

効用値を用いた胃がん化学療法患者における経口抗がん剤「ティーエスワン (TS-1)」 と注射剤の併用治療との QOL 評価

清水久範,^{*,a} 田中克巳,^a 池田俊也,^b 坂巻弘之,^c
矢島秀一,^d 池上直己,^d 村山純一郎^a

Utility-based Evaluation of the Quality of Life of Patient's with Gastric Cancer Who Receive Chemotherapy —Comparison of Patients' Quality of Life between Oral TS-1 and Conventional Injectable Combination Therapy—

Hisanori SHIMIZU,^{*,a} Katsumi TANAKA,^a Shunya IKEDA,^b Hiroyuki SAKAMAKI,^c
Shuichi YAJIMA,^d Naoki IKEGAMI,^d and Jun-Ichiro MURAYAMA^a

^aDepartment of Pharmacy, Showa University Hospital, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555,

Japan, ^bDepartment of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare,

^cDepartment of Clinical Economics, Meijo University, ^dDepartment of Health Policy
and Management, School of Medicine, Keio University

(Received September 5, 2007; Accepted January 8, 2008)

We tried to clarify the applicability of “utility” for the evaluation of patient's QOL with gastric cancer after chemotherapy and attempted to compare differences in QOL after treatment with the oral antitumor agent TS-1 or with a conventional injectable combination. Three items, moving activity, pain, and gastrointestinal symptoms, were employed as indicators of patient QOL, and then the assessment of utility was compared based on the expected outcomes that 9 pharmacists working on a ward, 9 nurses working on a neurosurgery ward, and 9 nurses working on a gastrointestinal surgery ward estimated directly using the three methods of standard gamble, time trade-off, and rating scale according to predictive scenarios based on each scenario. The QOL of patients who received the two different types of chemotherapy were also compared as the average utilities from the direct estimation depending on patient conditions as used for chart review. Furthermore, the average utilities were compared with the utility of the mapping method, which can be estimated by applying a utility-converting table defined in the EQ-5D survey. The average utility from each practitioner using the direct estimation revealed that the assessed utility from nurses working on a neurosurgery ward was higher than those of the pharmacists. The average utility obtained using the standard gamble method was higher than those using the rating scale and time trade-off methods. The average utility in the TS-1 therapy group was 0.84–0.94, and that in the conventional injectable therapy group was 0.52–0.79 ($p < 0.05$). The result suggests that utility is applicable for estimation of gastric cancer patient QOL after chemotherapy, and that TS-1 therapy is superior to the traditional injectable combination therapy.

Key words—utility; gastric cancer; quality of life (QOL); TS-1 (tegafur, gimeracil, oteracil potassium)

目 的

現在、本邦における主原因死亡の第1位である「がん」は今後も患者数の増加が危惧され国家対策が企画・実施されている疾患であり、実際に切除不能・進行・再発がんにおいては化学療法や放射線療

法といった全身療法が保険適用となり、がん種によっては最近の新薬による併用化学療法で明らかに生存期間延長の傾向がうかがえる。

がん化学療法は、一般の疾患の薬物治療に比べて副作用の発現率が高く、治療の継続に難渋することも少なくない。また、診断群分類別包括支払制度 (Diagnosis Procedure Combination; DPC) の導入に伴い、がん化学療法の外来移行が進んだことや、インフォームドコンセントの普及により患者中心の医療が確立されつつある。こうしたがん治療の進歩

^a昭和大学病院薬剤部, ^b国際医療福祉大学薬学部, ^c名城大学薬学部臨床経済学教室, ^d慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室

*e-mail: h-shimizu@mrj.biglobe.ne.jp

や環境の変化は、奏効率や延命効果といった抗腫瘍効果だけではなく、患者の立場における治療成果の向上が重視されるようになってきた。¹⁻³⁾

患者立脚型アウトカムの評価として、欧米では健康関連 Quality of Life (QOL) の評価が普及しており、がんでは、Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)^{4,5)}や European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)⁶⁻⁸⁾などの QOL 尺度が利用され、本邦では栗原班の QOL 尺度が開発されている。⁹⁻¹²⁾ FACT, EORTC QLQ, 栗原班それぞれの方法は疾患毎に特異的な患者の状態や変化を調査して提供した医療の成果を数値で示せるが、それぞれの方法で QOL 尺度が異なるため患者 QOL 改善に向けた提供すべき医療の質を適切に評価する測定法の選択には不十分と思われる。

近年、「効用値」が生存期間を等価で扱える単位、すなわち、「質調整生存年数 (Quality Adjusted Life Year; QALY)」の算出に用いられるようになり健康関連 QOL の指標として注目されている。¹³⁻¹⁶⁾ 効用値の測定は Standard Gamble 法 (標準的賭法)、Time Trade-Off 法 (時間得失法)、Rating Scale 法 (評点尺度法) などの直接測定法と、EuroQol (EQ-5D) の QOL 尺度とその換算表を用いる方法がある。欧米では既に多くの疾患の様々な状態における効用値が算出されており疾患別と状態別に効用値のリーグテーブルと呼ばれる順位表が作成され、公開

されている。¹⁷⁾

本研究は、医療従事者が胃がん患者に施用するがん化学療法の効用値を直接測定法で測定し、それぞれの測定法の特徴を明らかにすること、さらに、胃がんにおける経口フッ化ピリミジン製剤 TS-1 (ティーエスワンは、大鵬薬品が販売しているテガフルとギメラシルとオテラシルカリウムの配合薬である。ギメラシルとオテラシル・カリウムは抗腫瘍効果増強と主に消化管系の副作用軽減を目的として配合) による治療と既存の治療を受けた患者の診療記録情報¹⁸⁾を後戻り調査して得られた効用値、直接測定法より得られた効用値、そして EQ-5D の効用値換算表を用いて要約情報にあてはめた効用値を比較し、「効用値」が患者に施用されるべき胃がん化学療法の質の確保と向上に必要な因子となる可能性を探索し検証することを目的とした。

方 法

胃がん化学療法実施患者の効用値測定のための調査の流れを Fig. 1 に示す。直接的な効用値は胃がん化学療法の副作用や治療に伴う合併症、¹⁹⁾ 胃がんの特異的な QOL 調査票、^{6,8,9,11)} 及びがん化学療法の有害事象報告^{20,21)}に基づくとともに、さらに、唯一、日本人で効用値を測定できる包括的 QOL 尺度である EQ-5D の評価項目を一部改変して測定した。すなわち、本研究では EQ-5D の評価項目のうち「移動の程度」、「ふだんの活動」及び「身の回り

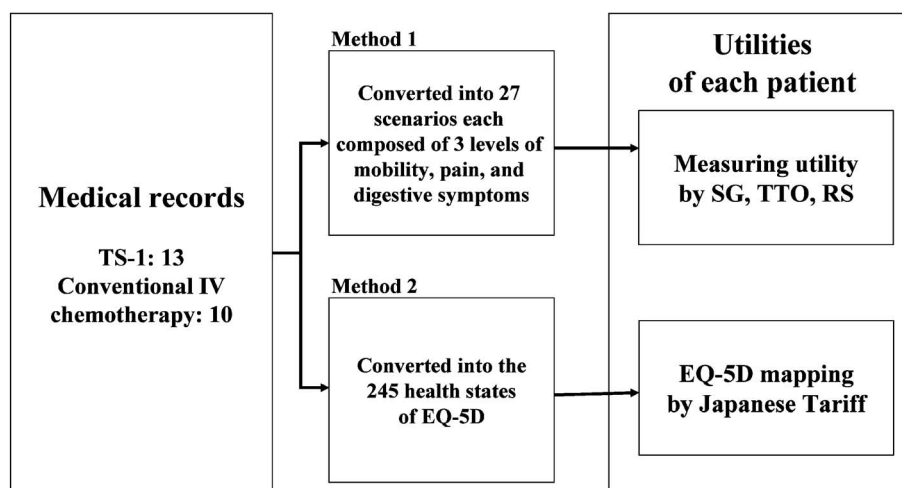


Fig. 1. Utility Measurement Procedures

Patients with advanced or recurrent gastric cancer who were able to ingest meals were identified retrospectively from the ordering system database of Showa University Hospital between January 1998 and July 2001. The utilities of the patients during chemotherapy were assessed by pharmacists and Nurses on the basis of medical records (method 1 and method 2).

の管理」を「移動の制限」に集約し「痛み／不快感」を「痛み」と「消化器症状等」に代替することによって胃がん患者の「移動の制限」、「痛み」、「消化器症状等」3つを健康状態の評価項目として測定した。なお、「不安／ふさぎ込み」は患者の主観であるため測定対象項目から除外した。

1. 化学療法を受ける胃がん患者効用値の測定

1-1. 直接的な効用値測定

胃がん化学療法実施患者の「移動の制限」、「痛み」、「消化器症状等」に分類された3つの項目を、さらに、それぞれの項目について「なし」、「軽度」、「重度」の3段階を設定して組合せ27通りの健康状態評価シナリオ（以下シナリオ）（Table 1）を作成した。

効用値はがん治療やターミナルケアに係わる病棟担当薬剤師9名、重篤な意識障害患者のターミナルケアに従事する脳神経外科病棟看護師9名と切除不能・進行胃がん患者の化学療法を看ている一般・消化器外科病棟看護師9名が患者の状態をシナリオ毎の設問から予想し、国際的に医療提供アウトカムズの評価に用いられる直接測定法（Standard Gamble法（標準的賭法、以下SG法）²²⁾、Time Trade-Off法（時間得失法、以下TTO法）²³⁾、Rating Scale法（評点尺度法、以下RS法）²⁴⁾）を適用して推定した（Fig. 2）。

医療従事者が患者の状態を評価するため、状態（「軽度」、「重度」）をTable 2の下段に示す「患者の状態と程度の説明」に準じ27通りのシナリオを示す。EQ-5Dによる状態の評価と同様に、重度の「痛み」はフルルピプロフェン注射剤やオピオイドなど鎮痛薬の使用状況、重度の「移動の制限」は入院・外来通院でのベットへの身体的な拘束や処置・検査による時間的な拘束状況、重度の「消化器症状等」は食欲不振・悪心嘔吐、下痢、及び倦怠感についてCommon Terminology Criteria for Adverse Events ver. 2 (CTC-AE v2.0)のグレード3以上に相当する症状とした。

1-2. 化学療法を受けた胃がん患者の後戻り調査と効用値測定

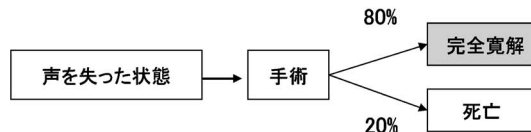
1-2-1. 調査対象患者

昭和大学病院（以下、当院）のオーダリングシステム（診療科、診断名、治療情報、請求保険点数などを患者別に出力可能）に蓄積された平成10年1月-平成13年7月までの患者データより、次の基準で調査対象患者を選択し

① Standard Gamble method

〈ロシアンルーレットのような方法で評価〉

例) 声を失った状態を想定して、「この状態で生活を送るのと、手術により治る可能性を比べて、手術の成功率が何パーセント以上なら受けますか？ただし、手術が失敗した場合は死亡します。」と質問する。80%なら、声を失った状態の効用値は0.8となる。



② Time Trade-Off method

〈ある病状の年数と、等価と考えられる健康な年数との比〉

例) 声を失った状態を想定して、「この状態が今から10年続いた場合、それは今の健康な生活の何年分と等しいですか？」と質問する。7年なら、声を失った状態の効用値は0.7となる。



③ Rating Scale method

〈0~1の温度計のようなスケールで評価〉

例) 声を失った状態を想定して、その状態に相当すると考えられるスケールの位置に印をつける。0.5の位置についたら、声を失った状態の効用値は0.5となる。



Fig. 2. Direct Methods for Measuring Utility

Utility is a simple expression of health-related quality of life in individuals with different states of health. The utility of any health state or disease is assessed as a number between zero and one. Typically, Zero means death and one perfect health. In this study, the utilities of the 27 scenarios were assessed using the Standard Gamble, Time Trade-Off and Rating Scale method.

た。なお、研究を進めるに当たり、患者名及び診療記録番号はすべて記号に振り替え、患者プライバシーを保護した。

1-2-1-1. TS-1 群

当院でTS-1が使用可能となった平成11年8月以降、一般・消化器外科にてTS-1が投与された患者のうち、進行・再発胃がんであることが診療記録で確認されたすべての患者を対象とした。

1-2-1-2. 既存治療群

当院でTS-1が使用可能となった平成11年8月以前の症例を検索し、診療記録に「胃がん」の診断名があり、5-FU注、シスプラチン注、メソトレキセート注、あるいはイリノテカン注のいずれかが使用されていた全患者40例をリストアップした。既存治療群は診療記録により進行・再発胃がんであることの確認、かつ一般・消化器外科の医師の視点で患者が経口摂取可能、外来通院及びTS-1投与可能であった進行・再発胃がん患者（Performance status (PS)=0又は1)とし、

Table 1. The Method of Utility Evaluation (27 Kinds of Scenarios)

説明にある患者さんの状態を想像し、感じたままの効用値を3種類の方法で教えてください。

シナリオ	移動の制限	痛み	消化器症状等	説明	効用値RS	効用値TTO	効用値SG
1	なし	なし	なし	通院治療が可能であり、痛みや消化器症状等の副作用もない。			
2	なし	なし	軽度	通院治療が可能であり、痛みはないが、軽度の消化器症状等の副作用がある。			
3	なし	なし	重度	通院治療が可能であり、痛みはないが、重度の消化器症状等の副作用がある。			
4	なし	軽度	なし	通院治療が可能であり、消化器症状等の副作用はないが、軽度の痛みがある。			
5	なし	軽度	軽度	通院治療が可能であるが、軽度の痛みと軽度の消化器症状等の副作用がある。			
6	なし	軽度	重度	通院治療が可能であるが、軽度の痛みと重度の消化器症状等の副作用がある。			
7	なし	重度	なし	通院治療が可能であり、消化器症状等の副作用はないが、重度の痛みがある。			
8	なし	重度	軽度	通院治療が可能であるが、重度の痛みと軽度の消化器症状等の副作用がある。			
9	なし	重度	重度	通院治療が可能であるが、重度の痛みと重度の消化器症状等の副作用がある。			
10	軽度	なし	なし	入院外来を問わず、点滴を行っているが、院内では自由に行動することができる。痛みや消化器症状等の副作用はない。			
11	軽度	なし	軽度	入院外来を問わず、点滴を行っているが、院内では自由に行動することができる。痛みはないが、軽度の消化器症状等の副作用がある。			
12	軽度	なし	重度	入院外来を問わず、点滴を行っているが、院内では自由に行動することができる。痛みはないが、重度の消化器症状等の副作用がある。			
13	軽度	軽度	なし	入院外来を問わず、点滴を行っているが、院内では自由に行動することができる。消化器症状等の副作用はないが、軽度の痛みがある。			
14	軽度	軽度	軽度	入院外来を問わず、点滴を行っているが、院内では自由に行動することができる。軽度の痛みと軽度の消化器症状等の副作用がある。			
15	軽度	軽度	重度	入院外来を問わず、点滴を行っているが、院内では自由に行動することができる。軽度の痛みと重度の消化器症状等の副作用がある。			
16	軽度	重度	なし	入院外来を問わず、点滴を行っているが、院内では自由に行動することができる。消化器症状等の副作用はないが、重度の痛みがある。			
17	軽度	重度	軽度	入院外来を問わず、点滴を行っているが、院内では自由に行動することができる。重度の痛みと軽度の消化器症状等の副作用がある。			
18	軽度	重度	重度	入院外来を問わず、点滴を行っているが、院内では自由に行動することができる。重度の痛みと重度の消化器症状等の副作用がある。			
19	重度	なし	なし	入院外来を問わず、化学療法、除水などの治療により行動が制限されている。痛みや消化器症状等の副作用はない。			
20	重度	なし	軽度	入院外来を問わず、化学療法、除水などの治療により行動が制限されている。痛みはないが、軽度の消化器症状等の副作用がある。			
21	重度	なし	重度	入院外来を問わず、化学療法、除水などの治療により行動が制限されている。痛みはないが、重度の消化器症状等の副作用がある。			
22	重度	軽度	なし	入院外来を問わず、化学療法、除水などの治療により行動が制限されている。消化器症状等の副作用はないが、軽度の痛みがある。			
23	重度	軽度	軽度	入院外来を問わず、化学療法、除水などの治療により行動が制限されている。軽度の痛みと軽度の消化器症状等の副作用がある。			
24	重度	軽度	重度	入院外来を問わず、化学療法、除水などの治療により行動が制限されている。軽度の痛みと重度の消化器症状等の副作用がある。			
25	重度	重度	なし	入院外来を問わず、化学療法、除水などの治療により行動が制限されている。消化器症状等の副作用はないが、重度の痛みがある。			
26	重度	重度	軽度	入院外来を問わず、化学療法、除水などの治療により行動が制限されている。重度の痛みと軽度の消化器症状等の副作用がある。			
27	重度	重度	重度	入院外来を問わず、化学療法、除水などの治療により行動が制限されている。重度の痛みと重度の消化器症状等の副作用がある。			

※消化器症状等：悪心、嘔吐、下痢、その他の自覚症状。

Table 2. Algorithm to Convert Patient States into EQ-5D Items, and Details of Patient States
患者の状態（診療情報）からEQ5Dの項目への読み替え表

EQ-5D：移動の程度		私は歩き回るのにいくらか問題がある	私はベッドに寝たきりである
右の患者の状態のいずれかが当てはまる	移動の制限	軽度	重度
	痛み		重度
	消化器症状等の副作用		重度
EQ-5D：身の回りの管理		私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある	私は洗面や着替えを自分でできない
右の患者の状態のいずれかが当てはまる	痛み	重度	
	消化器症状等の副作用	重度	
EQ-5D：ふだんの活動（仕事、勉強、家族・余暇活動）		私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある	私はふだんの活動を行うことができない
右の患者の状態のいずれかが当てはまる	仕事、趣味などの制限	軽度	重度
	痛み	軽度	重度
	消化器症状等の副作用	軽度	重度
EQ-5D：痛み/不快感		私は中程度の痛みや不快感がある	私はひどい痛みや不快感がある
右の患者の状態のいずれかが当てはまる	痛み	軽度	重度
	消化器症状等の副作用	軽度	重度
EQ-5D：不安/ふさぎ込み		私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる	私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる
右の患者の状態のいずれかが当てはまる	痛み	重度	
	消化器症状等の副作用	重度	

患者の状態と程度の説明

		軽 度	重 度
移動の制限	入院中	入院：点滴を持ち歩くが院内の移動は可能	入院：抗癌剤注射、透析、MAP、除水、画像診断などを行い、ベッドに拘束。
	外来通院中	通院で外来点滴を行うが、ベッドに拘束はされない。	通院で、外来化学療法などでベッドに拘束。
仕事、趣味などの制限	入院中	入院	入院：抗癌剤注射、透析、MAP、除水、画像診断などを行い、ベッドに拘束。
	外来通院中	通院で外来点滴を行うが、ベッドに拘束はされない。	通院で、外来化学療法などでベッドに拘束。
痛み	癌の増悪に伴うものなど	部位、程度を問わず痛みの記述がある 又は、経口、坐剤NASIDSによる治療を要する	麻薬、ロピオンを必要とする 又は痛みにより眠れないとの記述がある
消化器症状等の副作用	食欲不振、悪心嘔吐	食事の量が著明な減少（半分以下） 又は、回数にかかわらず嘔吐の記述がある 又は、外来でプリンペラン、ナウゼリンの処方がある	ほとんど経口摂取できず（CTCグレード3） 又は、静脈内輸液を必要とする（CTCグレード3） 又は、1日6回以上の嘔吐（CTCグレード3）
	下痢	回数にかかわらず下痢、排便回数の増加の記述がある 又は夜間排便がある 又は、外来でロペミン、タンナルピンの処方がある	1日7回以上の下痢（CTCグレード3） 又は便秘禁（CTCグレード3） 又は静脈内輸液を必要とする（CTCグレード3）
	倦怠感	訴えの記述がある	ほとんどベッド上で過ごしている
	その他の有害事象	症状、訴えの記述がある	高頻度、重度、著明であることの記述がある

TS-1 群の患者背景との偏りを除いた既存治療患者 10 例を選定した。

1-2-2. 診療記録による患者の状態の要約 調査対象患者の化学療法の開始から終了までの期間の診療記録を基に、「移動の制限」、「痛み」、「消化器症状等」に関する情報を「なし」、「軽度」、「重度」の 3 段階で、1 日単位で要約した。

1-2-3. 直接測定法による効用値化 SG 法, TTO 法, RS 法を用いて得られたシナリオ別の効用値を、患者毎の 1 日単位で要約した診療情報に当てはめ、TS-1 群と既存治療群の患者毎の 1 ヶ月間平均効用値を算出した。

1-2-4. EQ-5D の効用値換算表を用いたマッピング法による効用値化 EQ-5D は「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み／不快感」、「不安／ふさぎ込み」の 5 項目を 3 段階で質問する QOL 尺度で、疾患によらない包括的 QOL 尺度の 1 つであるとともに、換算表により効用値に換算することができる。患者毎の 1 日単位で要約した診療情報を EQ-5D の 5 項目に読み替え、換算表により TS-1 群と既存治療群の患者毎の効用値化を行った。読み替え表は共同研究者（筆者ら）が患者の状態を読み取り、EQ-5D 各項目のどの程度に相当するかを検討して効用値化への換算表を作成した (Table 2)。

結 果

1. 直接的な効用値測定の検討 測定者別及び測定法別の効用値をシナリオ別に測定した結果を Fig. 3 及び Table 3 に示す。測定者別の全シナリオの平均効用値は、病棟担当薬剤師、脳神経外科看護師、一般・消化器外科看護師の順で、0.51, 0.58, 及び 0.55 であった。脳神経外科看護師の効用値が高く、病棟薬剤師の平均効用値は低い傾向にあったが統計学的有意差は認めなかった。

測定法別の全シナリオの平均効用値は、SG 法, TTO 法, 及び RS 法の順で、0.66, 0.48, 0.49 であった。SG 法の平均効用値が他の方法に比べて有意に高く ($p < 0.05$)、TTO 法と RS 法は同程度であった。

シナリオの構成要素である、「移動の程度」、「痛み」、「消化器症状等」の重症度別の効用値 (平均値 (S.D.)) を全サンプルでみると、それぞれの軽度／

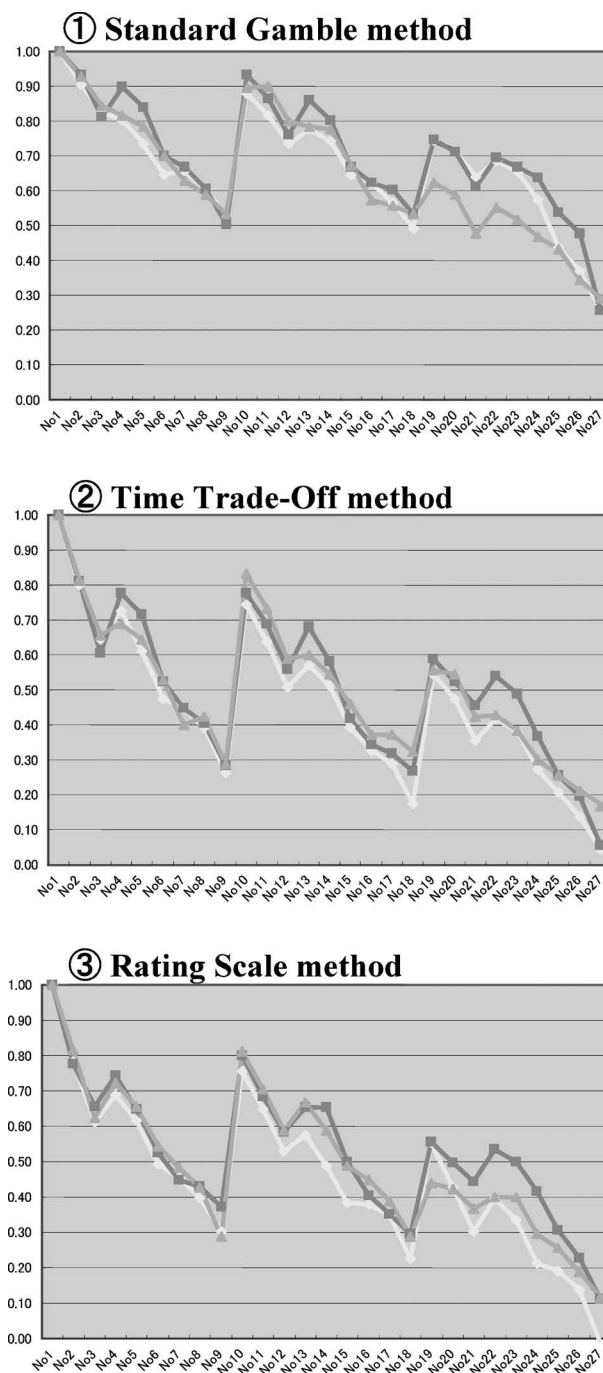


Fig. 3. Utilities Classified by Medical Professional

The utilities of the 27 scenarios were assessed by pharmacists working on ward, nurses working on neurosurgery ward, and nurses working on gastrointestinal surgery ward. Mean utilities from each practitioner by the direct estimation revealed that the utilities of nurses working on neurosurgery ward was higher than those of the pharmacists. ◆: pharmacists working on ward, ■: nurses working on neurosurgery ward, ▲: nurses working on gastrointestinal surgery ward.

重度の値は、0.82 (0.16) / 0.58 (0.23), 0.75 (0.17) / 0.51 (0.22), 及び 0.84 (0.13) / 0.69 (0.21) であった。効用値を低下させるインパクトとしては、「痛み」、「移動の程度」、「消化器症状等」の順で大きかった (Table 3)。

Table 3. The Result of Utilities Assessed by Professionals

シナリオ 番号	Pharmacists		Nurses (Neurosurgery)		Nurses (Gastrointestinal surgery)		SG		TTO		RS		All samples	
	mean	S.D.	mean	S.D.	mean	S.D.	mean	S.D.	mean	S.D.	mean	S.D.	mean	S.D.
No. 1	0.99	0.05	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.02	0.99	0.04	1.00	0.02	1.00	0.03
No. 2	0.82	0.13	0.84	0.15	0.85	0.11	0.92	0.08	0.81	0.14	0.79	0.13	0.84	0.13
No. 3	0.66	0.21	0.69	0.25	0.71	0.18	0.81	0.14	0.63	0.23	0.63	0.21	0.69	0.21
No. 4	0.71	0.20	0.81	0.16	0.74	0.13	0.82	0.18	0.73	0.15	0.71	0.16	0.75	0.17
No. 5	0.63	0.18	0.73	0.21	0.69	0.14	0.77	0.16	0.65	0.18	0.64	0.18	0.69	0.18
No. 6	0.51	0.21	0.58	0.26	0.59	0.16	0.67	0.19	0.50	0.23	0.52	0.19	0.56	0.21
No. 7	0.50	0.24	0.52	0.24	0.50	0.19	0.63	0.21	0.43	0.22	0.46	0.19	0.51	0.22
No. 8	0.44	0.23	0.48	0.24	0.48	0.16	0.58	0.21	0.40	0.19	0.42	0.19	0.47	0.21
No. 9	0.35	0.21	0.39	0.26	0.37	0.20	0.51	0.23	0.28	0.16	0.32	0.20	0.37	0.22
No. 10	0.79	0.19	0.84	0.16	0.85	0.12	0.90	0.11	0.78	0.19	0.79	0.14	0.82	0.16
No. 11	0.69	0.20	0.75	0.22	0.78	0.13	0.85	0.14	0.68	0.21	0.68	0.16	0.74	0.19
No. 12	0.56	0.21	0.63	0.25	0.66	0.16	0.75	0.17	0.55	0.22	0.56	0.19	0.62	0.21
No. 13	0.63	0.20	0.73	0.21	0.68	0.17	0.80	0.17	0.61	0.22	0.63	0.16	0.68	0.20
No. 14	0.57	0.21	0.68	0.21	0.64	0.19	0.77	0.17	0.55	0.22	0.57	0.15	0.63	0.20
No. 15	0.46	0.20	0.53	0.24	0.54	0.19	0.64	0.20	0.42	0.20	0.46	0.17	0.51	0.21
No. 16	0.43	0.23	0.46	0.24	0.46	0.20	0.59	0.22	0.35	0.18	0.41	0.18	0.45	0.22
No. 17	0.38	0.23	0.42	0.25	0.44	0.21	0.56	0.24	0.32	0.19	0.36	0.19	0.41	0.23
No. 18	0.28	0.23	0.37	0.25	0.38	0.21	0.50	0.26	0.25	0.16	0.27	0.19	0.34	0.23
No. 19	0.58	0.24	0.63	0.24	0.54	0.23	0.69	0.22	0.55	0.24	0.51	0.21	0.58	0.23
No. 20	0.51	0.23	0.58	0.24	0.52	0.22	0.65	0.22	0.51	0.22	0.44	0.20	0.53	0.23
No. 21	0.40	0.23	0.50	0.24	0.42	0.19	0.56	0.23	0.40	0.22	0.37	0.19	0.44	0.23
No. 22	0.48	0.23	0.59	0.22	0.46	0.20	0.63	0.23	0.45	0.22	0.44	0.17	0.51	0.22
No. 23	0.44	0.22	0.55	0.24	0.43	0.19	0.60	0.24	0.41	0.21	0.41	0.16	0.47	0.22
No. 24	0.33	0.23	0.47	0.25	0.35	0.19	0.54	0.24	0.31	0.20	0.31	0.17	0.38	0.23
No. 25	0.27	0.23	0.37	0.25	0.31	0.18	0.46	0.26	0.24	0.15	0.25	0.17	0.32	0.22
No. 26	0.20	0.20	0.30	0.23	0.25	0.16	0.39	0.24	0.18	0.13	0.19	0.13	0.25	0.20
No. 27	0.09	0.18	0.14	0.20	0.19	0.17	0.26	0.24	0.09	0.11	0.08	0.12	0.14	0.19
Total	0.51	0.18	0.58	0.18	0.55	0.13	0.66*	0.15	0.48	0.15	0.49	0.13	0.54	0.16

* $p < 0.05$, t -test. About 27 scenarios, the valuing utilities according to the type of job distinction (pharmacists, nurses working on neurosurgery ward, nurses working on gastrointestinal surgery ward), and the valuing utilities of the according to the method distinction (SG method, TTO method, RS method) (mean (S.D.)).

2. 化学療法を受ける胃がん患者の効用値測定

TS-1 治療群は 13 例, 既存治療群は 10 例について調査し, 患者背景 (Table 4) と, 得られた効用値 (Table 5) を示す.

TS-1 治療群及び既存治療群の診療記録の要約情報に当てはめた化学療法実施期間の平均効用値は, SG 法でそれぞれ 0.94, 0.79, TTO 法で 0.90, 0.68, RS 法で 0.90, 0.67 であり, いずれも有意に TS-1 治療群の平均効用値が高かった ($p < 0.05$).

EQ-5D の効用値換算表へのマッピング法では, TS-1 治療群 0.84, 既存治療群 0.52 であり, 有意に TS-1 治療群の平均効用値が高かった ($p < 0.05$).

考 察

患者の立場におけるアウトカムズは患者中心の医療に重要であり, がん化学療法の有効性評価は, 延命効果や奏効率に加え, QOL の評価が治療法の選択に重要な指標となりつつある. 効用値の測定研究がほとんどないことから, 本研究は効用値の直接測定法である SG 法, TTO 法, RS 法を用いて, 胃がん化学療法実施患者の効用値を推定し, QOL 評価の指標として検討した.

化学療法を受けた胃がん患者を想定した 27 通りのシナリオに対して, SG 法, TTO 法, 及び RS 法で得られた本研究の結果は, TTO 法と RS 法から

得られた平均効用値 (TTO=0.49, SG=0.48) は互いに同様の数値を示したが, SG 法で得られた平均効用値 (0.66) は TTO 法と RS 法に比べて有意に高い数値となった ($p<0.05$). 欧米の研究結果は危険回避を主目的として効用値の評価がなされる場合, 本研究で得られた SG 法と他の 2 つの測定法で示された効用値の特徴と同様に SG 法が他法に比べて高い効用値となることを報告している.^{13,16)} 本研

究で採用した RS 法は, ある一時点の健康状態について数多くの評価項目を同時に比較することに関して適しているが状態の持続性などの時間的要素を含んだ評価には適さず,¹⁶⁾ 不確実性の基での選択について尋ねる効用値測定法である SG 法は「治療が成功すれば健康, 失敗すれば死亡」という「Gamble (賭け) の概念」について本研究の効用値測定に協力を得た医療従事者に対して十分かつ慎重な説明が必要であり日常業務に組み入れることは受け入れ難い. 一方, 確実性の基で選択について尋ねる効用値測定法である TTO 法¹⁶⁾ [海外では最も多く使用 (40%) されている] は罹患症状を完全な健康状態と等価な生存年数として評価することから質調整生存年数 (QALY) の算出に適していた.

本研究から得られた結果は健康関連 QOL を指標とした効用値測定に選択した 3 つの項目 (「移動の制限」, 「痛み」, 「消化器症状等」の 3 次元の尺度) が有用であり, 効用値分析は胃がん患者の QOL を評価する適切なツールとなることを示唆した. また, 測定者別による効用値の比較では, 全体的に病棟薬剤師の効用値は低く, 脳神経外科看護師の効用値は高めに測定された. 特に, TTO 法と RS 法の「移動の制限が重症例のシナリオ」は, 脳神経外科看護師に比べて, 病棟薬剤師は患者の重度な移動の制限をより悲観的に想像したと推察する. 一方, SG 法の「移動の制限が重症例のシナリオ」では, 実際に進行胃がん患者を看ている一般・消化器外科看護師の効用値は低く測定されており「根治するのならば, 確率が低くても賭けに出る」といった主観が個人ではなく「職種の選好の差」として結果に反

Table 4. Patient Characteristics

		TS-1 group	Conventional IV chemotherapy group
Sex	Male	6	6
	Female	7	4
Age	<59	6	5
	60-69	3	1
	70-	4	4
Stage	IV	5	4
	Relapse	8	6
Chemotherapy	TS-1	13	
	Low dose FP		7
	PMFE		1
	MTX/5-FU		1
	CPT/CDDP		1
Treatment period	>8 Weeks	5	6
	9 Weeks<	8	4
	Average	14.3	9.3
Hospitalization Rate	Average	13%	87%

13 patients receiving TS-1 and 10 patients receiving conventional IV chemotherapy during the period from January 1998 to July 2001 were selected from the Showa University Hospital ordering system. The characteristics of patients were balanced in the two groups.

Table 5. Comparison of Utilities Classified by Measurements

		1 Month	2 Month	3 Month	4 Month	5 Month	6 Month	7 Month	8 Month	Average
SG	TS-1	0.88*	0.96*	0.98*	0.96	0.99	0.96	0.94	1.00	0.94*
	IV Group	0.79	0.73	0.83	0.83	0.87	0.93			0.79
TTO	TS-1	0.80	0.93*	0.95*	0.92	0.97	0.93	0.89	0.99	0.90*
	IV Group	0.68	0.59	0.72	0.76	0.81	0.83			0.68
RS	TS-1	0.79	0.93*	0.95*	0.92	0.97	0.93	0.88	0.99	0.90*
	IV Group	0.67	0.57	0.70	0.74	0.79	0.82			0.67
EQ-5D	TS-1	0.66	0.88*	0.93*	0.90	0.96	0.92	0.87	0.99	0.84*
	IV Group	0.50	0.41	0.56	0.61	0.69	0.77			0.52

* $p<0.05$, Wilcoxon test. The utilities in the TS-1 group during chemotherapy were significantly ($p<0.05$, Wilcoxon test) higher than those in the conventional IV chemotherapy group by every technique, mainly because TS-1 had minimal effects on mobility and low incidence of toxicity.

映した可能性がある。統計学的な有意差は認められなかったが、測定者別（職種間）の選好に差がみられる傾向があり、対象とする疾患の病態について、「シナリオの妥当性」と「測定者（職種）による効用値への影響」が適切に反映されているか、今後の課題となる貴重な示唆を得た。

本研究は、診療記録の要約情報を EQ-5D の 5 項目に読み替え、筆者らが作成した換算表で効用値化するマッピング法を試みた。マッピング法により算出した効用値は、直接測定法で得られた効用値より低い結果となった。EQ-5D は、本研究の直接測定法として選定した 3 次元の項目に加え、患者の主観である「不安／ふさぎ込み」も評価されるため効用値が低めに算出されたと推察する。化学療法を受ける胃癌患者を想定した 3 項目（「移動の制限」、「痛み」、「消化器症状等」）は、健康関連の点で選定項目として妥当であり、QOL 尺度として EQ-5D と同等性があると評価する。なお、評価項目数と効用値への影響に関しては、今後、検証すべく課題と考える。

直接測定法及び EQ-5D より得られた効用値を用い、TS-1 治療群と既存治療群の化学療法実施期間の平均効用値を比較した結果、平均効用値は有意に TS-1 治療群が高く、既存治療群に比べ QOL に関して優位な治療法と考える。TS-1 群の効用値が高かったのは、経口剤であることから外来治療へ容易に移行でき、移動の制限が比較的小さかったことと、注射剤の併用化学療法に比べて副作用症状が軽減されたことによるものと考えられる。さらに、今回、化学療法実施胃癌患者の効用値を既報の乳がんのリーグテーブル¹⁷⁾と比較すると、TS-1 群の効用値は軽度の副作用を伴う化学療法を実施した乳がん患者と同程度であり、注射剤の併用化学療法の効用値は、重度の副作用を伴う化学療法を実施した乳がん患者と同程度であった。

効用値は、死亡を 0、完全な健康を 1 とした間隔尺度で健康関連 QOL を数量化し、生存期間と等価で評価できる点や、疾患が異なっても同一の尺度で比較できる点が優れている。また、がん患者に何度もアンケート調査を実施することは、倫理面において適切ではないことから、患者の病歴上の状態から効用値を計算する簡便な手段である「選好に基づく尺度」の測定者は、健常者ボランティア及び医療従

事者からでも測定可能であり、がん化学療法における QOL 評価に価値ある手法と考える。

従来、本邦では、胃癌化学療法の第一選択として注射剤の 5-FU、シスプラチンを用いることが多く、そのレジメンは多様であった。²⁵⁾ 近年、日本胃癌学会より治療ガイドラインが公表²⁶⁾され、胃癌化学療法にエビデンスが構築されてきているが、いまだ治療成績の評価は生存率や奏効率が一般的である。^{27,28)} 一方、社会ニーズの変遷に伴い、QOL の向上や費用分析も報告^{18,29,30)}され、生存や奏効率などの単一評価だけではなく、患者立脚型、社会的資源を視野に入れた治療法の選択が重視されつつある。

TS-1 は、経口フッ化ピリミジン製剤として単剤で既存治療^{25,26)}に匹敵する奏効率（臨床第 II 相試験：44-49%）を初めて示し、現在、進行・再発胃癌の標準治療として有用性を検証すべく臨床第 III 相試験（JCOG9912）が実施されている。また、経口剤であり外来通院が可能なこと、薬剤経済学的に有益性を示唆した研究報告¹⁸⁾より、患者立脚型、社会的資源の観点からも期待されている。欧米では医療の分野において、資源配分の意思決定に関する判断のための手段として、費用対効果分析（cost-effectiveness analysis）³¹⁾や費用対効用分析（cost-utility analysis）³²⁻³⁴⁾が用いられているが、本邦においても費用対効果を考慮しながら、質向上とコスト削減の両面をバランスよく達成するという発想の転換が必要となってきた。³⁵⁻³⁷⁾ 本研究より、TS-1 治療は既存治療よりも QOL に関して優位な治療法である示唆が得られ、今後、費用対効果及び費用対効用分析により胃癌化学療法の TS-1 の位置付けが明らかになると考える。

謝辞 今回の効用値測定研究に当たり、ご協力頂きました、昭和大学病院脳神経外科病棟及び一般・消化器外科病棟の看護師の皆様へ深く感謝申し上げます。

REFERENCES AND NOTES

- 1) Ishikawa B. K., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **33**, 159-163 (2006).
- 2) Ikeda S., *Prog. Med.*, **26**, 1003-1007 (2006).
- 3) Hinotsu A., Akaza H., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **27**, 676-682 (2000).

- 4) Fumimoto H., Kobayashi K., Chang C. H., Eremenco S., Fujiki Y., Uemura S., Ohashi Y., Kudoh S., *Qual. Life Res.*, **10**, 701–709 (2001).
- 5) Yoshimura A., Kobayashi K., Fumimoto H., Fujiki Y., Eremenco S., Kudoh S., *J. Nippon Med. Sch.*, **71**, 314–322 (2004).
- 6) Vickery C. W., Blazeby J. M., Conroy T., Arraras J., Sezer O., Koller M., Rosemeyer D., Johnson C. D., Alderson D., *Eur. J. Cancer*, **37**, 966–971 (2001).
- 7) Mystakidou K., Tsilika E., Parpa E., Kalaidopoulou O., Smyrniotis V., Vlahos L., *Int. J. Cancer*, **94**, 135–139 (2001).
- 8) Morita S., Shimosuma K., Sato A., Nakamachi M., Blazeby J., West K., Hukuhara S., Sakamoto J., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **31**, 1195–1199 (2004).
- 9) Kaptein A. A., Morita S., Sakamoto J., *World J. Gastroenterol.*, **11**, 3189–3196 (2005).
- 10) Shimosuma K., *J. Inst. Public Health*, **53**, 198–203 (2004).
- 11) Eguchi K., Kurihara M., Shimosuma K., Horita T., Murakami M., Suzuki N., Ishikawa K., Ogawa H., Kobayashi K., Shimizu H., Tsuboi K., *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.*, **28**, 1140–1144 (1993).
- 12) Nakamachi M., Sato A., Shimada K., Kurihara M., Matsukawa M., *Rinsho Seijinnbyou*, **31**, 118–122 (2001).
- 13) Ikegami N., Hukuhara S., Shimosuma K., Ikeda S., “QOL Evaluatiuon Hund-book”, Igakushoinn Co., Ltd., Tokyo, 2001, pp. 1–149.
- 14) Ikeda S., Ikegami N., *Igakunoayumi*, **213**, 137–141 (2005).
- 15) Mutou M., *Rinsho Seijinnbyou*, **31**, 118–122 (2001).
- 16) Morimoto T., Fukui T., *J. Epidemiol.*, **12**, 160–178 (2002).
- 17) Earle C. C., Chapman R. H., Baker C. S., *J. Clin. Oncol.*, **18**, 3302–3317 (2000).
- 18) Tanaka K., Kaetsu T., Suzuki S., Kusano M., Yajima S., Sakamaki H., Ikeda S., Ikegami N., Murayama J., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **30**, 73–80 (2003).
- 19) Japanese Gastric Cancer Association,:(<http://www.jgca.jp/PDF files/GL2004.PDF>), Kanaharashuppann Co., Ltd., Tokyo, 2004, pp. 1–43.
- 20) Griffin A. M., Butow P. N., Coates A. S., Childs A. M., Ellis P. M., Dunn S. M., Tattersall M. H. N., *Ann. Oncol.*, **7**, 189–195 (1996).
- 21) Carelle N., Piotto E., Bellanger A., Germaudaud J., Thuillier A., Khayat D., *Cancer*, **95**, 155–163 (2002).
- 22) Standard Gamble (SG); A method for estimating the preference of a given choice under conditions of uncertainty. Given that a patient with a certain disease receives a treatment and “will die if the treatment fails” or “will lead a healthy life if the treatment is successful,” this technique inquires “what probability of success is required for the selection of that treatment” and the responded probability is considered as the utility value for the disease or condition.
- 23) Time Trade-Off (TTO); A method for estimating the preference of a given choice under conditions of certainty. It inquires “what number of years spent in a healthy condition is equivalent to 10 years spent with a certain disease or condition.” The utility value is calculated by dividing the number of years in the response by 10 years.
- 24) Rating Scale (RS); A method that uses a linear analogue scale with 0 representing death 0 and 1 representing perfect health. Respondents indicate the position on the scale that corresponds to a certain disease or condition, and the value of the indicated site is considered as the utility value.
- 25) Sasaki T., Maeda Y., Kobayashi T., Okamoto R., Komuro Y., Takeda N., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **27**, 166–176 (2000).
- 26) Japanese Gastric Cancer Association,:(<http://www.jgca.jp/PDF files/GL2IPPAN.pdf>), Kanaharashuppann Co., Ltd., Tokyo, 2004, pp. 1–76.
- 27) Ohtsu A., Shimada Y., Shirao K., Boku N., Hyodo I., Saito H., Yamamichi N., Miyata Y., Ikeda N., Yamamoto S., Hukuda H., Yoshida S., *J. Clin. Oncol.*, **21**, 54–59 (2003).
- 28) Koizumi W., Tanabe S., Saigenji K., Ohtsu A., Boku N., Nagashima F., Shirao K., Matsumura Y., Gotoh M., *Br. J. Cancer*, **89**,

- 2207–2212 (2003).
- 29) Kaminishi M., *J. Jpn. Surg. Soc.*, **104**, 395–398 (2003).
- 30) Nishimura Y., Mitsutake M., Nakanishi S., Konishi T., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **27**, 1360–1368 (2000).
- 31) Desch C. E., Hillner B. E., Smith T. J., Retchin S. M., *J. Clin. Oncol.*, **11**, 777–782 (1993).
- 32) Launois R., Marty J. R., Henry B., Bonnetterre J., *Pharmacoeconomics*, **10**, 504–521 (1996).
- 33) Ortega A., Dranitsaris G., Sturgeon J., Sutherland H., Oza A., *Gynecol. Oncol.*, **66**, 454–463 (1997).
- 34) Nord E., Wisloff F., Hjorth M., Westin J., *Pharmacoeconomics*, **12**, 89–103 (1997).
- 35) Koinuma N., Takeyoshi H., *Nippon Rinsho*, **61**, 1030–1038 (2003).
- 36) Ikeda S., Kobayashi M., *Geriatr. Med.*, **42**, 600–606 (2004).
- 37) Koinuma N., *Geriatr. Med.*, **42**, 579–586 (2004).