

## QOLを考慮した閾値分析に関する一提案

01207285 鳥取大学 \*佐藤毅 SATOW Takashi

01103205 鳥取大学 河合一 KAWAI Hajime

### 1. はじめに

臨床判断分析 (clinical decision analysis) は、オペレーションズリサーチとゲーム理論の応用として開発され、今日の医学判断学へと発展した。患者の症状、真の疾患、治療方法、治療の結果生じる転帰 (outcome) などに代表される医療要素を定量的に扱い、最終的に治療の主導権を握る者の利得が最大となる治療方針が決定される。最も身近な意思決定問題としては、治療を実施すべきかせざるべきか二者択一の判断がある。判断の根拠となる利得表現として多くの手法が提案されており、評点尺度法、基準的賭博、時間得失法 [1] などが代表的な手法として挙げられる。判断を下すためには転帰に対し利得をそれぞれ設定しなければならないが、文化、政治、宗教などの社会的、思想的背景が多様であり、医師、患者の立場の違いからも利得の設定は非常に難しいものとなる。この問題に対し、平成 13 年に経済産業省でまとめられた医療問題研究会最終報告書において、医療システムの基本的な方向として「患者による選択を通じた質と効率の確保」が謳われており、患者の意志を強く反映することが推奨された。本稿では、現代医療でその重要性が認知され積極的に流布されつつある QOL (Quality of Life) に着目し、QOL が臨床判断に及ぼす影響について閾値分析を例に考察を行う。

### 2. QOL : 生活の質

QOL は生活の質と訳され、患者の予後を対象とした患者本人の価値観に基づいた人間らしく生きる価値概念である。日本乳癌学界によりまとめられた「乳癌患者の QOL 評価研究のためのガイドライン」[2] によると、QOL の構成次元・要素としては 1. 身体面、2. 精神/心理面、3. 役割/機能面、4. 社会面、5. スピリチュアリティが挙げられている。QOL-ACD (Quality of Life Questionnaire for Cancer Patients Treated with Anticancer Drugs) (がん薬物療法における QOL 調査票) [3] が日本における最初の本格的がん患者用 QOL 尺度表としてガイドラインに取り上げられ、これを拡張し QOL-ACD-B[2] が構築されている。一つの設問例として、「着たい服が着られないなど、服装に不自由を感じましたか。」があり、「強く感じた」から「全く感じられなかった」まで 5 段階グラフ尺度法により解答するように設定されている。スピリチュアリティに関しては共通認識を得難いことが多いことからガイドラインの QOL から除かれている。このほかにも、信頼できる乳癌患者用 QOL 尺度 (調査票) として、EORTC QLQ-BR23、EORTC QLQ-C30、FACT-B、SF-36、WHO/QOL-26、HADS、POMS、STAI、GHQ、SDS

などがガイドラインで推奨されている。本稿では、前出の身体面、精神/心理面、役割/機能面、社会面を QOL を構成する主たる要素として取り扱うこととする。

### 3. 閾値分析

治療閾値と検査閾値について考える。患者は治療を受けるか受けないかの選択ができ、治療を行う場合には治療法 A もしくは治療法 B を選択出来る状況を考える。患者が真に疾患に罹患している確率を  $p$ 、治療法 A を受ける確率を  $q$  とする。上述の状況は、図 1 の治療判断決定樹により表現される。

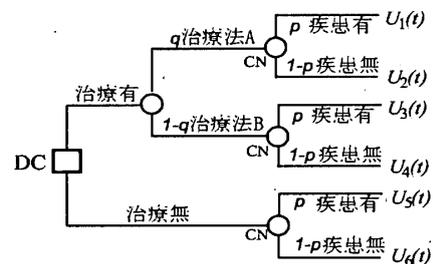


図 1: 治療判断決定樹

図 1 の  $U_j(t)$  ( $j = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ ) は効用値を表し、年齢  $t$  の患者が転帰  $j$  において受ける利益を意味する。治療閾値  $R_X(t)$  は、年齢  $t$  の患者が治療を受けるべきか否かを判断するための閾値であり、 $R_X(t) > p$  であれば患者は治療を受けないことが得策となり、 $R_X(t) < p$  ならば治療を受けるべきである。また、治療すべき場合において  $R_Y(t) < p$  であれば治療法 A を受けるべきであり、 $R_Y(t) > p$  ならば治療法 B を受けるべきである。 $R_X(t), R_Y(t)$  は以下に定式化される。

$$R_X(t) = \frac{U_6(t) - U_4(t) + [U_4(t) - U_2(t)]q}{\sum_{j=3,6} U_j(t) - \sum_{j=4,5} U_j(t) + \left[ \sum_{j=1,4} U_j(t) - \sum_{j=2,3} U_j(t) \right] q}, \quad (1)$$

$$R_Y(t) = \frac{U_4(t) - U_2(t)}{U_1(t) + U_4(t) - U_2(t) - U_3(t)}. \quad (2)$$

検査閾値は、検査結果により治療方針に変更が生じる検査前疾患確率の上下限を表す閾値である。検査結果が陽性の場合、陽性的中率 (PPV) が治療閾値を交差しない場合は検査の意味が無くなる。同様に、1 から陰性的中率 (NPV) を引いた値が治療閾値と交差しなければ検査は無意味なものとなる。このことから、治療の必要性が検査により変更されるか

否かは、PPV と NPV が  $R_X(t)$  と等しくなる点、つまり検査下限閾値 (LLT) と検査上限閾値 (UTT) の間に検査前疾患確率があるか否かで知ることが出来る。治療閾値を患者の年齢に依存させていることから、検査閾値も年齢を変数とする  $LLT(t)$ 、 $UTT(t)$  とし、次式で表す。

$$LLT(t) = \frac{R_X(t)(S_p - 1)}{R_X(t)(S_e + S_p - 1) - S_e}, \quad (3)$$

$$UTT(t) = \frac{R_X(t)S_p}{R_X(t)(S_e + S_p - 1) - S_e + 1}. \quad (4)$$

ここで、 $S_e$  は感度と呼ばれ疾患のある群で検査の結果が陽性に出る割合を表し、 $S_p$  は特異度と呼ばれ疾患の無い群において検査法の結果が陰性に出る割合を表している。[4] 検査閾値と治療閾値の関係を図 2 に表しておく。

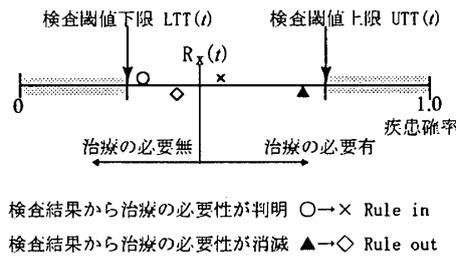


図 2: 検査・治療閾値の関係

#### 4. 効用値

患者が受ける利益を表現する効用値には、多くの表現方法が存在している。最近の流行では、QALYs (Quality Adjusted Life Years: 質で調整した生存年) とよばれる尺度が用いられ、医療経済効率の尺度としても広く用いられている。しかしながら、多くの問題点も指摘され改良の余地が多分に残されている。問題点の一つとして高齢者差別問題が存在している。これは、患者の疾患状態ごとに設定された効用値に期待余命期間をかけることにより QALYs が算出されるため、高齢者の QALYs は必然的に小さくなる。このことから単に期待余命期間に比例した尺度は、患者の生活の質を表現するには不適切な面があることを理解できる。しかしながら、期待余命期間長が患者にとって重要な意味を持つことも事実である。この問題を解消する一つの方法として、PHM を用いた効用関数の提案を行う。PHM (Proportional Hazard Model: 比例累積ハザードモデル) は、対象となる患者の年齢  $t$ 、リスク変数  $\mathbf{y}$ 、リスクに対する回帰係数  $\mathbf{w}$  の 3 つの要素から構成され、次式で定義される。

$$\lambda_j(t, \mathbf{y}) = \lambda(t)\psi_j(\mathbf{y}, \mathbf{w}). \quad (5)$$

$\lambda(t)$  は時間にのみ依存し、共変量が平均値をとったときの時刻  $t$  における患者の瞬間死亡率であり、 $\psi_j(\mathbf{y}, \mathbf{w})$  は時間に対し独立で、リスク要因を考慮するための転帰  $j$  における環境表現関数となっている。本稿においては、リスク変数は前述の QOL 構成要素である身体面 ( $y_1$ )、精神/心理面 ( $y_2$ )、役割/機能面 ( $y_3$ )、社会面 ( $y_4$ ) と 4 変数 ( $\mathbf{y} = (y_1, y_2, y_3, y_4)$ )

から構成し、転帰  $j$  における効用値  $U_j(t)$  を次式として定義する。

$$U_j(t) = \frac{\int_t^\infty x\Phi_j(x)dG(x)}{\int_t^\infty xdG(x)}. \quad (6)$$

ここで、

$$G(x) = 1 - \exp\{-\lambda(x)\}, \quad (7)$$

$$\Phi_j(x) = \frac{1 - G_j(x)}{1 - G(x)}, \quad (8)$$

$$G_j(x) = 1 - \exp\{-\lambda_j(x, \mathbf{y})\}. \quad (9)$$

関数  $\Phi_j(x)$  は、ある転帰  $j$  をむかえた患者と平均的の患者の残存寿命確率の比を表している。つまりは、 $\Phi_j(x)$  は年齢  $x$  において転帰  $j$  をむかえた患者の QOL を考慮した年齢  $x$  に対する重み付け係数である。

#### 5. 最後に

本稿では、QOL を考慮した閾値分析について述べた。患者の QOL を考慮した残存寿命分布を PHM を用いて表現し、平均的 QOL をもつ患者の残存寿命分布関数との比で重み付けをした期待余命期間と重み付けをしない期待余命期間の比を閾値分析に必要となる効用値として提案した。効用値や閾値分析などに見られる臨床判断は、患者の質的要素が介入することから一般化された評価手法の確立は非常に難しく、患者を取り巻く様々な環境を考慮して適宜実施される。しかしながら、治療方針決定の主導権が厳然として医療従事者側に委ねられている社会的背景や、病院の運営方針の違いによる医療サービスの格差などが、患者・医療従事者にとってより良い医療の障害となっている。客観的かつ患者の質的要素をも満足できる評価モデルの確立が、これらの諸問題を解決する糸口になると考えている。今後は、提案効用値関数の実用性について検証を行う必要がある。なお、この研究は文部科学省科学研究費若手研究 (B)15710115 によるものであることを付記しておく。

#### 参考文献

- [1] 縣俊彦 (編著), EBM 臨床医学研究の方法論, 中外医学社, 1998.
- [2] 乳癌に対する QOL 調査・解析のガイドライン作成に関する研究班, 乳癌に対する QOL 調査・解析のガイドライン作成小委員会 編, 乳癌患者の QOL 評価研究のためのガイドライン, 日本乳癌学界, 2002.
- [3] Kurihara M, Shimizu H, Tsuboi K, et al., "Development of quality of life questionnaire in Japan: Quality of life assessment of cancer patients receiving chemotherapy," *Psycho-Oncology*, **8**, (1999), 355-363.
- [4] 森實敏夫, 臨床医のための EBM アップグレード, 医学書院, 2002.