

令和元年6月23日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19180

研究課題名(和文) 乳癌領域における健康関連QOLデータベースの構築

研究課題名(英文) Establishment of a health-related QOL database in the breast cancer patients

研究代表者

岩谷 胤生 (Iwatani, Tsuguo)

聖マリアンナ医科大学・医学部・助教

研究者番号：90771379

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は大学病院の乳腺外科専門外来にて原発乳癌患者および転移再発乳癌患者あわせて181名を対象としてのべ1530調査時点で調査を行った。QOL調査は疾患特異的尺度のEORTC QLQ-C30とBR23、効用値尺度としてEQ-5D-5Lを用いて実施し、調査時点の治療内容、薬物療法の有害事象も併せて聴取してデータベースを構築した。このデータベースを用いて乳癌の臨床病期が進むのと並行してQOLが悪化することを証明した。また英国で開発された転移再発乳癌患者のUtility予測モデルが日本人患者にも適応できることも証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、わが国においても高度な医療技術が増加し高い治療効果や安全性が期待できる一方で、これらのうち費用の大きな医療技術が増加することによる医療保険財政への影響が懸念されており、新規の薬剤や医療技術に対して費用対効果を検証する必要性に迫られている。本研究は乳癌領域での費用対効果評価を行う際の質調整生存年の算出を、日本人のQOL値データに基づいて施行することが出来るようにすることに貢献した。このことは、今後、わが国の医療分野において費用対効果評価を加味した意思決定を行う際に有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The study was conducted at the Department of Breast Surgery in a university hospital and included 181 patients with primary and metastatic breast cancer patients at a total of 1530 time points. The QOL survey was conducted using the EORTC QLQ-C 30 and BR 23 as disease-specific scales and EQ -5 D -5 L as utility scales. The database was constructed by listening to the treatment details and adverse events of pharmacotherapy at each survey point. Using this database, I have demonstrated that QOL deteriorates in parallel with advancing clinical stage of breast cancer. I also demonstrated that the Utility prediction model for patients with metastatic breast cancer developed in the United Kingdom is applicable to Japanese patients.

研究分野：乳腺腫瘍学

キーワード：乳癌 医療経済評価 QOL 効用値

科学研究費助成事業 研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

近年、高度な医療技術が増加し高い治療効果や安全性が期待できる一方で、これらのうち費用の大きな医療技術が増加することによる医療保険財政への影響が懸念されている。本邦でも新規の薬剤や医療技術に対して費用対効果を検証する必要に迫られており、エビデンスの構築が急務となっている。英国では1999年に英国国立保健医療研究所 National Institute for Health and Care Excellence(NICE)が設立され臨床的有効性・安全性および費用対効果の両面を加味した医療技術評価 Health Technology Assessment(HTA)を行い、公的医療での保険償還の意思決定のエビデンスとして活用されている。乳癌領域では薬剤および新規検査法について18種類のガイダンスが公開されている。本邦では英国 NICE ガイダンスに習い、福田らにより医療経済評価研究における分析手法に関するガイドラインが策定され、2013年に公開された。

医療分野での費用対効果分析においては、医療技術の介入により発生したコストと患者のアウトカムのデータが必要となる。本邦のガイドラインでは患者アウトカムとして質調整生存年 Quality Adjusted Life Years(QALY)が推奨されている。この算出には患者の QOL 値のデータが必要となるが、本邦は諸外国と比べてデータが乏しい。われわれが調べ得た限りでは乳癌の健康関連 QOL 値(効用値)に関する論文は Shiroiwa らによる報告のみであり、包括的検証が急務である。

医療経済学的観点から見ると、乳癌領域では新規薬剤による医療費の高騰が問題となっており、乳癌薬物療法の費用対効果の検証が必要とされている。したがって乳癌薬物療法中の患者での健康関連 QOL 値(効用値)の検証は特に重要である。われわれは薬剤による有害事象が健康関連 QOL 値(効用値)と関連する可能性を報告した。また Di Maio らは薬剤による有害事象の中で嘔気や脱毛などの主観的なアウトカムの評価には患者立脚型アウトカム Patient-Reported Outcome (PRO) の評価が重要であることを示した。したがって本研究では、薬物療法中の患者において主観的評価が重要な有害事象についての PRO を取得し、主治医の判断との乖離の程度を評価する必要もあると考えている。

われわれは本研究を遂行することにより、乳癌領域での健康関連 QOL/PRO のデータベース構築を行い、日本人データに基づいた費用対効果分析を可能にすることを目標とする。また健康関連 QOL 値と密接にかかわる薬物療法の有害事象を PRO 評価により正確に把握し、患者の QOL 改善を目指す。

2. 研究の目的

乳癌患者の健康関連 QOL 値(効用値)を測定しデータベースを構築する。

3. 研究の方法

- 1: 研究協力の承諾を得るために説明を行い、同意を取得する。
- 2: 患者本人に調査票を手渡し、記入を依頼する。なお調査票は自記式質問紙であり、すべて記入するのに約15分を要する見込みである。
- 3: 記入が完了した調査票を回収し調査は終了する。

■ 調査票として以下の効用値尺度および疾患特異的尺度を用いる。

- 1) 効用値尺度: EQ-5D-5L
- 2) 患者の心理状態の評価: HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)
- 3) 疾患特異的尺度: EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 および BR23
- 4) スピリチュアリティ評価尺度: FACIT-sp (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast, The 12-item Spiritual Well-Being Scale)
- 5) CTCAE に基づいた有害事象評価表(薬物療法中の患者のみ)
- 6) 社会背景調査

■ 乳癌に関する臨床情報

カルテより初発・再発の区分、使用薬剤、合併症、薬物療法の治療効果等を抽出する。またレセプトを精査し、直接医療費を調査する。

【評価項目】

- 1) 効用値尺度: EQ-5D-5L

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

池田らにより日本人の価値観を反映した QOL 値が算出できるように validation 研究が終了した [8]。これを用いて医療技術の経済評価において QALY の算出に用いるための QOL 値を取得することが可能である。

2) 患者の心理状態の評価：HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)

身体疾患を有する患者で、身体症の影響を受けずに、抑うつや不安などの症状を評価するための評価尺度

3) 疾患特異的尺度：EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 QLQ-C30 および BR23

EORTC QLQ-C30(version 3.0)は 30 項目から成り、機能の 5 尺度(身体、役割、認知、情緒、社会生活)、症状の 3 尺度(疲労感、疼痛、嘔気/嘔吐)と 6 単一項目(呼吸困難、不眠、食欲不振、便秘、下痢、経済的困難) 全般的 QOL の 1 尺度を含む尺度である。これにより乳癌患者の主観的な健康感を測定する。

4) スピリチュアリティ評価尺度：FACIT-sp (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast, The 12-item Spiritual Well-Being Scale)

乳癌の治療を受ける患者の主観的なスピリチュアリティを測定する。

5) CTCAE に基づいた有害事象評価表(薬物療法中の患者のみ)

薬物療法による有害事象(PRO)と健康関連 QOL 値の関連を評価するため、診察前に記入を依頼する。主治医も別途有害事象評価を行う。

6) 社会的背景調査

乳癌患者の QOL 低下に患者の社会的背景が関連している可能性があるため調査する。

4. 研究成果

原発乳癌、転移再発乳癌患者 181 例が登録され、のべ 1530 調査時点での QOL/PRO データが集積された。

【臨床病期と QOL 値 (Utility) の関係性の検証】

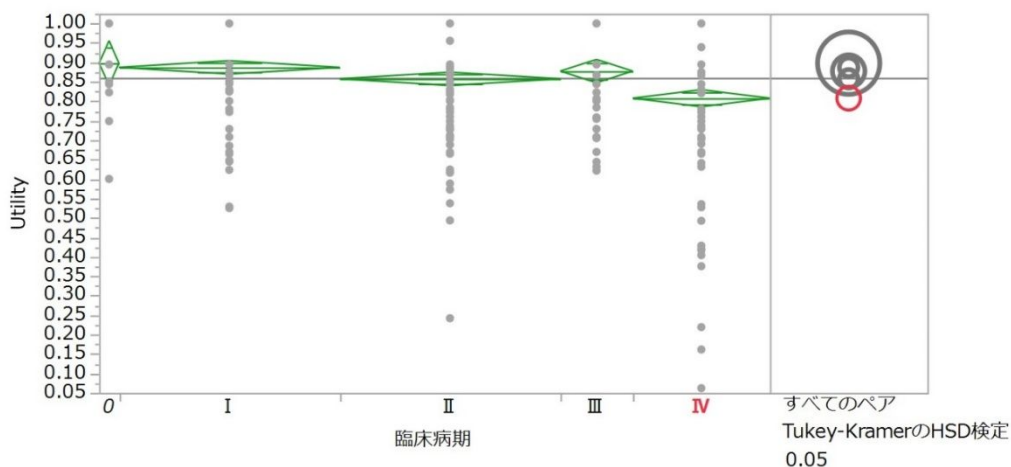
一般的に、乳癌は臨床病期が進むと QOL 値が低下することが予測される。しかし日本人コホートで検証した先行研究は存在しないため、データベースを用いて検証を行った。

本データベースより臨床病期と EQ-5D-5L による QOL 値を抽出し、以下の 2 段階の統計学的手法を用いて検証した。

一元配置分散分析による臨床病期と QOL 値 (Utility) の群間比較を行う。

分散分析で有意(病期により差がある)場合、事後解析として Tukey-Kramer の HSD (honesty significant difference test) 検定で水準毎の差を検定する。

(多重比較検定)



様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

病期	調査時点	平均	標準誤差
0	18	0.897905	0.02936
I	201	0.887116	0.00879
II	201	0.857623	0.00879
III	66	0.877464	0.01534
IV	125	0.807799	0.01114

【Tukey-Kramer検定の結果】

水準	- 水準	差	差の標準誤差	p値
0	IV	0.0901056	0.0314080	0.0345*
I	IV	0.0793168	0.0141912	<.0001*
III	IV	0.0696649	0.0189563	0.0024*
II	IV	0.0498236	0.0141912	0.0044*

本データベースを用いた検証では、stageIV (転移・再発乳癌) は stageI ~ IIIの原発乳癌と比較して QOL 値が低値であることが示された。

【転移再発乳癌患者の QOL 値予測数理モデルの Validation 研究】

わが国の医療分野にも費用対効果を加味した意思決定が導入された。しかし医療経済評価のアウトカム指標である質調整生存年 (QALY) を算出するための QOL 値の国内データは少なく、諸外国のデータを外挿することが多い。転移再発乳癌治療薬の費用効果分析を行う際の QOL 値データは少なく、本データベースで収集を行った。しかしあらゆる治療薬の QOL 値がすべて存在するとは限らないため、QOL 値予測モデルが存在する。英国において作成された転移乳癌患者の QOL 値予測モデルが日本人乳癌患者にも適応可能かを検証した。

方法は、転移再発乳癌患者の QOL 値予測は、Lloyd モデルを用いた。これは患者の年齢と治療効果、薬物療法による有害事象をパラメータとし、モデルに代入することで QOL 値を推計する。

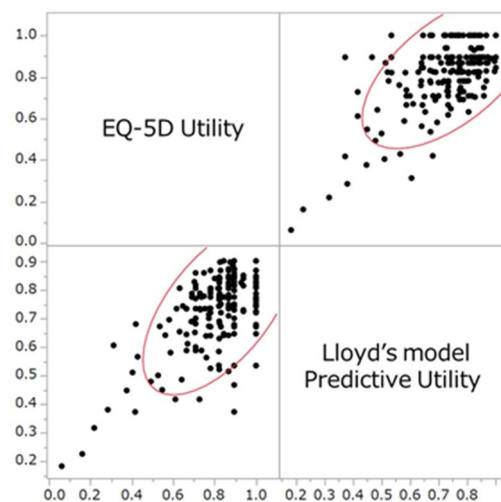
日本人の Validation Set は本学の日本人乳癌患者 QOL データベースから、転移再発乳癌患者を選択し、年齢、薬物療法の有害事象のデータを Lloyd モデルに適用して QOL 値を推計したものと、当該患者の EQ-5D-5L より算出した QOL 実測値の相関を検討した。

ピアソンの相関係数では 0.6007 であり、中等度の相関がみられた。

このことより英国で開発された Lloyd モデルは日本人にも適応できることが示された。

	EQ-5D	Lloyd's model
EQ-5D	<.0001	<.0001
Lloyd's model	<.0001	<.0001

Valables	vs. Valables	Correlation	Lower 95%	Upper 95%
Lloyd's model	EQ-5D	0.6007	0.5158	0.6740



	N	Mean	Standard deviation	minimum	maximum
EQ-5D	254	0.8224	0.1506	0.0621	1.0000
Lloyd's model	254	0.7390	0.1248	0.1842	0.9030

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. Tsuguo Iwatani, Shinichi Noto, Koichiro Tsugawa
An International comparative Study on EuroQol-5-Dimension
Questionnaire (EQ-5D) tariff scores between the UK and Japan
Japan Journal of Medicine. 2018;1(6):291-296 査読有

2. 岩谷胤生

日本人乳がん患者を対象とした willingness to pay の検証研究 (背景とデザイン)
腫瘍内科, 22(4): 450-458, 2018 査読有

〔学会発表〕(計 6 件)

【国内学会】

1. 岩谷胤生、井上永介、津川浩一郎

医療経済評価のための転移再発乳癌患者の QOL 値予測数理モデルは日本人患者に適応できるか? シンポジウム「乳癌診療におけるビッグデータの活用」第 26 回日本乳癌学会学術総会 2018 年 5 月 京都

2. 岩谷胤生、津川浩一郎

乳癌領域における医療経済評価のための real world での QOL 値の検証
シンポジウム「私たちが日本で行うべき乳癌研究 基礎から臨床まで」第 25 回日本乳癌学会学術総会 2017 年 7 月 福岡

【国際学会】

1. Tsuguo Iwatani, Koichiro Tsugawa

Can we Apply the Utility Prediction Mathematical Model (Lloyd's Model) for Recurrent Metastatic Breast Cancer to Japanese Patients?
21st Annual European Congress, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Barcelona, Spain, 10-14 November, 2018

2. Tsuguo Iwatani, Shinichi Noto, Koichiro Tsugawa

Correlation analysis between Health state values derived from EQ-5D-5L and EQ-VAS in Japanese breast cancer patients.
20th Annual European Congress, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Glasgow, Scotland, 4-8 November, 2017

3. Tsuguo Iwatani, Shinichi Noto, Koichiro Tsugawa

International comparison of EQ-5D tariff scores between the UK and Japan.
22nd International meeting, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Boston, USA, 20-24 May, 2017

4. Tsuguo Iwatani, Nick Freemantle, Koichiro Tsugawa

Japanese EQ-5D-3L health utility Values; are these fit for purpose?
23rd Annual Conference, International Society for Quality of Life Research, Copenhagen, Denmark, 19-22 October 2016

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1)研究分担者：なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：能登 真一

ローマ字氏名：Noto, Shinichi

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。