総 説

日耳鼻 113: 525-534, 2010

「他領域からのトピックス」

小林 国彦

QOL 調査票による臨床研究の手法—耳鼻科領域

埼玉医科大学呼吸器内科

QOL をエンドポイントとする臨床研究の要点は、「物差し」として標準性が証明された QOL 調査票を採用することと、適切な統計手法を選択することである。QOL 調査票は、基本的な要因（活動性尺度、身体性尺度、心理的尺度、社会性尺度など）からなる基本調査票（core questionnaire）と疾患特異的調査票（disease-specific module）により構成されている。統計手法では、患者の全身状態が不良となり QOL 調査票に回答できなくなる（informative censoring）か否かで採用する手法が異なる。具体的に耳鼻科領域の QOL 研究をまとめると、次の 2 パターンに要約できる：1）悪性疾患で用いられる QOL 調査票の基本調査票として、EORTC QLQ-C30, FACT-G, QOL-ACD, または、Care Notebook と、疾患特異的調査票として、EORTC QLQ-H & N35, FACT-H & N, PSS-HN, または、University of Washington head-and-neck QOL を採用する。そして、informative censoring が予想される研究では、確実に悪化したと判定する QOL レベル（definitive impairment of health-related QOL）を設定し、その QOL レベルまで悪化するまでの時間を Kaplan-Meier 法で評価し log-rank test で検定を行う。2）アレルギー性鼻炎の領域では、基本調査票として SF-36, 疾患特異的調査票として RQLQ や JRQLQ を用い、informative censoring が予想されないのので、repeated measurement ANOVA, linear mixed model, または、generalized estimation equation (GEE) を採用する。

キーワード：生活の質、質問票、臨床試験**Keywords：**quality of life (QOL), questionnaire, clinical study

はじめに

quality of life (QOL) を評価する方法は、①本人自身による方法、②医師や看護師など第三者による評価、③数値データの発信者により 3 者に分類される（表 1）。ここで注意しなくてはならないことは、たとえば、嘔吐の回数は医療者が観察できるが、吐き気は本人しか評価できず、医療者が評価するのは適切でない。そして、QOL は主観的なものであり、本人自身の判断が重視されている。米国 FDA は、一貫して QOL 調査票による評価を重視してきた。それは、根源的に治療評価は患者自身によって行われなくてはならない部分があることを認識しているためである。現在、QOL 評価は、臨床第Ⅲ相試験の secondary endpoint としてのその地位を確立

した。さらに、primary endpoint としても利用されている。本稿では、QOL 調査票による臨床研究の手法を概説するとともに耳鼻科領域の QOL 研究についても触れる。

QOL 研究の問題点

まず QOL 調査票を用いた研究での問題点を列挙する。主に response shift, clinically meaningful differences や欠測（data missing）などが挙げられる。response shift とは、何度も QOL 調査票に回答しているうちに回答パターンが異なってくることである。clinically meaningful differences とは、患者にとって意味のある経時的な QOL 得点の変化が何点であるかという問題である。

表1 QOLの評価者レベル

A. 客観的データ
・栄養指標（アルブミン、コリンエステラーゼ、体重）
・入院日数／外来日数
・Q-TWiST
B. 第三者による評定
・活動性指標（KPS, WHO PS, ECOG PS）
・副作用記載様式（WHO, ECOG, NCI-CTC）
C. 患者自身による評定
・QOL質問票（QLQ-C30, FACT-G, QOL-ACD, Care Notebook）
・心理学質問票（MAS, STAI, SDS）
・ペインスコア

表2 QOL研究の問題点—欠測

欠測（data missing）の3タイプ
1) missing completely at random (MCAR)
医師の配布忘れやたまたまの患者のつけ忘れなど
2) missing at random (MAR)
その回答時に調子が悪く答えられなかったが、後では回復し回答できるようになるものなど
3) missing not at random (MNAR)
終末期に患者の状態が悪くなり、QOL調査票に答えられなくなるなど

これらの問題については成書を参考とされたい¹⁾。そして、最も大きな問題は欠測（data missing）である。欠測は missing completely at random (MCAR), missing at random (MAR), および, missing not at random (MNAR) に分類される（表2）。この中で特に MNAR は、QOL 調査の解析時に大きな障害となる。たとえば、進行した頭頸部癌患者は状態が悪くなると QOL 調査票自体に答えられなくなる（informative censoring）。MNAR である informative censoring の問題点は、調査票に回答可能な状態の良い患者のデータのみが集められることになり、解析結果を結論とするには偏りを生じる危険性を伴うことである。

QOL 調査票による臨床研究の手法

1. プロトコールと QOL センター

欠測の問題を克服するために、QOL 調査票を患者に配布し回収するシステムは重要であり、臨床試験を行う

表3 QOL研究が適切な臨床試験

Selection of Phase III Protocols for QOL questionnaire
a) Protocols using adjuvant therapy for patients at risk of recurrence
b) Protocols in which the disease site is associated with an extremely poor prognosis
c) Protocols in which different treatment modalities are compared
d) Protocols in which treatments of different intensities and/or durations are compared
e) Protocols in which survival is expected to be equivalent, but quality of life is expected to show treatment-related differences

Moinpour CM, Feigl P, Metch B: Quality of life end points in cancer clinical trials. Review and recommendation. J Natl Cancer Inst 1989; 81: 485-495.

に当たり「QOL センター」の設置は必須である。医療者が調査票の回収に介在すると患者の評価にバイアスが入るため、その時々調査票を配布し回収するシステムを採用した場合、QOL センターに直接送付させるようにする。QOL センターが回収状況をチェックすることで MCAR を防ぎ、欠測が生じた場合、その理由を調査し欠測メカニズムを識別する機能を与えておく。また、プロトコールに、QOL 調査票を配布し回収する方法を綿密に記載し、QOL センターの機能を明示する必要がある。

2. QOL 研究が適切な臨床試験とサンプル・サイズ

QOL 調査票を用いることが最も適切な試験は比較第Ⅲ相試験である²⁾（表3）。サンプル・サイズは、QOL 評価を primary end point とする場合、QOL 調査で有意差が検出できるように設定されなくてはならない。その算出方法は確立したものはないが、肺癌領域で発表された Elderly Lung Cancer Virorelbine Italian Study (ELVIS) や EuroQol 5D の文献が参考になる³⁾⁴⁾⁵⁾。一方、生存期間を primary end point とし、QOL 評価を secondary end point とする比較第Ⅲ相試験では、必要症例数は通常のように生存期間の差を検出するように設定される。これは、QOL 調査票の群間の得点差の方が生存期間の差より感度が良いことが知られており、QOL 調査の追加のために統計手法を変更する必要はない。また、QOL 研究では、生存期間の評価との関連が重要である。生存期間が対照群と同等以上で QOL が良好な場合その治療群がよいと結論できるが、QOL が良好であるが生存期間が短い場合、明確な結論を出せない。

表4 QOL 質問票の検定—コンセプト

Cross-cultural validation (文化差を超えた妥当性)

1. Functional equivalence (adequacy of translation)
翻訳の適切さ
2. Scale equivalence (comparability of response scales)
回答スケールの適切さ
3. Operational equivalence (standardization of psychometric testing procedures)
計量心理学的解析による標準性の確立 (下表の内容を証明する)

信頼性と妥当性

- 1) Content validity 「内容的妥当性」
質問している項目 (item) の内容が適切であるかどうかを検討する。内容が万人に理解できるか、また、回答がしやすいかなどを面接法などにより検討するのが一般的。
- 2) Reliability 「信頼性」
同じ質問を2回やって回答が同じか否かをみるテスト再テスト信頼性 (test-retest reliability) がその代表である。また、3)とも関連するが、内的一致妥当性 (internal consistency) を見るためにクロンバッハ係数が算出される。
- 3) Convergent validity & Discriminant validity 「収束妥当性」と「輻輳妥当性」
尺度とそれに含まれる複数の項目の関係が適切であるかどうかをみるものである。例えば、社会科の試験問題に算数の設問が紛れていると、収束・輻輳妥当性は悪くなる。
- 4) Criterion related validity or Construct validity 「基準関連妥当性」または「構成概念妥当性」
基準関連妥当性は、すでに標準となる測定法により得られた結果と新しい測定法での結果が一致しているかどうかを見るものである。臨床的妥当性 (clinical validity) は、基準関連妥当性の概念に含まれる。たとえば、入院患者より外来患者で QOL 得点が良好であることや、QOL 調査票の得点変化が KPS の変化と連動することの証明が臨床的妥当性を示すことになる。標準的な測定法がない場合、構成概念妥当性を示す必要がある。これは、尺度—尺度相関や因子分析により QOL 質問票の構造をみるものである。

4. Metric equivalence (transferability of scoring results from one culture to another)
得られた得点の文化間での変換

3. QOL 調査票

1980年代に入り、信頼性 (reliability) と妥当性 (validity) を証明する方法論の導入により、QOL 調査票が「ものさし」として標準性を有することが示せるようになった (表4, 5)⁶⁾。すなわち、人間の幸福に関わる QOL の測定が可能となった。現在、欧州で開発された European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30⁷⁾ や米国の Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-General (FACT-G)⁸⁾ が国際的にも頻用されている QOL 調査票である。

国内における QOL 研究もやや遅れて1980年代後半に始まった。欧米で開発された QOL 調査票の国内導入と日本独自の QOL 調査票の開発という2つの流れがあった。前者に EORTC QLQ-C30 日本語版⁹⁾ や FACT-G 日本語版¹⁰⁾ があり、後者に QOL Questionnaire for Cancer Patients Treated with Anticancer Drugs (QOL-ACD, 栗

原班調査票)¹¹⁾¹²⁾ がある (表6 A)。これらの開発を通じて、文化差を超えた妥当性 (cross cultural-validation) の証明の重要性が認識された (表4, 5)¹³⁾。これは言語の違いや文化差を越えてその調査票が国内でも海外と同様に QOL を測定できるか否かをみるものである。

欧米では QOL を構成する因子は、身体的 (physical well-being)、心理的 (mental well-being)、社会的 (social well-being) および活動的側面 (functional well-being) の尺度 (scale) であるとされた。cross cultural-validation の検討の結果、国内でもこれらの尺度が抽出され、QOL のコアの部分では日本と欧米は共通であることが示された⁹⁾¹²⁾。QOL 調査票は、上記の主要な4つの尺度から構成される調査票 (core questionnaire) と、疾患特異的調査票 (disease-specific module) または治療特異的調査票 (treatment-specific module) により構成されている。

表 5 QOL 質問票の検定—実際の証明法 (英文誌投稿時に必要な解析)

1. Functional equivalence (adequacy of translation)

翻訳方法 (Forward/Backward Translation) 一例: FACT の場合

- ① Independent forward translation by each of two native language-speakers residing in USA and Japan, 日本と米国に住居する日本語を母国語とする 2 人が別々に英語原版を日本語訳する.
- ② Reconciliation of forward translations by another native language-speaker not involved in forward translation process, ステップ 1 に含まれない別の日本語を母国語とするものが 1 の英訳を調整する.
- ③ Back translation of reconciled version by native English speaker and comparing to source document, 英語を母国語とし日本語を話せるものが 2 の英訳を日本語に逆翻訳し英語原版と比較する.
- ④ Review of revised language versions based on reconciliation of discrepancies among source document, Step 2 forward translation and Step 3 back translation, by 3-4 bilingual health professionals, 3-4 人のバイリンガルの語学専門家により, 原版, 2 の英訳, 3 の和訳の違いの調整にもとづきレビューする.
- ⑤ Spelling and grammatical verification, 綴りと文法の誤りを訂正する.

2. Scale equivalence (comparability of response scales)

Yes or No response, Likert scale や (modified) linear analog scale などの標準的な回答選択肢を用いている場合, 回答スケールの適切さを示す必要はない.

3. Operational equivalence (standardization of psychometric testing procedures)

記述統計

欠側の頻度

平均値と標準偏差

収束妥当性と輻輳妥当性

収束妥当性 (convergent validity): Factor analysis

輻輳妥当性 (discriminant validity): Multi-trait scaling analysis

信頼性

テスト再テスト信頼性 (test-retest reliability): ピアソン相関係数

内的一致妥当性 (internal consistency): クロンバッハ係数

妥当性

構成概念妥当性 (inter-scale correlation): ピアソン相関係数

臨床的妥当性 (clinical validity)

グループの判別 (Known-group comparison): t 検定

経時的妥当性 (longitudinal validity): Repeated Measurement ANOVA

4. Metric equivalence (transferability of scoring results from one culture to another)

3. の解析を行って欧米での解析結果と比較するが, 得られた得点の文化間での変換の方法は確定していない (= 示す必要がない).

耳鼻科悪性領域で使用可能な疾患特異的調査票に (表 6 A), the EORTC head and neck cancer quality of life questionnaire module (QLQ-H & N35)¹⁴⁾, the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale (FACT-H & N)¹⁵⁾ があり, また, the Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients (PSS-

HN)¹⁶⁾, および, University of Washington head-and-neck QOL¹⁷⁾ が臨床試験に用いられ PubMed 掲載誌に報告されている. そして, QLQ-H & N35 と FACT-H & N は, 日本語版がすでに存在する¹⁸⁾¹⁹⁾.

一方, アレルギー性鼻炎の領域では, 前述の EORTC QLQ-C30 と QOL-ACD の関係と同様に, 海外

表 6 A QOL 調査票—がん

	信頼性と妥当性	Cross-cultural validation
がん患者を対象とした core questionnaire		
EORTC QLQ-C30 日本語版 ^{*1}	○	○
FACT-G 日本語版 ^{*2}	○	○
QOL-ACD ^{*3}	○	—
Care Notebook ^{*4}	○	○
耳鼻科領域がん疾患特異モジュール		
EORTC QLQ-H&N35 日本語版 ^{*5}	○	○
FACT-H&N 日本語版 ^{*6}	△?	△?
PSS-HN 日本語版 ^{*7}		

*1 European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30

*2 Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-General

*3 厚生省「がん薬物療法の合理的な評価に関する研究」(栗原) 班の The QOL Questionnaire for Cancer Patients Treated with Anticancer Drugs

*4 厚生省「がん患者の緩和ケアに関する研究」(武田) 班「ケアノート」

*5 the EORTC head and neck cancer quality of life questionnaire module

*6 the Functional Assessment of Cancer Therapy—Head and Neck Scale

*7 the Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients

使用する際、使用許可を得る必要があるものがある。著者の知る限り、QLQ-C30 など EORTC の調査票については、http://groups.eortc.be/qol/questionnaires_downloads.htm で申請を行う。申請者が企業でなく研究者である場合、使用料は不要。FACT 調査票では、<http://www.facit.org/> にて使用許可が得られる。申請者が企業でなく研究者である場合、使用料は無料。QOL-ACD と Care Notebook は、自由に使用できる。後者の調査票は、<http://homepage3.nifty.com/care-notebook/> より入手できる。

表 6 B QOL 調査票—耳鼻科良性疾患

	信頼性と妥当性	Cross-cultural validation
core questionnaire として使用できる健康関連調査票		
SF36 日本語版 ^{*1}	○	○
耳鼻科領域がん疾患特異モジュール		
RQLQJ 日本語版 ^{*2}	○	○
JRQLQ 日本語版 ^{*3}	○	

*1 the Short Form 36 survey (SF-36)

*2 the Rhino-conjunctivitis Quality of Life Questionnaire

*3 Japanese QOL questionnaire

使用する際、使用許可を得る必要があるものがある (各文献などを参照)。

の the Rhino conjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)²⁰⁾ の国内導入²¹⁾ と日本オリジナルの Japanese QOL questionnaire (JRQLQ)²²⁾ の開発が行われた。他に <http://www.proqolid.org/> を閲覧すると、耳鼻科の良性領域で使用可能な QOL 調査票に表 7 のものが登録されている。この中で the Rhino-conjunctivitis Quality of Life

Questionnaire 日本語版 (RQLQJ)²²⁾ と、core questionnaire として使用できる the Short Form 36 survey (SF-36) 日本語版の妥当性は検討済みである¹⁾²³⁾ (表 6 B)。

強調したいことは、信頼性と妥当性を含め、cross cultural-validation が証明され「ものさし」として標準性がある QOL 調査票のみが臨床試験の使用に耐えうる

表 7 QOL 調査票—耳鼻科良性疾患の登録一覧

Disease (s)	Abbrev.	Full name	Author (s)
Conjunctivitis	AdolRQLQ	Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire	Juniper Elizabeth, MCSP, Msc
	MiniRQLQ	Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire	Juniper Elizabeth, MCSP, Msc
	PRQLQ	Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire	Juniper Elizabeth, MCSP, Msc
	RQLQ	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire	Juniper Elizabeth, MCSP, Msc
Hearing disorders	GHABP	Glasgow Hearing Aid Benefit Profile	Gatehouse Stuart
Nasopharyngitis	PAR-ENT-QoL	Parents Questionnaire : The effects of Rhinopharyngitis and/or otitis of the child upon family life	Mapi Values—France Pierre Fabre Medicament
Otitis	PAR-ENT-QoL	Parents Questionnaire : The effects of Rhinopharyngitis and/or otitis of the child upon family life	Mapi Values—France Pierre Fabre Medicament
Rhinitis	AdolRQLQ	Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire	Juniper Elizabeth, MCSP, Msc
	MiniRQLQ	Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire	Juniper Elizabeth, MCSP, Msc
	PAR-ENT-QoL	Parents Questionnaire : The effects of Rhinopharyngitis and/or otitis of the child upon family life	Mapi Values—France Pierre Fabre Medicament
	PRQLQ	Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire	Juniper Elizabeth, MCSP, Msc
	RhinQLQ	Rhinitis Quality of Life Questionnaire	Juniper Elizabeth, MCSP, Msc
	RQLQ	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire	Juniper Elizabeth, MCSP, Msc
	RSDI	Rhinosinusitis Disability Index	Benninger Michael S, MD
	RSUI	Rhinitis Symptom Utility Index	Revicki Dennis A
Sinusitis	RSDI	Rhinosinusitis Disability Index	Benninger Michael S, MD
Vertigo/dizziness	DHI	Dizziness Handicap Inventory	Jacobson Gary
	UCLA-DQ	UCLA Dizziness Questionnaire	Honrubia Vincente
	VHQ	Vertigo Handicap Questionnaire	Yardley Lucy, BSc, PhD
	VSS	Vertigo Symptom Scale	Yardley Lucy, BSc, PhD
Voice disorders	VHI	Voice Handicap Index	Benninger Michael S, MD Jacobson Barbara H, PhD

表 8 QOL 調査の統計解析法

1. 繰り返し測定分散分析 (Repeated Measurement ANOVA)²³⁾

測定データの変動を次の 2 種類の変動 (被験者間変動と被験者内変動) に分離して, 各要因 (群, 時点, 群と時点の交互作用) の効果を評価する手法である.

- 1) 被験者間変動……全測定期間を通して平均的な QOL スコアの大きさが群によってどの程度異なるかを示す「群間差 (群の効果)」により評価する.
- 2) 被験者内変動……時点間での QOL スコアの変動を示す「時点間差 (時点の効果)」と, QOL スコアのプロファイルが群によってどの程度異なるかを示す「群間の推移パターンの差 (群と時点の交互作用)」を評価する.

但し, 被験者内の QOL データには時点間に相関があるため, 検定の際には自由度を調整する必要がある. その調整方法として, Greenhouse-Geisser の方法と Huynh-Feldt の方法がよく利用されている. この手法はこれまで広く用いられているが, 時点間の相関構造を柔軟に記述することができず, また QOL データに欠損値が含まれる場合には, その対象者自体を解析から除くことになる.

2. 線形混合モデル (Linear Mixed Model)²⁴⁾

同一被験者内の QOL データの相関を考慮に入れた解析を行うために, 1. のモデルを含む一般の線形モデル (Linear Model) を拡張した手法である. 固定効果 (Fixed Effect) と変量効果 (Random Effect) を両方含むため混合モデル (Mixed Model) と呼ばれる. QOL データを例にとると, その研究で設定された群および時点は固定効果, 被験者は母集団からのランダムサンプルと想定できるため変量効果である.

このモデルでは被験者内の QOL データの経時相関構造について, 1. を含む様々な構造を仮定することができる. 成分対称 (Compound Symmetry) や一次自己回帰などがよく仮定される. QOL に対する平均モデルのみが正しければ, たとえ相関構造を誤特定したとしても, ロバスト分散を用いた推測を行う限り, 妥当な群比較を行える.

欠損値がある場合にも存在するデータのすべてを利用できる柔軟な手法であるが, 欠損値の発生がランダムであるという仮定を確認する必要がある, ランダムでないと考えられる場合は適切な欠損値の補完 (Imputation) などを考慮した方がよい.

3. 一般化推定方程式 (Generalized Estimation Equations)²⁵⁾

2. のモデルと同様に, 同一被験者間での相関を考慮するために, 一般の線形モデルを拡張した手法である. その拡張は反応変数が連続変数しか扱えない 1. および 2. のモデルに対し, この手法では QOL データによく見られる二値 (あり, なし) や順序カテゴリカルな反応変数を扱えることである.

欠損値がある場合については, 基本的には 2. のモデルと同様に, ランダム欠損 (MCAR) である必要がある.

(手良向 聡氏による)

ものであるということである. 良性呼吸器疾患の領域で, ある QOL 調査票を国内導入した際にこの検討が十分に行われずにその日本語版が公表され, 複数の臨床研究で用いられ報告された. 後に標準性を証明された正式な日本語版が開発されたが, 前出の日本語版と異なるものとなり, 既報の臨床試験の成果が露と消えたことがある. QOL 調査票を開発する研究者はその重責を認識すべきである.

4. QOL 調査票のタイプと配布時期

QOL 調査票には, 複数の調査票を綴じたノート型のものと, その時々調査票を配布し回収するタイプに大別される. 前者は定期的な QOL 調査に向いており, 配布・回収の手間が少ないことから医師主導の臨床研究で

使用しやすい. 一方, 逐次配布し回収する方法は, 労力が必要であり治験など clinical research coordinator (CRC) の協力がある場合に用いられる.

いずれのタイプでも, QOL 調査票を配布する時期では治療前は必須である. 回収する際, 医療者が介在する影響を除くために, 少なくとも逐次配布回収法では, QOL センターへの郵送など工夫すべきである. ノート型では, 毎週同じ曜日や毎月同じ日など可能な限り調査し続ける. 一方, 進行癌患者を対象とする QOL 調査で逐次配布回収法を選択した場合, informative censoring を考慮して, 癌化学療法等の副作用をみるために治療後 1-2 週間, および, 治療効果を観察するために 3, 6 カ月と調査するが, 期待される生存中央値までとしたほ

Ajani JA, et al. 2007³¹⁾ を改変

図1 Informative censoring が起こる QOL 調査の解析例
得点が5%悪化するまでの時間 (Kaplan-Meier 曲線)

うがよい。

5. 採点法

採点は、個々の QOL 質問票で規定されていることが多い。それに従うことになるが、原則として、QOL 質問票評価は、QOL 調査票の総合点でなく各尺度得点によって解析が行われるべきである。総合的な QOL は、EORTC QLQ-C30 の 2 質問からなる global health and QOL scale⁷⁾⁹⁾ や QOL-ACD¹¹⁾¹²⁾ で採用されている Face Scale で評価されるべきである。これは各尺度の、総 QOL に対する重み付けが一定でなく異なるはずであり、各尺度の単純加算点に妥当性がないからである。一方、EuroQol 5D は、多尺度の採点結果を 1 つの軸に、完全な健康を 1.0 とし死亡を 0.0 と仮定した場合の数値で表現しており、総 QOL を測定していることになる⁵⁾。ただし、EuroQol 5D は、QALY (Quality-Adjusted Life-Year) を推定するツールであり医療経済の分野で使用されている。経済的な優劣を見ない医師主導の臨床試験では、きめ細かさがなく不向きな場合がある。

6. QOL 調査の統計解析法

統計解析法として、経時的なデータの変化を取り扱う repeated measurement ANOVA²⁴⁾、linear mixed model²⁵⁾、および、generalized estimation equation (GEE)²⁶⁾ が有用である (表 8)。ただし、これらは、欠測メカニズムとして MCAR を前提としている。アレルギー性鼻炎など予後良好で informative censoring が生じにくい疾患で

は、これらの手法を選択する。

しかし、進行した頭頸部領域の悪性疾患では、informative censoring による MNAR が生じうる。これに対して、データの補完 (imputation) を検討した時代があったが、現在では補完を行わない解析方法で有意差を検出することが望まれている。また、多くのアプローチが研究されている。欠測メカニズムを特定せずに欠測時期で層別し欠測メカニズムをモデル化する、補完を行わない pattern-mixture model が紹介された²⁷⁾²⁸⁾ が、続報が少ない。近年、確実に悪化したと判定する QOL レベル (definitive impairment of health-related QOL) を設定し、その QOL レベルまで悪化するまでの時間を Kaplan-Meier 法で評価し、log-rank test で検定を行う報告が増えている²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾ (図 1)。多くの研究で確実に悪化したと判定する QOL レベルは、尺度得点で 14% (1/7) ~ 5% (1/20) に設定されている。この手法では informative censoring の影響を受けにくく、また、あるレベル以上の QOL をできるだけ長期間維持することが研究の評価目的となり、臨床的にも解釈しやすい。現時点で最も有望な手法であろう。

おわりに

臨床研究目的以外の QOL 質問票の使用では、日常診療で患者 QOL の調査結果を直接的に患者診療に役立てることにより、患者 QOL 自体の向上につながるこ

明らかにされている³²⁾。喘息手帳のように実地診療に利用されてよいツールと考えられる。一方、PS 2 までの患者が QOL 調査票に回答可能であるが、PS が不良な患者は回答できない。緩和治療領域での使用を目的として、PS 3 まで回答できるように Care Notebook³³⁾ (表 6 A) や EORTC QLQ-C30 の短縮版である EORTC QLQ-C15-PAL³⁴⁾ が開発され臨床使用されている。さらに、ノート型の Care Notebook は、進行肺がん患者を対象とした第Ⅲ相試験の長期の QOL 調査に用いられ、臨床研究にも耐えうるものであることが明らかになりつつある。

参考文献

- 1) ピーター・M・フェイヤーズ, デビッド・マッキン: QOL 評価学 測定, 解析, 解釈のすべて. 福原俊一, 数馬恵子監訳, 中山書店; 2005.
- 2) Moinpour CM, Feigl P, Metch B: Quality of life end points in cancer clinical trials. Review and recommendation. J Natl Cancer Inst 1989; 81: 485-495.
- 3) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group: Effect of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 66-72.
- 4) Roset M, Badia X, Mayo NE: Sample size calculations in studies using the EuroQol 5D. Qual Life Res 1999; 8: 539-549.
- 5) The EuroQol Group [No authors listed]: EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990; 16: 199-208.
- 6) Spitzer WO: Quality of life and functional status as target variables for research. Quality of Life and Health, concepts, methods applications. In Guggenmoos-Holzmann I, et al ed. Blackwell Wissenschafts-Verlag; 1995: pp 59-67.
- 7) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 365-376.
- 8) Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al: The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993; 11: 570-579.
- 9) Kobayashi K, Takeda F, Teramukai S, et al: A cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) for Japanese with lung cancer. Eur J Cancer 1998; 34: 810-815.
- 10) Fumimoto H, Kobayashi K, Chang CH, et al: Cross-cultural validation of an international questionnaire, the general measure of the functional assessment of cancer therapy scale (FACT-G), for Japanese. Qual Life Res 2001; 10: 701-709.
- 11) 江口研二, 栗原 稔, 下妻晃二郎, 他: がん薬物療法における QOL 調査票. 日本癌治療学会雑誌 1993; 28: 1140-1144.
- 12) Kurihara M, Shimizu H, Tsuboi K, et al: The development of quality of life questionnaire in Japan: Quality of life assessment of patients receiving chemotherapy. Psycho-Oncology 1999; 8: 355-363.
- 13) Hui C, Triandis HC: Measurement in cross-cultural psychology: a review and comparison of strategies. Cross Cultural Psychol 1985; 16: 131-152.
- 14) Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, et al: A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H & N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer 2000; 36: 1796-1807.
- 15) List MA, D'Antonio LL, Cella DF, et al: The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy—Head and Neck Scale. A study of utility and validity. Cancer 1996; 77: 2294-2301.
- 16) List MA, Ritter-Sterr CA, Baker TM, et al: Longitudinal assessment of quality of life in laryngeal cancer patients. Head Neck 1996; 18: 1-10.
- 17) Hassan SJ, Weymuller EA Jr: Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. Head Neck 1993; 15: 485-496.
- 18) Toth G, Sakaguchi T, Mikami Y, et al: A pilot study of the translation, cultural adaptation and validation of the EORTC head and neck cancer quality of life questionnaire module (QLQ-H & N35) for use in Japan. Auris Nasus Larynx 2005; 32: 175-183.
- 19) Mochizuki Y, Matsushima E, Omura K: Perioperative assessment of psychological state and quality of life of head and neck cancer patients undergoing surgery. Int J Oral Maxillofac Surg 2009; 38: 151-159.
- 20) Juniper EF: Rhinitis management: the patient's perspective. Clin Exp Allergy 1998; 28 Suppl 6: 34-38.
- 21) Ishikawa T, Soh N: Evaluation of quality of life (QOL) and efficacy of drug therapy on nasal symptoms and QOL disturbances in the patients with Japanese Cedar Pollinosis during the season of 2003 in Kyushu and Oki-

- nawa districts. *Arerugi* 2004; 53: 1131-1143 (In Japanese).
- 22) Okuda M, Ohkubo K, Goto M, et al: Comparative study of two Japanese rhinoconjunctivitis quality-of-life questionnaires. *Acta Otolaryngol* 2005; 125: 736-744.
 - 23) Ware JE Jr, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36); conceptual frame work and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.
 - 24) 宮原英夫, 丹後俊郎 編: 第10章経時的繰返し測定データの解析. *医学統計学ハンドブック*. 朝倉書店; 1995: 245-261頁.
 - 25) 竹内正弘, Hung HMJ, Ware JH, 他: 経時観察データの統計解析法. *薬理と治療* 1996; 24: 1955-1969.
 - 26) 松山 裕, 林 邦彦, 佐藤俊哉, 他: Generalized Estimating Equations の理論と応用. *薬理と治療* 1996; 24: 2531-2541.
 - 27) Fairclough DL, Peterson HF, Cella D, et al: Comparison of several model-based methods for analysing incomplete quality of life data in cancer clinical trials. *Stat Med* 1998; 17: 781-796.
 - 28) Ranson M, Davidson N, Nicolson M, et al: Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1074-1080.
 - 29) Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al: Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005; 16: 602-610.
 - 30) A Bezjak, F Shepherd, D Tu, G, et al: Symptom response in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with Erlotinib: Quality of Life analysis of the NCIC CTG BR. 21 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24: #7018.
 - 31) Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al: V-325 Study Group: Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3210-3216.
 - 32) Velikova G, Booth L, Smith AB, et al: Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 714-724.
 - 33) Kobayashi K, Green J, Shimonagayoshi M, et al: Validation of the Care Notebook for measuring physical, mental and "life well-being" of patients with cancer. *Qual Life Res* 2005; 14: 1035-1043.
 - 34) Groenvold M, Petersen MA, Aaronson NK, et al: EORTC Quality of Life Group: The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: a shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. *Eur J Cancer* 2006; 42: 55-64.
-
- 執筆に際し、日本医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科の大久保公裕先生、中溝宗永先生のご支援を得ました。深謝いたします。
-
- 連絡先 〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1
 埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科 小林国彦