

●原 著

化学療法を施行したIV期非小細胞肺癌における Quality of Life

西山 理¹⁾ 谷口 博之¹⁾ 近藤 康博¹⁾ 木村 智樹¹⁾ 加藤 景介¹⁾
野間 聖¹⁾ 岩木 舞¹⁾ 麻生 裕紀¹⁾ 阪本 考司¹⁾ 清水 淳市²⁾

要旨：近年，切除不能の進行非小細胞肺癌症例に対する治療の目的として quality of Life (QOL) の改善または維持が重要視されてきているが，まだ実地臨床で評価されることは少ない．我々は以前より実地臨床において QOL を評価してきたが，過去に化学療法を施行したIV期非小細胞肺癌43例の治療前のQOLをretrospectiveに解析した．調査票はEORTCのQLQ-C30を用いた．その結果，治療前のQOLの障害は比較的軽度であったが，Global health statusにおいては中等度の障害を認めた．また，治療反応性，予後に対して，QOLスコアのうちCognitive functioningが最も有意な予測因子であった．実地臨床におけるQOL評価は有用である可能性があり，特にCognitive functioningは重要である事が示唆された．

キーワード：非小細胞肺癌，化学療法，Quality of life

Non-small cell lung cancer, Chemotherapy, Quality of life

緒 言

切除不能の進行非小細胞肺癌症例に対する治療の目的として，予後の延長だけではなく quality of Life (QOL) の改善または維持が重要視されてきている．近年は積極的な化学療法が進行非小細胞肺癌症例の予後を改善するのみならず，QOLの改善をももたらすことが臨床試験においても示されるようになった^{1)~4)}．わが国における第3相臨床試験においてもQOL評価が取り入れられる傾向にはあるが，実際の実地臨床においてQOLが評価されることはまだ非常に少ないと考えられる．

予後を予測する因子としてもQOL評価の重要性は増してきている．肺癌患者においては多くの予後因子が報告されているが，近年QOLも有意な予後因子になりうるという報告がある^{5)~7)}．第3相比較試験などで評価されたQOLが解析され，登録時のQOLが予後の予測因子のひとつとなりえる可能性が示唆される．しかし，臨床試験においては，その登録時における患者選択により状態の良好な患者や合併症のない患者が対象となる．かなり限られた患者のみを対象とした結果となるのは避けられないバイアスであるが，また臨床試験では必要なことでもある．しかし，このことは常に念頭に置かなければならない事実であり，したがって一般臨床におけるコ

ホート研究もまた重要な意味を持つ．そこで今回我々は実地臨床において化学療法を施行したIV期非小細胞肺癌患者のQOLを評価するとともに，化学療法に対する効果および予後の予測因子としての役割について検討した．

対象と方法

平成11年11月から平成15年2月の間に，当院にて診断し化学療法を開始したIV期非小細胞肺癌患者43名を対象に，化学療法開始前日または化学療法当日施行前に調査したQOLを解析した．患者はすべて，非小細胞肺癌に対して未治療であり，またInformed Consentを受けていた．QOL評価は，化学療法を施行する肺癌患者を対象に我々が実地臨床で行ってきたものを，retrospectiveに検討した．

QOL調査票はThe European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)のQLQ-C30 (version 2.0)を用いた．QLQ-C30は30の項目からなる質問票で，世界的に用いられており，また反応性も確認され validation が行われている質問票である⁸⁾．本研究では，QLQ-C30の日本語版を使用した⁹⁾が，日本語版に関してもすでに信頼性，妥当性が示されている⁹⁾．質問票は患者自身によって記入するもので，約10分以内で回答可能である．30の項目は再分配され，global health status, 5つのfunction (physiological, role, emotional, cognitive, social), 8つのsymptom (fatigue, nausea and vomit, pain, dyspnoea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea), およびfinancial difficulties

〒489-8642 愛知県瀬戸市西追分町160

¹⁾公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

²⁾愛知県がんセンター中央病院呼吸器内科

(受付日平成17年9月6日)

Table 1 Baseline patient characteristics

Male/Female	35/8
Age, yr	64 (40 — 79)
Cell types, no.	
adenocarcinoma	37
squamous cell carcinoma	6
Performance status	
0:	14
1:	21
2:	8
Metastases site, no.	
one site:	37
two sites:	6

Mean ± S.D.

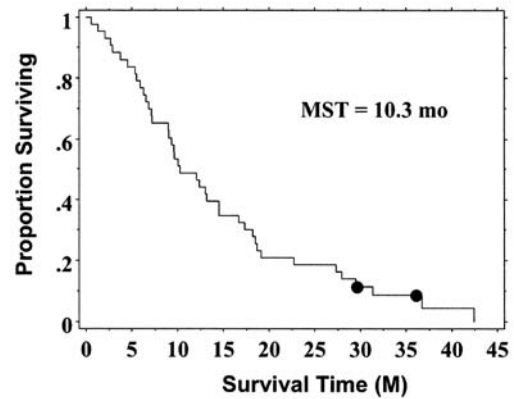
Table 2 Baseline score of quality of life scale

	Mean score	Range
Global health status	57.2 ± 18.8	25.0 — 100
Functioning scores		
Physiological functioning	87.0 ± 9.4	66.7 — 100
Role functioning	88.3 ± 13.2	66.7 — 100
Emotional functioning	75.0 ± 24.1	16.7 — 100
Cognitive functioning	80.1 ± 19.1	33.3 — 100
Social functioning	72.0 ± 30.1	0 — 100
Symptom scores		
Fatigue	31.9 ± 23.1	0 — 77.8
Nausea and vomit	6.9 ± 13.9	0 — 66.7
Pain	19.5 ± 22.0	0 — 66.7
Dyspnoea	20.3 ± 25.7	0 — 100
Insomnia	29.9 ± 27.4	0 — 100
Appetite loss	19.5 ± 26.9	0 — 66.7
Constipation	21.1 ± 26.2	0 — 100
Diarrhea	9.4 ± 17.0	0 — 66.7
Financial difficulties	17.1 ± 26.0	0 — 100

Mean ± S.D.

の計 15 項目の点数で表される。global health status と function の項目は点数が高いほど優れた QOL を示し、symptom と financial difficulties は点数が高いほどその symptom や financial difficulties が大きい (QOL の障害が大きい) ことを示す。QLQ-C30 はすべての癌患者に使用可能である。肺癌患者用の QLQ-LC13 と組み合わせ用いられることもあるが、QLQ-LC13 は肺癌に特徴的な症状や治療の副作用における症状を評価する質問票であり、また QLQ-C30 と重複した症状も含まれているため、今回の QOL の検討では用いなかった。

実地臨床として化学療法が行われた症例および臨床試験として化学療法が行われた症例すべてが検討に含まれた。化学療法は原則としてプラチナ製剤と新規抗癌剤の

**Fig. 1** Overall survival. The median survival time (MST) was 10.3 months.**Table 3** Prognostic factors for response to treatment in first-line chemotherapy

Univariate analysis for baseline quality of life scores

	HR	95% C.I.	p value
Global health status	0.992	0.954 — 1.031	0.68
Functioning scores			
Physiological functioning	1.070	0.984 — 1.164	0.11
Role functioning	1.037	0.977 — 1.102	0.23
Emotional functioning	1.020	0.987 — 1.054	0.24
Cognitive functioning	1.068	1.011 — 1.129	0.02
Social functioning	0.988	0.966 — 1.010	0.27
Symptom scores			
Fatigue	0.981	0.950 — 1.014	0.26
Nausea and vomit	0.953	0.879 — 1.034	0.25
Pain	0.970	0.934 — 1.009	0.13
Dyspnoea	0.984	0.954 — 1.015	0.30
Insomnia	0.995	0.969 — 1.021	0.70
Appetite loss	0.994	0.968 — 1.021	0.66
Constipation	0.937	0.879 — 0.999	0.04
Diarrhea	1.017	0.977 — 1.059	0.40
Financial difficulties	0.985	0.953 — 1.017	0.35

HR: hazard ratio, C.I.: confidence interval

併用療法とし、また高齢者や PS2 の患者に対しては新規抗癌剤の単剤療法とした。予後についての影響を検討するため、生存については十分な観察期間をとり平成 15 年 7 月まで観察を行った。

化学療法の効果に対する検討では、単項目ロジスティック解析を用いて、ベースラインの QOL スコアの中で治療効果の予測因子となる項目を選択した。その際 PR 以上を治療効果ありとした。単項目ロジスティック解析により治療効果の予測因子となり得ると判定された項目をさらに多項目ロジスティック解析を用い解析した。予後に対する解析では単項目 Cox's proportional hazards model

Table 4 Prognostic factors for response to treatment in first-line chemotherapy

Multivariate analysis for baseline quality of life scores

	HR	95% C.I.	p value
Cognitive functioning	1.108	1.004 — 1.222	0.04
Constipation	0.962	0.899 — 1.031	0.27

HR: hazard ratio, C.I.: confidence interval

Table 5 Prognostic factors for survival

Univariate analysis for baseline quality of life scores

	HR	95% C.I.	p value
Global health status	0.984	0.964 — 1.005	0.14
Functioning scores			
Physiological functioning	0.959	0.925 — 0.995	0.03
Role functioning	0.980	0.957 — 1.004	0.10
Emotional functioning	0.989	0.977 — 1.001	0.08
Cognitive functioning	0.976	0.959 — 0.993	0.01
Social functioning	1.001	0.992 — 1.011	0.78
Symptom scores			
Fatigue	1.020	1.003 — 1.036	0.02
Nausea and vomit	1.006	0.979 — 1.034	0.68
Pain	1.012	0.997 — 1.027	0.12
Dyspnoea	1.007	0.992 — 1.021	0.36
Insomnia	1.003	0.992 — 1.014	0.55
Appetite loss	1.018	1.006 — 1.031	0.003
Constipation	1.014	1.003 — 1.025	0.01
Diarrhoea	1.005	0.985 — 1.026	0.62
Financial difficulties	0.997	0.986 — 1.009	0.65

HR: hazard ratio, C.I.: confidence interval

を用い、ベースラインのQOLスコアの中で予後の予測因子となり得る項目を判定した。また、有意と判断された予後因子をさらに多項目Cox's proportional hazards modelを用い解析した。2群の予後の比較はLog-Rankを用いた。すべての解析で $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

成 績

患者43名の背景をTable 1に示す。男性が35名で女性の8名を上回っていた。また、adenocarcinomaが37名と多数を占めた。performance status (PS)は0~1が多数であるが、2の症例も8例含まれていた。

EORTC QLQ-C30を用いて評価したベースラインの各QOLのスコアをTable 2に示す。Global health statusは 57.2 ± 18.8 と中等度の障害が認められたが、Functioningに関しては各項目とも平均70以上であり障害は比

Table 6 Prognostic factors for survival

Multivariate analysis for baseline quality of life scores

	HR	95% C.I.	p value
Physiological functioning	0.965	0.903 — 1.032	0.30
Cognitive functioning	0.970	0.946 — 0.995	0.02
Fatigue	0.983	0.952 — 1.015	0.29
Appetite loss	1.012	0.998 — 1.027	0.10
Constipation	1.004	0.988 — 1.021	0.61

HR: hazard ratio, C.I.: confidence interval

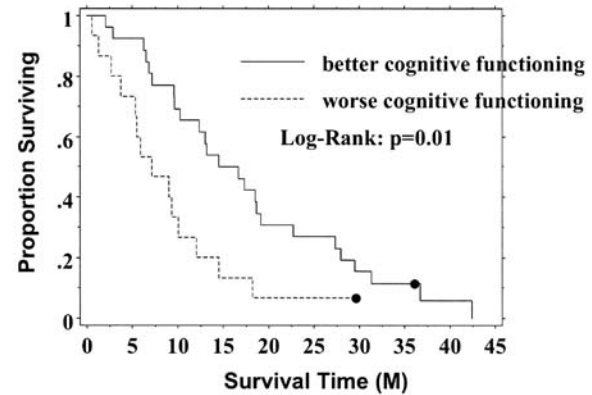


Fig. 2 Overall survival for patients with better and worse cognitive functioning.

較的軽微であった。Symptomについては、Fatigue, Pain, Dyspnoea, Insomnia, Appetite loss, Constipationでやや症状のスコアの上昇が認められたが、Nausea and Vomit, Diarrhoeaでは軽微であった。Financial difficultiesは若干のスコアの上昇が認められた。

初期治療として施行された化学療法は、Carboplatin + Docetaxel 27例 (62.8%), Carboplatin + Paclitaxel 8例 (18.6%), Vinorelbine 4例 (9.3%), Gemcitabine 3例 (7.0%), Carboplatin + Gemcitabine 1例 (2.3%)であった。化学療法の効果はPartial Response (PR)が13例 (30.2%), Stable Disease (SD)が21例 (48.8%), Progressive Disease (PD)が9例 (20.9%)であり、奏効率は30.2%であった。Fig. 1にKaplan-Meierを用いた予後曲線を示す。全患者の生存期間中央値は10.3カ月であった。

EORTC QLQ-C30の各QOLスコアの化学療法の効果に対する関係を単項目ロジスティック解析を用いて検討したところ、効果PRを有意に予測する因子としてはCognitive functioningとConstipationのみであった (Table 3)。この2項目について多項目ロジスティック解析で検討すると、Cognitive functioningのみが有意な化学療法の効果を予測する因子であった (Table 4)。

同様に予後に対する関係を単項目 Cox's proportional hazards model を用いて解析した結果、Physiological functioning, Cognitive functioning, Fatigue, Appetite loss, Constipation の5項目が有意な予後因子であった (Table 5)。さらに、これら有意な項目において多項目 Cox's proportional hazards model を用いて解析した結果、Cognitive functioning のみが有意な予後因子と判定された (Table 6)。そこで、有意な予後因子と判定された Cognitive functioning について、平均以上 (≥ 80.1) の群 (26名) と平均以下 (< 80.1) の群 (17名) に分類して予後を比較したところ、Cognitive functioning 良好群で有意に予後が良好であった (Log-Rank: $p=0.01$) (Fig. 2)。

考 察

本邦においては、QOL を大きく重視した試験はまだそれほど多くはなく、多くの臨床試験でもアウトカムに組み入れられないことが多い。しかし近年、国際的には肺癌に関する臨床試験において予後のみならず QOL も重要なアウトカムとして取り入れられるようになってきている。特に化学療法に関する研究においても、奏効率や time to progression などの surrogate marker とは異なり、QOL は予後とならぶ真のアウトカムであるためその重要性は高く認識されるべきである。そして、予後の予測因子としての QOL の重要性も指摘されてきているが、まだ報告によって様々であり、QOL の中のどのような因子が特に重要なのか明確ではない。さらに、実地臨床において肺癌患者の QOL を評価した報告は極めて少ない。大規模臨床試験に組み入れられる肺癌症例は極めて選択された患者群であるため、特に患者を中心としたアウトカム、すなわち patient centered outcome である QOL に関しては一般実地臨床での評価も重要であると考えられる。こういった理由から我々は実地臨床において化学療法を施行した IV 期非小細胞肺癌患者における QOL を評価してきた。今回そのデータを retrospective に解析し、治療反応性および予後との関係を検討した。

ベースラインの QOL スコアのうち、日常生活の中での機能を示す Functioning のスコアは、Physical, Role, Emotional, Cognitive, Social の5項目とも 70 以上と比較的障害は軽度であった。Fatigue, Nausea and vomit, Pain, Dyspnoea, Insomnia, Appetite loss, Constipation, Diarrhoea, Financial difficulties の主に症状の9項目についても、Fatigue と Insomnia は 30 前後であるが、その他の項目は 20 前後かそれ以下であり、肺癌に伴う症状を中心とした QOL の障害も比較的軽度であった。症例対象が化学療法を施行した症例であったこ

とから、PS 良好例での検討となり QOL の障害が軽度であった可能性が高いと考えられる。それに対して、全体的な QOL を示す Global health status において平均 57.2 と中程度の障害を示したことは興味深い。他の項目では示されない全体的な QOL 障害因子が存在する可能性も考えられる。

QOL 項目の治療反応性および予後の予測の検討において、本研究の結果、一般実地臨床における IV 期非小細胞肺癌患者におけるベースラインの QOL が治療反応性や予後の予測因子となり得、そのなかでも Cognitive functioning が治療反応性、予後の両方において唯一有意な予測因子であることが示された。過去の報告をみると、Herndon らは臨床試験に組み込まれた 206 例の進行非小細胞肺癌症例を検討した結果、EORTC スコアでの multivariate analysis で Pain のみが有意な予後予測因子であったとしている⁶⁾。これに対して Montazeri らは、96 例の肺癌患者の検討で Global quality of life が最も有意に予後を予測したと報告しているが⁷⁾、この研究には小細胞肺癌も含まれており背景が不均一である。このように報告によって予後予測因子としての QOL の項目に相違が見られるが、QOL の一部の項目はやはり予後を予測しうる因子であることが示唆された。本研究において初めて本邦での非小細胞肺癌患者の QOL を評価し、そしてさらに中でも Cognitive functioning が化学療法の反応性や予後を最も有意に予測しえたことは新たな知見と考える。特に Cognitive functioning は QLQ-C30 の中で、物事に集中できるかどうかや物覚えに関して質問した項目であり、非小細胞肺癌患者を治療する臨床の中でこういった項目の評価や質問を行うことが重要であると考えられる。

QLQ-C30 で評価される QOL スコア、特に Functioning スコアは日常生活での ADL と大まかに相関することが予測される。実際、PS は予後を予測する因子ではあるが¹⁰⁾、かなり大まかな分類であり、個々の患者の問題点を取り上げたりする目的には使用しにくい。それに対して、癌の QOL 評価票の代表である EORTC QLQ-C30⁸⁾ や Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L)¹¹⁾¹²⁾ といった評価票は、いくつかの項目に分けて評価するため、個々の問題点を評価し取り上げやすい。実際は、これらのツールを用いて QOL を評価することが実地臨床において具体的に意味を有するかどうかはまだ不明で、今後検討が必要である領域である。

本研究における問題点として、第一に症例数が少ないことが挙げられる。さらに多数の症例数を用いて検討すると、今回の検討で有意とならなかった他の項目も治療反応性や予後の予測因子として認識された可能性も十分にある。第二に化学療法を施行した患者のみが対象で

あったため PS 0~2 の患者での検討となり、PS 不良例は含まれなかった点である。当然 QOL の障害の程度は比較的軽くなるため、Physiological functioning や Pain, Dyspnoea, Appetite loss など比較的疾患が進行した後には障害される項目や出現する症状は予後因子として取り上げられない可能性が考えられる。PS 不良例こそ QOL の障害が大きく、またそれが患者本人にとって重要であることは容易に推測されるが、この問題点は大規模な臨床試験のなかで行われる QOL 分析にも同様に存在する。PS 不良例を含めた検討は肺癌患者の QOL に関する研究において重要な課題で、今後検討していく必要があると考える。第三に施行された化学療法のレジメンが同一でないことから、化学療法の違いによって予後に差が生じる可能性が否定できないことがあげられる。大規模臨床試験では、一般に同一の治療が行われた患者からの QOL データをもとに、予後の予測因子が検証される。実地臨床においても、前向きに治療レジメンを統一して調査することによってこの問題は解決可能であり、今後の研究が望まれる。

QOL についての研究は近年様々な領域で注目されてきており、今後ますます重要性を増すと考えられる。特に治療が期待できない進行肺癌では、予後のみならず QOL の考慮が重要であることははっきりしており、臨床試験では評価に加えるべきアウトカムである。肺癌治療においても、治療反応性や予後の予測だけではなく、QOL を評価することによって問題点を拾い上げ対応することによって QOL の向上が可能であれば実地臨床においても QOL 評価の価値があり¹³⁾¹⁴⁾、このことは今後検討していく必要がある課題であると考えられる。

本研究の結論として、実地臨床において化学療法を施行した IV 期非小細胞肺癌患者において、治療前の QOL スコアのうち、Cognitive functioning が治療反応性および予後の予測因子となるため重要である。

引用文献

- 1) Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, et al: Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer* 1999; 24: 17—24.
- 2) Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al: Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer—A randomized trial with quality of life as the primary outcome. *Br J Cancer* 2000; 83: 447—453.
- 3) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group: Effects 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) 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.
- 5) Eton DT, Fairclough DL, Cella D, et al: Early change in patient-reported health during lung cancer chemotherapy predicts clinical outcomes beyond those predicted by baseline report: Results from Eastern Cooperative Oncology Group Study 5592. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1536—1543.
- 6) Herndon JE 2nd, Fleishman S, Kornblith AB, et al: Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma? *Cancer* 1999; 85: 333—340.
- 7) Montazeri A, Milroy R, Hole D, et al: Quality of life in lung cancer patients: An important prognostic factor. *Lung Cancer* 2001; 31: 233—240.
- 8) 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 of in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365—376.
- 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) Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ: Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122: 1037—1057.
- 11) Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, et al: Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* 1995; 12: 199—220.
- 12) Cella D: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung and Lung Cancer Subscale assess quality of life and meaningful symptom improvement in lung cancer. *Semin Oncol* 2004; 31 (Suppl 9): 11—15.
- 13) Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, et al: Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 3027—3034.
- 14) 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.

Abstract**Quality of life as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer in general practice**

Osamu Nishiyama¹⁾, Hiroyuki Taniguchi¹⁾, Yasuhiro Kondoh¹⁾, Tomoki Kimura¹⁾, Keisuke Kato¹⁾, Satoshi Noma¹⁾, Mai Iwaki¹⁾, Hiromichi Aso¹⁾, Koji Sakamoto¹⁾ and Junichi Shimizu²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, Aichi Cancer Center Hospital

Although quality of life (QOL) has become an important aspect of lung cancer trials, it has rarely been evaluated in general practice. We have been assessing QOL in patients with advanced non-small-cell lung cancer in general practice. In this study, we retrospectively analyzed factors of the baseline QOL score in relation to response to chemotherapy and survival in 43 consecutive advanced non-small-cell lung cancer patients who received chemotherapy. QOL was evaluated with the QLQ-C30 of The European Organization for Research and Treatment of Cancer. In multivariate analysis, the cognitive functioning score was the only significant factor in both response to treatment and survival. In conclusion, the QOL score is an independent factor in both response to chemotherapy and survival even in general practice ; and cognitive functioning is the most important factor.