

主論文の要旨

**Long-term quality of life after laparoscopic distal
gastrectomy for early gastric cancer: results of a
prospective multi-institutional comparative trial**

〔 早期胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術後の長期 QOL
：前向き多施設共同比較試験の結果 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 消化器外科学分野

(指導：小寺 泰弘 教授)

三澤 一成

【背景】

腹腔鏡手術は、患者の負担を減らすことができる低侵襲手術として急速に普及してきた。現在その適応は癌に対する手術にまで広がっており、短期的な効果だけでなく長期的な予後についてもいくつかの報告がなされるようになってきた。

一方で近年、患者立脚型アウトカムである健康関連 QOL (Health related quality of life: HRQOL)も重要なエンドポイントとして評価されるようになってきた。HRQOL 調査には、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)、QLQ-STO22 や FACT-G といった各言語に翻訳された上 validation study により信頼性と妥当性の検証が行われた質問票を用いて評価するのが標準となっている。

本研究の目的は、多施設共同前向き非ランダム化比較試験により、早期胃癌術後の QOL の経時的変化を EORTC 質問票を用いて評価し、腹腔鏡下胃切除術の QOL における優越性を検証することである。

【対象と方法】

2008 年 9 月～2011 年 1 月の期間に、名古屋大学消化器外科の関連病院 10 施設において術前検査 (CT, 胃内視鏡、上部消化管造影、超音波内視鏡)で深達度が T1 (M または SM)の早期胃癌と診断され、幽門側胃切除または幽門保存胃切除術によって根治切除可能と判断される患者を適格とした。患者は各施設の主治医と相談の上、腹腔鏡下胃切除術または開腹胃切除術を選択した。また腹腔鏡下胃切除術を行うことのできる外科医がいない一部の施設では、すべての症例で開腹胃切除術が行われた。

QOL の評価には EORTC QLQ-C30 と胃癌用モジュール QLQ-STO22 の日本語版を使用した。本試験に登録された患者に対して、質問票を自身で記入するように依頼した。調査は術前および術後 1, 3, 6, 12 ヶ月の時点で行った。術前の質問票は直接患者に依頼、術後の質問票は郵送で依頼、回収は郵送で行った。

EORTC QLQ-C30 は、癌患者の QOL を評価するための質問 30 項目で構成され、global health status / QOL と 5 つの機能尺度 (physical, role, cognitive, emotional, social), 9 つの症状尺度 (fatigue, pain, nausea and vomiting, dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea, financial difficulties) に分類される。QLQ-STO22 は 22 項目の質問からなり、9 つの症状尺度 (dysphagia, abdominal pain, reflux, eating restrictions, anxieties, dry mouth, body image, taste problems, hair loss(本研究では評価せず)) に分類される。プライマリエンドポイントは術後 12 ヶ月までの physical functioning、セカンダリエンドポイントは手術時間、出血量、合併症率、その他の QOL 評価尺度である。

質問票の回答は EORTC scoring manual に従って欠損値を処理し、0～100 点のスコアに換算した。観察期間全体を通じた QOL の比較には線形混合モデルを用い、各時点での比較には t 検定を用いた。p < 0.05 をもって統計学的有意差ありとした。

【結果】

145人の胃癌患者が本試験に登録され、72名に対し開腹胃切除術(OG)、73名に対し腹腔鏡下胃切除術(LAG)が行われた。LAG群1例で術後の膵液瘻および残胃穿孔のため開腹残胃全摘となった。患者背景および組織学的結果に有意差はなかった(表1)。手術時間はOG群に比べてLAG群にて長い傾向にあったが、出血量はOG群で有意に多かった。術後合併症率などその他の手術因子については統計学的な有意差を認めなかった(表2)。再発症例はなく、OG群の1例において術後17ヶ月に残胃新生癌を認め、内視鏡的切除を行った。OG群の1例が術後19ヶ月に自殺にて死亡、LAG群の1例が術後15ヶ月に肺癌にて死亡した。

質問票回収率は、術前、術後1, 3, 6, 12ヶ月でそれぞれ97.9%, 97.9%, 97.9%, 93.8%, 95.9%であった。評価尺度の多くで術後1ヶ月が最悪値であり、その後改善していた。機能尺度では術後に回復もしくは術前以上の値になっていたが、症状尺度のうちいくつかは術前の値まで回復しなかった(図1)。

線形混合モデルを用いた観察期間全体を通してのOG群とLAG群の比較では、EORTC QLQ-C30のglobal health status / QOL ($p=0.092$) および physical functioning ($p=0.17$) では二群間に有意差を認めなかった。一方それ以外の機能尺度(role ($p=0.019$), emotional ($p=0.006$), cognitive ($p=0.033$), social ($p=0.035$)) では、LAG群で有意に良好なQOLを示した(図2)。症状尺度のfatigue ($p=0.036$) と pain ($p=0.023$)、EORTC QLQ-STO22のeating restriction ($p=0.046$), taste problem ($p=0.002$), anxiety ($p=0.036$)では、LAG群で有意に良好なQOLを示したが、それ以外の評価尺度では二群間に有意差を認めなかった(図3)。

観察期間全体を通して二群間に有意差のあった評価尺度について、各調査時点でのスコアを比較した。4つの機能尺度(role, emotional, cognitive, social)に関しては、術後6ヶ月と12ヶ月の時点においてLAG群で良好なQOLを示す傾向が認められた。一方、EORTC QLQ-C30の2つの症状尺度(fatigue, pain)およびQLQ-STO22の3項目(eating restriction, taste problem, anxiety)に関しては、術後1~6ヶ月の時点で、LAG群において良好なQOLを示す傾向が認められたが、術後12ヶ月の時点では2群間に有意差を認めなかった(表3)。

【考察】

全145症例における経時的なQOL変化の解析

多くの評価尺度にて術後1ヶ月でQOLが低下、その後徐々に改善し、術後6~12ヶ月で術前と同等のレベルまで回復していた。しかし emotional functioning や anxiety といった精神的評価項目では、術前にもっとも不良で、術後のすべての時点で術前より良好になっていた。悪性疾患に罹患し手術を受けなくてはならない状況において、治療前に精神的に最も不安定になり、手術が無事終了し再発する可能性はかなり少ないという説明をうけることによって、感情的な安定さを取り戻したと考えられる。症状尺度のfatigue と diarrhea については、12ヶ月以内には術前と同等のレ

ベルまでは改善しなかった。**fatigue** については徐々に改善するものの、術前の状態までに改善するためには、1年では不十分であると思われた。**diarrhea** については時間経過による改善がほとんど見られなかった。下痢は胃切除後のダンピング症状の一つであり、残胃が小さいために早期に小腸に食事が流れ、腸管蠕動亢進をきたし下痢が発生すると考えられる。術後1年以内でのダンピング症状としての下痢の改善は難しいと考えられる。

線形混合モデルによる観察期間全体での QOL 比較

先行研究 (Kobayashi, Kodera et al. 2011) でスコアの差が出ると予想されていた **physical functioning** では、術後1年を通して LAG 群のスコア曲線が OG 群のそれを上回っているものの、有意差は認められなかった。それ以外の機能尺度 (**role, emotional, cognitive, social**) において、LAG 群が有意に ODG 群を上回っていた。QLQ-C30 の症状尺度の **fatigue** と **pain**、QLQ-STO22 の **eating restriction, taste problem, anxiety** において、LAG 群の QOL が有意に良好で、それ以外の評価尺度においても LAG 群が下回っている尺度はなかった。**role functioning** や **social functioning, pain** や **fatigue** といった症状については、低侵襲治療である腹腔鏡手術のメリットとして期待されている項目である。本研究の結果からは腹腔鏡手術の術後1年までの QOL における優越性があると考えられた。

各調査時点における QOL 比較

腹腔鏡手術後の QOL における優越性が、術後どの程度の時期まで持続するかについて検証を行った。これまでの報告では、術後のある時点での QOL 調査による 2 群間の比較によるものがほとんどであり、腹腔鏡手術のメリットがいつまで継続するかを経時的に検証した研究はほとんどなかった。

観察期間全体を通じた比較で有意差のあった評価尺度について、術後の各調査時点での比較を行ったところ、3つの機能尺度 (**role, social, emotional**) について術後12ヶ月の時点で 2 群間に有意差を認めた。これまで腹腔鏡手術の QOL における優越性は短期のみで長く持続しないと考えられてきたが、本研究によって術後半年以降においても腹腔鏡手術後 QOL の優越性が持続する可能性が示された。

【結語】

多施設共同前向き比較試験により、早期胃癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術の術後 QOL を、EORTC 質問票を用いて評価した。プライマリエンドポイントである **physical functioning** については二群間に有意差はなかったが、いくつかの機能尺度、症状尺度において腹腔鏡手術群で良好な QOL を示した。機能尺度における優越性は術後12ヶ月まで認められ、腹腔鏡手術の QOL における優越性が一時的ではないと考えられた。