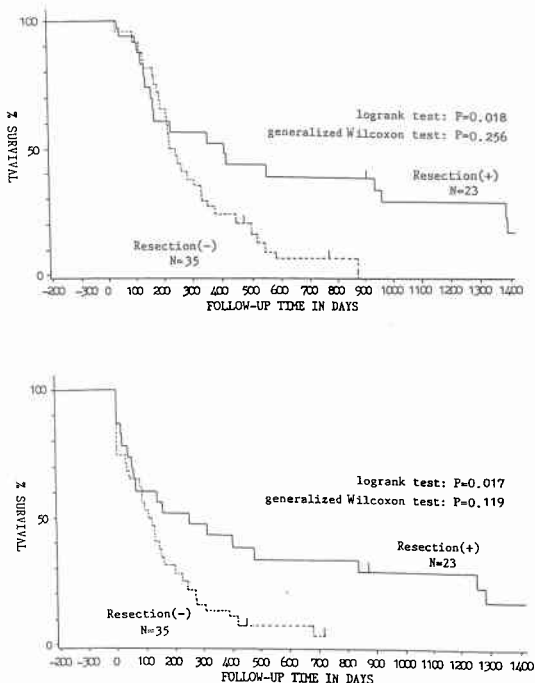
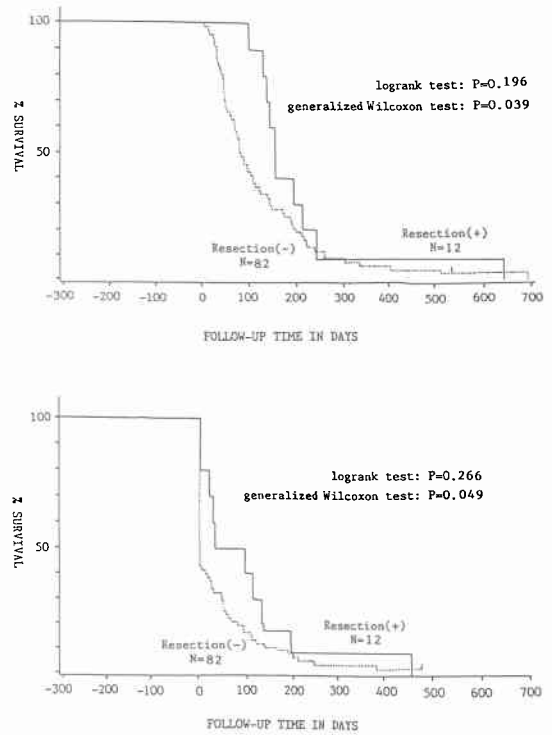


Fig. 5 Survival (upper) and Hospital Free Survival (lower) in Stage IV pancreas cancer patients underwent pancreas resection (solid line) and palliative surgery (dotted line)

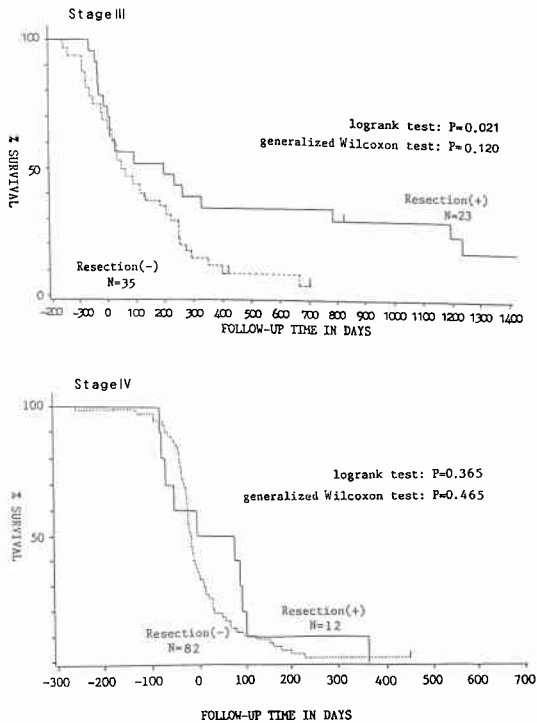


群が非切除群よりはるかに良好であると推察されるにもかかわらず、Stage IV において切除群の QAST と非切除群の QAST との間有意差がみられなかったことは、Stage IV 進行癌における膵切除が QAST によって表わされる QOL の改善にはほとんど結び付いていないことを示すものと考えられる。

IV. 考 察

膵癌は深部臓器に発症することに加えて初期には無症状である場合が多く、早期発見が最も困難な癌の一つである⁶⁾。進行膵癌の5年生存率は極めて低く全体の3/4以上の患者が診断後1年以内に死亡している。こういった極めて予後の悪い疾患に対し侵襲の大きな手術を試みる場合、生存の延長だけでなく QOL の維持についても十分に検討したうえで適応を評価すべきと考える。在宅生存期間(hospital free survival)は QOL の種々の総合的判断の基準として家庭復帰可能な状態という1点に絞って検討し decision making の際の意義深い指標となるものと思われる。また、患者や一般

Fig. 6 Quality-adjusted Survival Time in advanced pancreatic cancer patients. Solid line: patients with pancreas resection. Dotted line: patients without pancreas resection



人サイドの入院—手術に関する視点を加味した QAST は単なる在宅生存期間よりさらに正確な QOL の分析比較の情報となりうるのではないかと考えられる。今回の解析結果からみる限り進行膵癌の治療に関してはステージに応じた適応決定が必要である。すなわちステージ III 症例についてはできうるかぎり切除手術を試みることも必要な場合があるとしても、P

(+) のものや、H (+) のもの、大動脈周囲リンパ節以遠のリンパ節 (+) などの遠隔転移を有するステージ IV 症例については、reduction surgery としての利点よりも手術侵襲による QOL の低下のほうを考慮し、たとえ可能であっても膵切除を行わないで、疼痛除去に一定の効果を示す IORT や胆道バイパス、胃空腸吻合などの palliative operation を first choice とすべきではないとも考えられる。utility coefficient の設定に関しては、いくつか別の方法論も考えられるが、今回の解析は患者サイドの common な感覚ともよく一致しており、また末期癌治療における cost benefit の問題について欧米と同じ土俵で考えていくうえでも何らかの示唆を与えるものであろうかと思われる。

文 献

- 1) Merrick HW 3rd, Dobelbower RR Jr: Aggressive therapy for cancer of the pancreas. Does it help? *Gastroenterol Clin North Am* 19: 935—962, 1990
- 2) 安江満悟: 膵癌の集学的治療—術中照射を中心に、癌と化療 15: 770—776, 1988
- 3) 坂本純一, 安江満悟, 安井健三ほか: 膵癌の集学的治療における、在宅生存期間を指標とした Quality of life (QOL) の評価. *癌の生存時間研究会誌* 10: 67—70, 1990
- 4) Gelber DR, Goldhirsch A et al: A new endpoint for the assessment of adjuvant therapy in postmenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 4: 1772—1779, 1986
- 5) Golghirsch A, Gelber DR, Simes J et al: Costs and benefits of adjuvant therapy in breast cancer: A quality-adjusted survival analysis. *J Clin Oncol* 17: 36—44, 1989.
- 6) 前谷俊三: QOL 評価の実際. *癌治療と宿主* 2: 101—105, 1990.

Evaluation of Treatment for Advanced Pancreatic, Cancers —Hospital Free Survival and Quality-Adjusted Survival Analysis as an Objective Indicator for QOL—

Junichi Sakamoto, Mitsunori Yasue, Kenzo Yasui, Takeshi Morimoto, Seiichi Miyashi and Hiroaki Nakazato
Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center

To evaluate the total benefit of the multidisciplinary treatment for TNM Stage III (N=58) and Stage IV (N=94) pancreatic cancers who underwent laparotomy in Aichi Cancer Center from 1975 through 1990, the overall survival time was divided into 1) period of postoperative hospitalization (POH), 2) hospital-free survival (HFS) and 3) hospitalization period after systemic relapse (REL) were analysed. POH and REL were adjusted by coefficients of utility in quality of life relatives to HFS and the results were calculated to give a period of quality adjusted survival time relatives to HFS (Q-HFS). From the questionnaires given to pancreatic cancer patients and to the attendants of

the 9th meeting of the society for survival time studies on cancer patients, utility coefficients for POH and REL were determined as -0.5 and 0 respectively, relative to $+1.0$ for HFS. Benefits measured by Q-HFS significantly favored pancreatectomy in Stage III patients. However, no difference in Q-HFS was observed between patients with and without pancreatectomy in Stage IV patients although there was a significant difference in overall survival according to the generalized Wilcoxon test ($p=0.039$). From these results, we postulate that quality-adjusted survival analysis might be useful in assessing the advantages and disadvantages of extensive surgery as well as of toxic adjuvant therapy.

Reprint requests: Junichi Sakamoto Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center
1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya, 464 JAPAN
