

不確実性回避的患者の治療戦略について Therapeutic Strategies for Uncertainty Averse Patient

佐藤毅 (TAKASHI SATOW) 河合一 (HAJIME KAWAI)

鳥取大学工学部社会開発システム工学科

Department of Social Systems Engineering, Faculty of Engineering, Tottori University

E-mail: {zwsatow, kawai}@sse.tottori-u.ac.jp

Abstract— 臨床判断において、医師は多くの制約のもと患者に良いと思われる治療選択をする。従来、治療方針に係わる意思決定の主導権は、治療責任者である医師に委ねられていた。しかし、治療方針は患者の意思・価値感を尊重し決定されるべきとの思想が重視され、患者との対話の必要性が浸透し始めている。患者の価値観に基づく意思決定は、患者自身の期待効用を最大にする規範のもと評価される。多くの場合、期待効用の導出にはユニークな確率を用いて計算される Savage 型期待効用モデルが採用される。しかし、転帰の出現確率を確定的に断定することは通常難しく、不確実性を避ける傾向が強いと思われる患者において、Savage 型期待効用モデルは十分に患者の意思を反映しているとは考えづらい。本稿では、Savage 型期待効用モデルに対し、ナイト流不確実性を考慮した意思決定モデルについて提案を行なう。

Keywords— Clinical Decision Making, Quality of Life, Uncertainty Averse, Q-TWiST.

1. 序論

臨床現場における治療方針決定は、医師の知識と経験に基づくものであり、方針決定に関する妥当性の根拠は患者にとり不明瞭な場合が多かった。高品質な医療とは何か、との問い掛けに対し、客観的評価の簡便性から生存期間の延長を規範とした。しかし、延命治療成績偏重主義の浸透により、延命こそ患者の利益であるとの誤解を生じた。さらには、患者の意思と乖離した治療介入により、患者自身の負担を増す事態を引き起こしている。延命という客観的評価尺度への偏重は、広範囲におよぶ健康管理の一側面のみに着目し、患者の精神を蔑ろにしかねない危険性を本質的に含むものである。事実、健康管理の目標は、患者の長寿を達成するのみならず、生活の質 (QOL: Quality Of Life) を高めるべきであると認識されつつある。生活習慣の変化に伴い、従来の急性疾患から慢性疾患へと疾患形態構造は変化し、患者は多くの制約を受けながら日常生活を送る状況にある。世界保健機構 (WHO) 憲章では、健康の概念を次に定義している。"Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity" [1]。現在改定には至っていないものの、健康定義について次修正案の検討がなされた。"Health is a dynamic state of complete physical, mental, spiritual and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity"。つまり、「完全な肉体的 (physical)、精神的 (mental)、Spiritual 及び社会的 (social) 福祉の Dynamic な状態であり、単に疾病又は病弱の存在しないことではない (WHO 憲章における「健康」の定義の修正案のその後について (第 52 回 WHO 総会の結果); 厚生労働省報道発表資料より抜粋)」としている。この修正案は、患者の独立と威厳を保障し、患者の人権をより尊重する姿勢を明確にうちだしたものと考えられる。また、医師・患者間における父子主義 (paternalism) の終焉を暗示したものとも考えられる。治療計画の客観的評価を実現する手法開発の必要性から、オペレーションズ・リサーチとゲームの理論のアプリケーションとして臨床判断分析は提案された。

患者の意思や価値観をどのように評価するべきであるか。この難問に対し、先に述べた QOL 尺度をひとつの答としてあげられる。1980 年代から欧米諸国において、多くの医療サービスやアウトカム

研究が行なわれた。患者立脚型アウトカム研究の成果として、健康関連QOLをあげることができる。WHOにおいてもQOLの定義（以下原文を参照）を行い、その普及に努めている。“An individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person's physical health, psychological state, personal beliefs, social relationships and their relationship to salient features of their environment[2]. 主観的評価尺度として開発される健康関連QOLとしては、SF-36(36-item short-form)[3]やWHOQOL[2]などがある。また、QOL関連の新技术として、質で調整された余命（QALYs: Quality-Adjusted Life Years）やQ-TWiST（Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity method）[4][5][6]等が提案されている。QALYsは、生活の質（Quality）と生存期間である量（Quantity）をトレードオフにかけるとの大胆な提案であり、質と量を加味した健康指標尺度を単一次元化することに成功した。Q-TWiSTは、主に癌患者を対象とし治療介入による副作用等を考慮することができるモデルとして、QALYsを拡張し提案された統計学的な手法である。

治療介入後の临床上における転帰は、医師・患者両者にとり不確定な場合が多く、最も関心ある事項である。介入後、患者自身が望む転帰を向かえられるであろう治療方針を医師と患者は選択するであろう。治療方針の選択において、将来の不確実性を考慮するために確率を用いて評価することが多い。例としてベイズの定理をあげることができ、医療分野のみならず、経済や工学の分野においても強力な道具として活用されている。不確実性下における行動決定の動機付けとして最も受け入れられてきた概念は、主体が得られる期待効用を最大にする選択肢を選ぶであろうというSavageの期待効用モデル[7]である。Savageモデルは、主体が受け入れる確率はユニークに存在すると仮定される。しかし、主体が受け入れる確率のユニーク性を仮定した場合、その確率を用いて表現することのできない極めて自然な選好が存在する事実が紹介された。この選好は、Ellsbergパラドックス[8]として知られている。この反例に対し、Gliboa and Schmeidler[9][10][11]はSavageの公理を弱化することにより、パラドックに対する説明を可能にした。彼らは、主体が複数の確率測度をもち、その確率測度から構成される最も悲観的な確率から構成される新たな確率測度にしたがい行動すると仮定している。複数の有限加法的確率測度の集合として表現される不確実性はナイト流不確実性（Knightian uncertainty）と呼ばれ、経済学の分野で盛んに議論され始めている。また、最も悲観的な確率を用い選好関係を記述していることから、不確実性回避的（uncertainty averse(or ambiguity averse)）と呼ばれている。このような選好は、事前に確率分布がわからない状況下において、悲観的な状況下であっても期待される効用を最大化しようとする選好関係を表現するうえで有効に働く可能性をもち、大変興味深い。患者においても治療介入による将来の転帰が不明であり、事前に確率分布が不明であると考えすることは妥当であろう。したがって、不確実性回避的な考えに基づく選好関係を考えることは、患者の意思を反映する上で有効であると考えられる。

本稿では、患者の不確実性回避的な選好が臨床判断に与える影響について考察することを目的とする。次章では、不確実性回避的な主体の期待効用について述べる。第3章では、疾患に罹患しているかどうかの確度を高めるため、検査すべきかどうかの判断基準として定義される検査閾値、治療すべきかどうかの判断基準である治療閾値について考察を行なう。第4章では、先に述べたQ-TWiSTを用いた治療方針の決定に対し、不確実性回避的な選好を考慮した場合の影響についても触れる。最後に、まとめと今後の課題について述べる。

2. 不確実性回避的な主体の期待効用

対象とする状態空間を S 、 $\mathcal{F}$ は S のすべての事象からなる代数とする。可測空間 $(S, \mathcal{F})$ における関数 $\psi: \mathcal{F} \rightarrow [0, 1]$ は、次の3条件を満たす場合、非加法的確率測度（probability capacity）と呼ぶ。

$$\psi(\phi) = 0, \quad (1)$$

$$\psi(S) = 1, \quad (2)$$

$$(\forall A, \forall B \in \mathcal{F}) \quad A \subseteq B \Rightarrow \psi(A) \leq \psi(B). \quad (3)$$

また、次の不等式を満たす場合、非加法的測度 ψ を凸 (convex) と呼ぶ。

$$(\forall A, \forall B \in \mathcal{F}), \psi(A \cup B) + \psi(A \cap B) \geq \psi(A) + \psi(B). \quad (4)$$

式 (4) において、逆向きの不等式が成立する場合、 ψ は凹 (concave) と呼ばれる。さらに、常に等式が成立する場合、 ψ は有限加法的確率測度 (probability charge) と呼ばれる。

つぎに、非加法的測度 ψ の核 (core) を次に定義する。

$$\theta(\psi) = \{ p \mid p \in \text{probability charge}, (\forall A \in \mathcal{F}), \psi(A) \leq p(A) \leq \psi'(A) \}, \quad (5)$$

ここで、

$$\psi'(A) = 1 - \psi(A^c). \quad (6)$$

記号 A^c は集合 A の補集合を表す。また、 $\psi' : \mathcal{F} \rightarrow [0, 1]$ を共益確率測度 (conjugate) として定義する。つまり、核 $\theta(\psi)$ は有限加法的確率測度、及び共益確率測度まで矛盾なく説明できる全ての確率測度を含むと考えられる [12]。

ここで、状態空間 S を患者の状態を表す状態空間、 X を治療介入手段の集合とする。また、 f と g は、患者の状態空間 S から治療集合手段の集合 X へ変換する関数とする。この関数 f と g を行為 (act) と呼ぶ。集合 H は、 $(S, \mathcal{F})$ 上の凸かつ閉な有限加法的確率測度の集合とする。記号 $\succ$ は選好順序を表し、 $B \succ A$ ならば、 B が A より好まれることを表す。関数 f と g に対し、もし下記の選好関係が成立する場合、

$$f \succ g \iff \min \left\{ \int u(f(s))p(ds) \mid p \in H \right\} > \min \left\{ \int u(g(s))p(ds) \mid p \in H \right\}, \quad (7)$$

f と g は不確実性回避的と呼ばれ、上記選好関係はマックスミン期待効用 (MMEU) と呼ばれる [10]。これは、各期待効用は上述の有限加法的確率測度集合 H の中から任意に選択された確率測度に対し、最小値間において比較していることから、悲観的状況において最も好ましい行為を選択することに由来している。集合 H が複数の確率測度から構成される場合、ナイト流不確実性 (Knightian uncertainty) が存在する。また、集合 H が単一の確率測度からのみ構成される場合、一般のリスクという概念に対応することになる。

これに対し、Schmeidler[13] は、非加法的確率測度 ψ にたいし、次の公理化を行なった。

For $u : X \rightarrow R$, probability charge ψ ,

$$f \succ g \iff \min \left\{ \int u(f(s))\psi(ds) \right\} > \min \left\{ \int u(g(s))\psi(ds) \right\}. \quad (8)$$

これは、Choquet 期待効用 (Choquet expected utility (CEU)) と呼ばれる。また、 ψ が凸であれば、下記の関係が成立する。

$$\int u(f(s))\psi(ds) = \min \left\{ \int u(f(s))p(ds) \mid p \in H \right\}. \quad (9)$$

上述の Gilboa, Schmeidler 型期待効用については尾崎 [14] を参考にした。

3. 意思決定のための閾値モデル

健康関連QOL尺度を効用値と考え、議論を行なう。(注：QOL値を意思決定モデルにおける変数値として使用することに対し、適切ではない場合が存在する) QOL値は0から1までの値をとる連続量である。患者は、治療介入手段に対し n 個の選択肢をもつと仮定する。この n 個の選択肢の中には、いかなる治療も受療しないという選択肢も含まれる。各治療手段に対する転帰（アウトカム）の数は v 個存在する。確率 $q (> 0)$ を疾患確率と呼ぶこととする。疾患確率 q は、医師が患者に対し罹患しているであろうと信じる確率を表す。治療手段 k に対し、核 ψ を構成する確率測度の数を $L(k)$ とする。この $L(k)$ は、いずれの治療手段をもって患者に介入したかにより、転帰の出現確率数に違いが出ることから k の関数とする。ただし、 $L(k)$ は有限値であると仮定する。これより、治療手段 k ($k = 1, 2, \dots, n$) に対する期待効用を導出する。ある確率測度 j , ($j = 1, 2, \dots, L(k)$) に対し、治療手段 k の転帰に関する生起確率ベクトルを $\mathbf{M}_j(k)$, つまり、

$$\mathbf{M}_j(k) = \{ m_{k,j}(1), m_{k,j}(2), \dots, m_{k,j}(v) \}. \quad (10)$$

確率ベクトルの要素 $m_{k,j}(i)$ は、治療手段 k , 確率測度 j における転帰 i の出現確率を表す。また、転帰に関する確率ベクトルの総和 $m_{k,j}(\cup_{i=1}^v i)$ は1となる。ここで、 $\forall j (= 1, 2, \dots, L(k))$, $\mathbf{M}_j(k) \in H$ 。表1は、治療手段 k に対する確率行列である。集合 $\{\mathbf{M}_1(k), \mathbf{M}_2(k), \dots, \mathbf{M}_{L(k)}(k)\}$ は、核 ψ , $(\theta(\psi))$, の部分集合と考えられる。

表 1: 治療手段 k に対する転帰確率行列 ($k = 1, 2, \dots, n$)

	転帰.1	転帰.2	...	転帰.v
Measure.1	$m_{k,1}(1)$	$m_{k,1}(2)$	...	$m_{k,1}(v)$
Measure.2	$m_{k,2}(1)$	$m_{k,2}(2)$	...	$m_{k,2}(v)$
$\vdots$	$\vdots$	$\ddots$		$\vdots$
Measure.L(k)	$m_{k,L(k)}(1)$	$m_{k,L(k)}(2)$	...	$m_{k,L(k)}(v)$

次に、治療手段 k に対する期待効用を最小にする確率測度を構成する。確率 $m_k(i)$ を、治療手段 k , 転帰 i に対する任意のクラスから選ばれる最も悲観的な、いわば小さな確率とする。つまり、

$$m_k(i) = \text{Min} \{ m_{k,j}(i), j = 1, 2, \dots, L(k) \}. \quad (11)$$

治療手段 k , 転帰 i に対する健康指標QOL値を $U_k(i)$ (> 0) とする。もし、非加法的確率測度 $\psi\{m_k(1), m_k(2), \dots, m_k(v)\}$ を構成できるのであれば、治療手段 k に対する Choquet 期待効用を導出することが可能となる。

$$\text{CEU}(k) = \sum_{i=1}^v U_k(i) m_k(i). \quad (12)$$

もし、上記 Choquet 期待効用を唯一の評価規範値と考えるのであれば、不確実性回避的な患者が最も好むであろう治療手段は、 $\text{CEU}(k)$ ($k = 1, 2, \dots, n$) における最大値をとる k となる。つまり、

$$k^* = \text{Max} \{ \text{CEU}(k), k = 1, 2, \dots, n \}. \quad (13)$$

3.1. 治療閾値モデル

治療閾値は、患者と医師双方にとり興味深い指標である。疾患確率が治療閾値より小さい場合、患者は受療による利益が受療しない場合の利益より小さくなる。反対に、疾患確率が治療閾値より大きい場合、患者は受療による利益が受療しない場合の利益より大きくなる。つまり、治療閾値は患者が治療を受けるべきであるか受けざるべきかの境界を表す閾値となっている。図. 1 に示す R が治療閾値を表し、次式として導出することができる。

$$R = \frac{\sum_{i=1}^{v-1} \left\{ \sum_{j=1}^{n-1} U_j(i)m_j(i) - U_n(i)m_n(i) \right\}}{\sum_{j=1}^{n-1} U_j(v) - U_n(v)} - 1. \quad (14)$$

ここで、 $U_n(i)$, $m_n(i)$ は、治療手段 n , 転帰 i における効用及び確率を示しているが、治療手段 n は治療を受けない選択を指している。

3.2. 検査閾値モデル

検査閾値は、その検査結果に依存して、現在の治療方針を変更すべき疾患確率の上下限境界値として定義される。つまり、上下限検査閾値間に疾患確率があると推測される場合、検査結果により治療方針変更の可能性があることから検査を実施する意味があると考えることができる。

用語の定義を行なう。これら用語については、文献 [16] より引用する。陽性予測値 (Positive predictive value: PPV) は、検査が陽性のときに患者が病気を有する確率を表す。陰性予測値 (Negative predictive value: NPV) は、検査結果が陰性のときに患者が病気を有さない確率を表す。陽性予測値、および陰性予測値はそれぞれ次式として求まる。

$$PPV = \frac{\text{Sensitivity} \times \text{Prevalence}}{(\text{Sensitivity} \times \text{Prevalence}) + (1 - \text{Specificity}) \times (1 - \text{Prevalence})}, \quad (15)$$

$$NPV = \frac{\text{Specificity} \times (1 - \text{Prevalence})}{[\text{Specificity} \times (1 - \text{Prevalence})] + (1 - \text{Sensitivity}) \times \text{Prevalence}}. \quad (16)$$

ここで、Sensitivity(S_e) は感度とよばれ、病気を有する者のうち、検査が陽性である者の割合を示す。Specificity(S_p) は特異度とよばれ、病気を有さない者のうち、検査が陰性である者の割合を示す。Prevalence は有病率とよばれ、臨床事象や転帰を有する患者の、全体における比率 (割合) である。

検査閾値について述べる。検査閾値は、検査結果により治療方針に変更が生じる疾患確率の上下限値である。検査閾値下限 (Lower Testing Threshold: LTT) は、疾患確率がそれ以下である場合、検査結果が陽性であったとしても現在の治療方針に変更が生じない境界を表し、陽性予測値と治療閾値が等しくなる有病率の値として求めることができる。また、検査閾値上限 (Upper Testing Threshold: UTT) は、疾患確率がそれ以上である場合、検査結果が陰性であったとしても現在の治療方針に変更が生じない境界を表し、陰性予測値と治療閾値が等しくなる有病率の値として求めることができる。検査閾値下限、および検査閾値上限はそれぞれ次式として導出できる。

$$LTT = \frac{R \times (\text{Specificity} - 1)}{R \times (\text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1) - \text{Sensitivity}}, \quad (17)$$

$$UTT = \frac{R \times \text{Specificity}}{R \times (\text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1) - \text{Sensitivity} + 1}. \quad (18)$$

図. 1 は治療閾値と検査閾値の関係を表している。

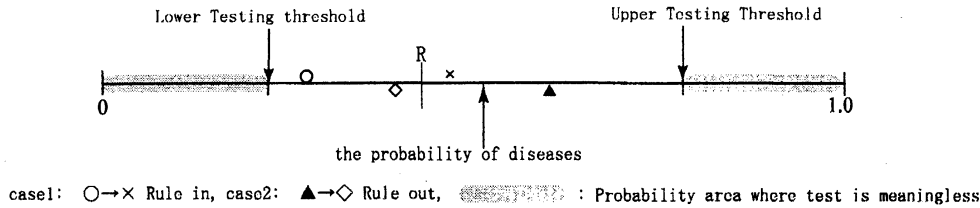


図 1: 閾値の関係図

4. 不確実性回避的 Q-TWiST

Q-TWiST(Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity method) は、主に癌患者を対象に複数の健康状態を考慮できる尺度 [4][5][6] として提案された。Q-TWiST の基本的な構成は、評価の開始時点からエンドポイントまでを TOX, TWiST, REL の 3 状態に分類し、各状態に対しそれぞれ効用を与える。エンドポイントについては死亡時点と解釈される場合が多い。しかし、その限りではないことも注意すべきである。TOX は副作用の影響を自覚している状態であり、TWiST は自覚的な副作用や癌の症状を認識していない状態とされる。また、REL(PROG) は再発からエンドポイントまでの状態として定義される。各状態における患者の効用 μ_{TOX} , μ_{TWiST} , μ_{REL} を与え、その状態における期待滞在時間 (年数, 月数等单位は任意) との積により、Q-TWiST は定義される。

$$Q - TWiST = \mu_{TOX}L[TOX] + L[TWiST] + \mu_{REL}L[REL]. \quad (19)$$

ここで、無自覚期間である TWiST における効用値は、通常 1 ($\mu_{TWiST} = 1$) と仮定される。式 (19) における $L[\cdot]$ は各状態の滞在長を表す。今後、治療手段 k ($= 1, 2, \dots, n$) を受療したグループを対象とし議論を進める。

状態 j ($= TOX, TWiST, REL$), 生存確率の推定手法 i ($= 1, 2, \dots, m$) (推定手法の数を m と仮定) における患者の生存確率推定量を $\hat{S}_{j,i}^k(t)$ とする。推定量を $\hat{S}_{j,i}^k(t)$ を用いることにより、式 (19) は次式として書き換えられる。

$$Q - TWiST_k(i) = \mu_{TOX} \int_0^{T_1^k} \hat{S}_{1,i}^k(t) dt + \int_0^{T_2^k} \left\{ \hat{S}_{2,i}^k(t) - \hat{S}_{1,i}^k(t) \right\} dt + \mu_{REL} \int_0^{T_3^k} \left\{ \hat{S}_{3,i}^k(t) - \hat{S}_{2,i}^k(t) \right\} dt. \quad (20)$$

推定値 $\hat{S}_{j,i}^k(t)$ は、 $\hat{S}_{j,i}^k(t) = P\{T_{j,i}^k > t\}$ の生存確率推定量である。 $T_{1,i}^k$ は TOX 期間長、 $T_{2,i}^k$ は再発時間を表し、 $T_{3,i}^k$ はエンドポイントを指す。積分上限である τ_k は、临床上における追跡調査の終了時点を示すのではなく、評価期間の終了時点を示すものである。評価期間終了時点を表す τ_k は、Q-TWiST を決定付ける重要な変数であり、患者の Q-TWiST 統計量は大きく影響される可能性を持つ。変数 τ_k の推定方法としては、追跡調査期間のメディアン値を用いる方法が最も一般的である。しかし、メディアン値を用いる方法について批判がないわけでもない。Shuster[18] は、米国臨床腫瘍学会 (ASCO), アメリカ癌学会 (AACR) それぞれのアブストラクト中において異なる定義が用いられている点を指摘している。また、Q-TWiST 統計量の分散やサンプルサイズに関し、Murray[17] が報告している。図. 3 は、Q-TWiST の各状態における生存確率を表している。

生存確率の推定手法において、打ち切りデータが存在し症例数の少なさから一般的には Kaplan-Meier 法による推定が推奨される。しかし、調査対象疾患やエンドポイントによっては他の推定手法も候補となる可能性があり、いずれが適しているか明確な判断をつけ難い場合もある。TOX, TWiST, REL 各状態確率は推定手法により異なり、 m 個の推定手法それぞれによる各状態確率が構成される。任意の時間 $\forall t (\geq 0)$ に対し、各推定手法により導かれた状態確率推定量ベクトルは、

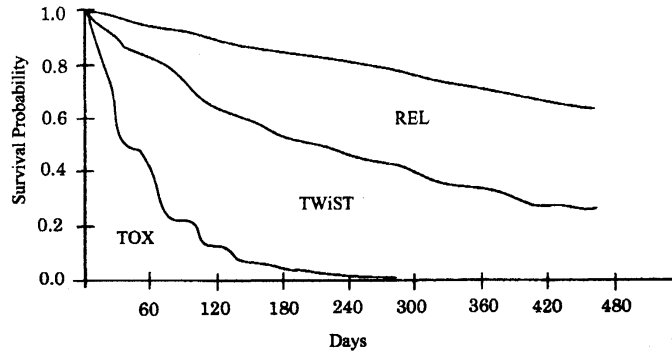


図 2: Partitioned Survival Plots.

$$\mathbf{S}_j^k(t) = \{S_{j,1}^k(t), S_{j,2}^k(t), \dots, S_{j,m}^k(t)\}. \quad (21)$$

また, 上記確率ベクトルの最小値を次に定義する.

$$\hat{S}M_j^k(t) = \text{Min} \{S_{j,i}^k(t), i = 1, 2, \dots, m\}. \quad (22)$$

不確実性回避的な患者が治療手段 k を選択した場合における Q-TWiST 値は, 次式として計算される.

$$\begin{aligned} \text{Q-TWiST}(k) = & \mu_{\text{TOX}} \int_0^{T^k} \hat{S}M_1^k(t) dt + \int_0^{T^k} \{\hat{S}M_2^k(t) - \hat{S}M_1^k(t)\} dt + \mu_{\text{REL}} \int_0^{T^k} \{\hat{S}M_3^k(t) - \hat{S}M_2^k(t)\} dt. \end{aligned} \quad (23)$$

以上の結果より, 不確実性回避的な患者が最も好むであろう治療手段は, 次関係式より求められる.

$$k^* = \text{Max} \{\text{Q-TWiST}(k), k = 1, 2, \dots, n\}. \quad (24)$$

5. 最後に

治療方針決定は, 高度な専門性を要求されることから専門教育を受け国家資格を有する医師に判断を委ねることが一般的であった. しかし, 疾患形態の構造的変化とともに, 「生きる」意味の定義そのものが大きく変化している現在, 治療方針決定過程に患者本人の意思を反映することができる手法の開発が必要とされている. 本稿では, 将来起こる転帰の出現確率をユニークに特定できない場合が多い点に着目し, 患者のもつ将来の転帰に対する主観的確率が複数存在すると仮定した. 複数の確率測度から構成される集合のもと, 治療介入やその介入手段の選択方法に対し慎重にならざるを得ない患者の心情を考慮し, 不確実性に対し回避的な選好をとる場合における臨床判断モデルの提案を行なった. 今後の課題は, 本手法の妥当性と共に, 適応可能性について検討をする必要がある. 本研究は, 科学研究費補助金 (若手研究 B) 17710137 による補助を受けている.

REFERENCES

- [1] World Health Organization, *BASIC TEXTS Forty-Fourth Edition*, WORLD HEALTH ORGANIZATION, (2004).
- [2] World Health Organization, *WHOQOL Measuring Quality of Life*, WORLD HEALTH ORGANIZATION, (1997).
- [3] <http://www.sf-36.org/>
- [4] R.D. Gelber and A. Goldhirsch, A New Endpoint for the Assessment of Adjuvant Therapy in Postmenopausal Women with Operable Breast Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, **4**, 1772–1779, (1986).
- [5] P.P. Glasziou, R.J. Simes and R.D. Gelber, Quality Adjusted Survival Analysis, *Statistics in Medicine*, **9**, 1259–1276, (1990).
- [6] A. Goldhirsch, R. Gelber, R. Simes, *et al.*, Costs and Benefits of Adjuvant Therapy in Breast Cancer: A Quality-Adjusted Survival Analysis, *Journal of Clinical Oncology*, **7**, 36–44, (1989).
- [7] J.L. Savage, *The Foundations of Statistics*, John Wiley, New York, (1954).
- [8] D. Ellsberg, Risk, Ambiguity, and the Savage Axioms, *Quarterly Journal of Economics*, **75**, 643–669, (1961).
- [9] I. Gilboa, Expected Utility with Purely Subjective Non-Additive Probabilities, *Journal of Mathematical Economics*, **16**, 65–88, (1987).
- [10] I. Gilboa and D. Schmeidler, Maxmin Expected Utility with Non-Unique Prior, *Journal of Mathematical Economics*, **18**, 141–153, (1989).
- [11] D. Schmeidler, Subjective Probability and Expected Utility without Additivity, *Econometrica*, **57**, 571–587, (1989).
- [12] K.C. LO, Correlated Equilibrium under Uncertainty, *Mathematical Social Sciences*, **44**, 183–209, (2002).
- [13] D. Schmeidler, Subjective Probability and Expected Utility without Additivity, *Econometrica*, **57**, 571–587, (1989).
- [14] 尾崎裕之, ナイト流不確実性と均衡価格の不決定性, (2000).
- [15] P.P. Glasziou, B.F. Cole, R.D. Gelber, *et al.*, Quality Adjusted Survival Analysis with Repeated Quality of Life Measure, *Statistics in Medicine*, **17**, 1215–1229, (1998).
- [16] R.H. Fletcher, S.W. Fletcher and E.H. Wagner 著, 福井次矢監訳, 臨床疫学 (EBM 実践のための必須知識), メディカル・サイエンス・インターナショナル, (2001).
- [17] S. Murray and B. Cole, Variance and Sample Size Calculations in Quality-of-Life-Adjusted Survival Analysis(Q-TWiST), *Biometrics*, **56**, 173–182, (2000).
- [18] J.J. Shuster, Median Follow-Up in Clinical Trials, *Journal of Clinical Oncology*, **9**, 191–192, (1989).