

メタアナリシス班報告

班長 坂本純一

研究班メンバー

坂本 純一	県立愛知病院外科, 臨床研究検査部
浜田知久馬	東京大学医学部薬剤疫学
小平 進	帝京大学医学部第1外科
生越 喬二	東海大学医学部第2外科
樋之津史郎	東京大学医学部薬剤疫学
手良向 聡	東京大学医学部疫学・生物統計学
中里 博昭	横山胃腸科病院外科
大橋 靖雄	東京大学医学部疫学・生物統計学

研究成果/1996年度

治療効果の評価における癌臨床試験のメタアナリシスとその意義

1. はじめに

新しく開発された治療法が従来の方法にくらべてどの程度優れているものであるかを評価することは、それがよほど明らかに大きな差である場合¹⁾を除くといくつかの困難な問題がつきまとう。確率化割付けを伴う臨床比較対照試験がその問題の大半を解決してくれるということが多くの臨床研究者に受け入れられるようになる近年までは、この問題については予断やバイアスによる数々の試行錯誤がくり返えされてきている²⁾。

それでは比較対照試験が万能であるかという、それはそれなりにそう簡単に断言することができ

ないいくつかの問題を内包している。サンプルサイズの問題ひとつをとってみても、比較的 common な疾患についてならば治療効果の差と α エラー、 β エラーから割り出した症例数を集積することは理論的には可能である（実際はこれも困難な場合が多い）。

しかしこれは、ごくまれな疾患についてはもとより、膀胱癌や腎癌、骨肉腫などといったやや発症頻度の少ない疾患について検討しようとしてもほとんど不可能な数字になってしまう。

したがってこのような疾患の治療に関する definitive な結論は常に先送りされることとなり、いくら比較対照試験を試みてもほとんど意味がないということになる。

またこれとは別にサンプルサイズ設計のとおりにつきっきりとした臨床試験が行われ、有意の差が出た場合でも、また逆に差が検出されなかった場合でも、いったいその単一の試験の結果からどの程度の確信をもって新治療法の効果を論ずることができるかという問題も生じてくる。

一例をあげると、大腸癌の補助療法において 5-FU と レバミゾールの併用療法が有意に生存の延長をもたらすという結果³⁾が報告されたときは、米国 NCI (National Cancer Institute) が newsletter でその治療法を標準治療とすべきとの声明を出す⁴⁾という異例の事態となったが、その後のヨーロッパや日本における追試験では有意の成果は得られていないようである。

表1 治療効果の評価を行ううえでの臨床研究の hierarchy (Okin, Statistics in Medicine 1995による評価を modify したもの)

- | |
|------------------------------------|
| ① 症例報告 |
| ② コントロール群をおかない症例研究 |
| ③ 文献によるコントロール群を想定した研究 |
| ④ コンピューターデータベースをコントロールとした解析研究 |
| ⑤ ケースコントロールをおいた研究 |
| ⑥ ヒストリカルコントロールをおいた研究 |
| ⑦ 単一の臨床比較対照試験 |
| ⑧ 発表された研究成果に基づくメタアナリシス |
| ⑨ 再確認のための比較対照試験とそれを含むメタアナリシス |
| ⑩ 発表されてない臨床試験も含めた症例個別データによるメタアナリシス |

このように一見きわめて definitive と考えられるような結果が出ても、単一の臨床試験の結果だけでは全体の真実がとらえられていると言い切ることはできないのではないかと考えられるようになってきている。

メタアナリシスはこのようないくつかの比較対照試験の結果を統合して評価を行うことにより、より正確な結論を導くことが可能ではないかということから注目を集めるようになってきた。ただし、初期には論文に発表されたデータの表のみを中心にして統合を行っていたため⁵⁾、publication bias の影響を受けやすいとの批判に答えることができなかった。

これに対して Oxford の Peto らのグループは、論文として publish されていない臨床試験についても、PDQ (Patient Data Query) や学会発表の記録から eligibility をチェックし、各研究の責任者に症例の個別データを請求することによってこの問題点を解決した。さらには各試験の質の判定も行って conduct 不良の試験を除外したメタアナリシスを行うことによってこれまでのいかなる方法よりも優れた、より正確な治療効果の評価を行うことを試みている^{6)~7)} (表1)。

このような状況にかんがみ、わが国においてもこれまでに行われてきた臨床試験をきっちりとし

た方法論を用いて評価し、さらにはその成果を正しく海外にも報告しうるようなシステムづくりが必要となってきた。欧米との協力機構としてはすでに Cochrane Center がわが国においてもその活動を開始している。筆者らは癌病態治療研究会内に研究班を設置し、Cochrane Center とも協力しつつ日本の臨床試験のメタアナリシス研究を進めていくこととなった。1年目の今回はメタアナリシスの方法論およびその若干の成果について報告を行うこととしたい。

2. メタアナリシスの方法

消化器癌の臨床試験のメタアナリシスとして最初に注目されたのは Buyse らによる大腸癌に対する治療法の検討である⁸⁾。

この研究では大腸癌5,000例以上に関して放射線療法や化学療法などいくつかの治療法が検討され、術後の5-FU療法が有効である可能性が示唆されている。

ただ、この方法では前述したように個々の症例の characteristics に関しては不明の部分が多いこと、また論文化されていない試験に関する情報が不十分であり、publication bias の影響が否定しきれないことなど、いくつかの問題点が指摘された。

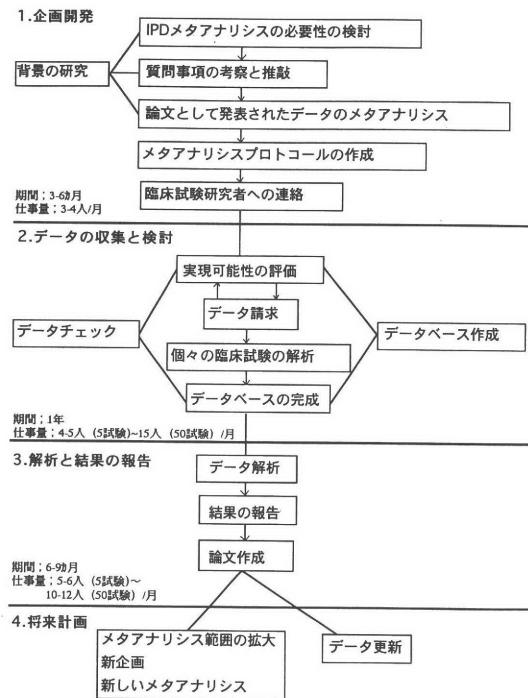
現在では、論文として発表された文献によるメタアナリシスだけでは十分とは考えられず、これを基点として臨床試験に entry された全患者の個別データ (Individual Patient Data=IPD) を中心にした IPD メタアナリシスへ発展させていくべきであるとのコンセンサスが確立されつつある。

この IPD メタアナリシスを行うには、発表論文のメタアナリシスのような家内工業的な手法では不可能で、各臨床試験の代表者を含めて多くの研究者の協力と、データの質の管理にかけるきめ細かな努力が必要となる (表2)。

(1) 企画開発

まず企画開発の段階では、これまでに行われた臨床試験を調査することが必要になる。このためにコンピュータを用いた検索が必要となるが、MEDLINE のようによく知られた代表的なデー

表2 Individual Patient Data (IPD)におけるメタアナリシスのプロトコール
(Stewart, Clarke. Stat Med., 1995)



データベースでも世界で約16,000あるといわれている医学雑誌のうち1/4以下の3,600しか検索していないため、関連した全 randomized trial の3/4足らずしかチェックすることができない。Cancer Lit, Current Contents, Excerpta Medica などその他のデータベースが併用しても、全臨床試験を網羅するためには莫大なエネルギーが必要である。

また論文化されていない臨床研究となると、学会の Proceedings や PDQ などを通じて、こういったグループがこういった試験を行っているかを掘りおこななければならないため、さらに困難なものとなる。

しかしこの作業をしっかりと行ってチェックしない場合には selection bias がかかってしまう危険がある。だいたいのリストができあがると、まずメタアナリシスのプロトコールを作成し、こういった要因を個人データから抜粋し、解析に役立てるかのアウトラインを設定する。そのうえで各

randomized trial の実施責任者に連絡をとり、それぞれのプロトコールをとりよせ、メタアナリシスに entry する比較対照試験がなされているかを再検討する。

ここまでの第1段階であるが、これまでの作業に最低3~4人による最低3~6カ月間の協力体制が必要であるといわれる。

(2) データの収集と検討

文献的検索や PDQ, 学会抄録のチェックまた各臨床試験実施責任者とのコンタクトから、企画されたメタアナリシスが実現可能と判断されると、いよいよ実際のデータの収集にとりかかることになる。

問題は現在のところデータを提供するかどうかの最終決定が各臨床試験実施責任者の判断にゆだねられていることであり、提案されたメタアナリシスの意義や解析方法に同意を得られなかったときは協力を拒否されることもある。

実際、欧州の Advanced Colorectal Cancer Metaanalysis Project が行った 5-FU と MTX のメタアナリシス⁹⁾でも IPD データを調査した9つの臨床試験のうち、Mayo Clinic が中心になって行った NCCTG の試験からは要請を拒否されている。

このようにメタアナリシスは、データの集積や解析における生物統計学上の膨大な努力の集積のみならず“Treasures of diplomacy”¹⁰⁾が必要な研究でもある。

さてそれでは大多数の trialist の協力を得てデータの収集がうまく行われればデータ解析を開始してよいかという、その前に解決しなければならない問題がまだ残っている。これは quality の高い雑誌の論文となった試験でも、集積されたデータを詳細にチェックしてみると、確率化割付けやデータのとり扱いが不適當であることが発見されることがあるためである⁹⁾。

これは雑誌の reviewer の責任というよりも論文を審査する際に試験の全個別データをチェックすることが不可能なためであるが、こういった試験が発見された場合、IPD メタアナリシスにおいてはこの不適當な試験データを解析対象から除外

しなければならない。せっかく集めたデータでも質の悪いものを混在させて解析しようとするとは全体に大きなバイアスを生じるためである。

このようにして個々の臨床試験を解析し、その質の検査を行ったあとで初めてデータベースを完成することができる。

この第二段階の作業には適格研究の数が5試験程度の場合は4～5人が、また50試験近くの大規模メタアナリシスの場合は15人以上が最低1年以上専任でこの作業にあたる必要がある。

(3) データ解析と結果の報告

データベースが完成すると最終段階の解析を行うことが可能となる。この場合、randomizeされた症例のほとんどが解析対象になっていなければそのメタアナリシスから得られた結果の正確さに疑問がさしはさまれることになる。したがって確率化割付けがなされたあとの除外症例についてもできる限りの情報を集めて解析を行うべきである。

治療効果を検証するときなどは除外症例のみならず投薬違反などの不適格症例を除いた部分の症例での解析も正当とされている場合もあるが、こういった解析の基本があくまでintention to treatを中心としたものであり、臨床試験が科学として認められるためにはこの原則が忘れられてはならないと思われる。

解析にあたっては各試験および全試験データに関するodds ratioを算出し有意差検定を行うが¹¹⁾、追跡不能などによって定められた全期間の情報が全症例で得られていない場合はrisk ratioを用いることもある。

全症例による生存曲線を示すことは全体の把握に役立つが、試験の生存曲線から生存データを評価して統合することは大きな問題をもたらすことができ、限り避けるべきであろう¹²⁾。解析結果が出た場合、まずtrialistと関連メンバーに報告し論文を作成する。

この第3段階については5試験程度のメタアナリシスで5～6人、大規模なものでは10～12人による6～9カ月の作業が必要と考えられている。

(4) 将来計画

最初の規定したプロトコールによる調査と解析

が完了した段階で、集積されたデータの新しい解析および今後集積すべきデータの検討を開始することになる。

もっとも重要な作業は、データベースを時間の経過によって更新される情報に応じてup to dateなものとすることである。

このほかにもデータベースを用いてさまざまなsubset analysisの可能性が検討され、それに応じた新たなプロトコールづくりが開始されることになる¹³⁾。

3. 癌病態治療研究会メタアナリシス研究班による活動と研究計画

方法論で述べたようにメタアナリシス研究はかなりの期間を要するものであるため、複数年にわたるプロジェクトが計画されている。

このメタアナリシス班のさきがけとして筆者らは1994年癌治療学会サテライトシンポジウムにおいてOxfordのRichard Grayを招聘し経口フッ化ピリミジン製剤による大腸癌化学療法の前liminaryなメタアナリシスを試みている。

1996年度では、そのデータをrefineして再度IPDメタアナリシスを行い、tabulated dataからのメタアナリシスのデータとの比較を行ってみた。

またIPDメタアナリシスのデータを基本として新たに臨床試験を実施し、癌免疫化学療法の効果を確認しえた研究の成果も紹介し、メタアナリシスの意義と有用性について報告を行うこととする。

(1) 経口フッ化ピリミジン製剤による大腸癌補助化学療法のメタアナリシス

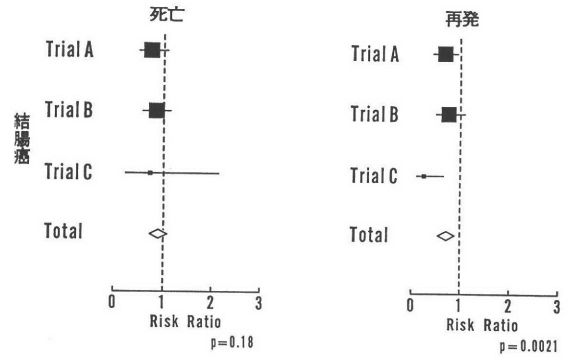
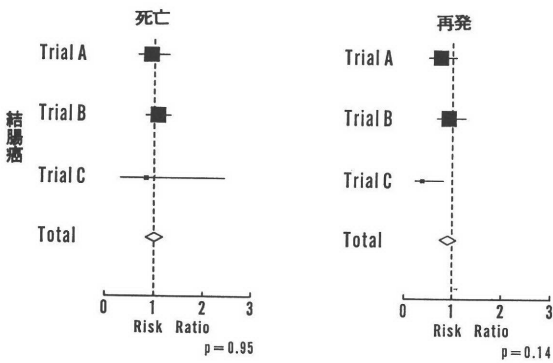
大腸癌の補助療法において単独の臨床試験で有意の効果が報告されているのは5-FUとレバミゾール³⁾および5-FUとPSK¹⁴⁾による免疫化学療法のみであり、化学療法単独療法による有効性を証明しえたものはない。

そこで大腸癌補助療法としてわが国で広く行われている経口フッ化ピリミジン製剤に関する臨床試験について解析を試みた。

わが国の経口フッ化ピリミジン製剤による大腸癌の補助療法に関する臨床試験は、対象を1988年

表3 1988年6月までに症例集積が完了している手術単独群を対照とした大腸癌術後補助化学療法の臨床試験

研究名	登録期間 施設数	登録症例数 結腸癌/直腸癌	治療法
厚生省	1974-1979	146/238	MMCia/iv+FT
梶谷班1次	16施設	148/228	MMCiv+FT
		139/257	Surgery
腸手化研 1次	1982-1983 125施設	(157/172) (164/158) (120/148)	ACNU+FT FT Surgery
腸手化研 2次	1984-1985 357施設	775/718 668/625	MMCiv+FT Surgery
腸化研	1984-1985 140施設	328/346 354/323 315/335	MMCia/iv+5FUpo MMCiv+5FUpo Surgery



MORTALITY AND RECURRENCE IN RECTAL CANCERS (After adjustment)

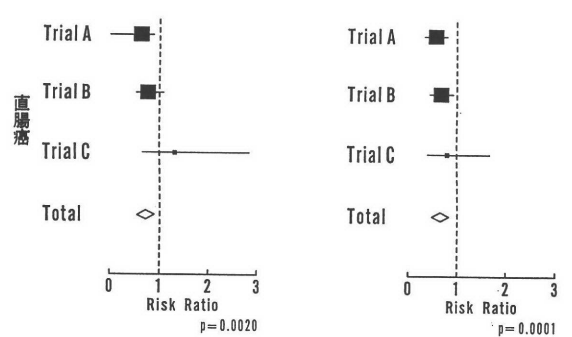
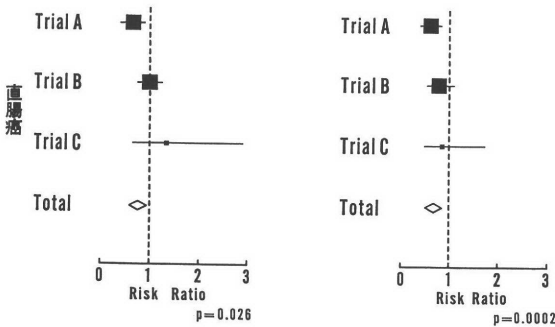


図1 結腸癌(上)と直腸癌(下)における死亡(左)と再発(右)のrisk ratio

図2 組織学的進行癌によって補正した解析による結腸癌(上)と直腸癌(下)の死亡(左)と再発(右)のrisk ratio

以前に集積が終了したものに限っても16試験があるが、ほとんどが化学療法を他の化学療法と比較した試験であり、手術単独と比較したものは調査した限りにおいては全部で4試験のみが邦文または欧文において報告がなされている(表3)。

そこでまずこれら発表されている各試験の生存データを用いてメタアナリシスを行った。ただし1970年代に行われた厚生省梶谷班の一次研究では8年生存率のみが記載されており、IPDデータのみならず他のデータも散逸しているとのことであったので生存関数に指数分布を仮定して5年生存率を算出している。生存割合はすべて5年生存率から逆算し、odds ratio (OR) の推定にはPeto法を用いた¹⁵⁾。

その結果4試験を併合したところ、結腸癌ではOR:0.91で95%信頼区間(95% CI)は0.76~1.09で有意差とはならなかったが、直腸癌ではOR:0.84, 95% CI 0.92~0.98と、 $p=0.027$ の有意差をもって化学療法群が手術単独群にくらべ良好な成績であった。

結腸、直腸と統合した全大腸癌についてもOR:0.87, 95% CI 0.77~0.98と $p=0.021$ で経口フッ化ピリミジン製剤を主とした化学療法が有意の効果も示すことが明らかになった(図1, 2)。

これに対してIPDメタアナリシスではrandomizationが適正に行われているかどうかも解析の重要なポイントとなるため、個別データの詳細なチェックが行われた。これによって個別データがほとんど失われている厚生省一次研究のみならず、randomizationにかなり大きなバイアスが認められた大腸癌手術の補助化学療法研究会(腸手化研)の一次研究もIPDメタアナリシスには不適當であるとの判断がなされた。

これに対して逆に東海地区で行われていた東海HCFUの第三次研究がメタアナリシスを開始するときに定めたcriteriaに合致していることが判明したので、腸手化研の二次研究、大腸癌化学療法研究会(腸化研)の研究および東海HCFUの三次研究の3臨床試験を対象としてIPDメタアナリシスを行った。

その結果、生存は結腸ではOR:0.98, 95% CI 0.81~1.18, $p=0.95$ と有意とはならなかったものの、直腸ではOR:0.83, 95% CI 0.71~0.97, $p=0.026$ と治療群が手術単独群に対して優れた結果であった(表4)。

また両者を統合した全大腸癌でもOR:0.90, 95% CI 0.80~1.02, $p=0.08$ と有意傾向が認められた。無再発生存でも結腸癌で $p=0.14$, 直腸癌で $p=0.0002$, 全大腸癌でも $p=0.0002$ と経口フッ化ピリミジン系薬剤が有効であることが示唆されている。

また割付けが肉眼的所見をもとに行われていることから各症例の組織学的所見をもとに補正を行ってメタアナリシスを行ったところ、生存で結腸が $p=0.18$, 直腸が $p=0.0020$, 全大腸は $p=0.0015$ と、また無再発生存では結腸が $p=0.00021$, 直腸が $p=0.0001$, 全大腸は $p<0.0001$ ときわめて有意に治療群が優れているという結果となった(表4)。

このように単一の試験では有意とならない臨床研究でもメタアナリシスを行って全データを統合することによってわずかな治療効果の差を有意のものとして検出する可能性がある。

(2) PSKによる免疫化学療法のsubsetメタアナリシスとその応用

胃癌補助化学療法におけるPSKの有用性を検討した比較対照試験としては1977年から1980年までのTGOG研究および1979年から1980年まで行われたSACG研究の2試験があるが³⁾、どちらの試験でも有意の差を検出することはできなかった。

そこで両試験の S_1 と S_2 症例をあわせたものについてのIPDメタアナリシスを行って効果をみたところborderlineではあるが有意の結果が得られた(図3)。

またSACG研究では、PPD陽性の症例群で免疫療法の効果が強くみられるとの示唆も得られていたため¹⁶⁾、1985年より行った第三次のSIPでは対象症例を S_1+S_2 でPPD反応陽性の胃癌治療切除症例に絞りこんで試験を行ったところ、生存で $p=0.044$, 無再発生存で $p=0.047$ の有意差をもってPSKの効果を確認することができた¹⁴⁾。この

表4 大腸癌術後補助化学療法臨床試験の tabulated date によるメタアナリシス

結腸癌	治療法	5年		計	治療法	5年		計	Odds ratio	95%C.I.	V(lnOR)=1/ViEi	Oi-Ei	Vi=wi	wi*(lnORi-lnOR) ²
		生存	死亡			生存	死亡							
1)厚生省縦谷班1次 (癌と化療 1986)	MMCia/iv+FT	111	21	132	化療 手術	224	44	268	0.59	0.34	1.01	-7.0152	13.2426	2.027374634
	MMCiv+FT	113	23	136		224	44	268						
	手術	95	31	126		95	31	126						
	手術	319	75	394		319	75	394						
2)腸手化研1次 (癌と化療 1991)	ACNU+FT	106	51	157	化療 手術	232	89	321	0.86	0.54	1.37	-2.7143	17.8664	0.003230503
	FT	126	38	164		83	37	120						
	手術	83	37	120		315	126	441						
	手術	315	126	441		315	126	441						
3)腸手化研2次 (癌と化療 1993)	MMCiv+FT	501	168	669	化療 手術	501	168	669	1.04	0.81	1.35	2.34793	58.2953	1.862643328
	手術	444	143	587		444	143	587						
	手術	945	311	1256		945	311	1256						
	手術	945	311	1256		945	311	1256						
4)腸化研 (JUCO 1995)	MMCia/iv+5FUpo	236	57	293	化療 手術	504	116	620	0.90	0.63	1.28	-3.3103	29.9353	0.023286634
	MMCiv+5FUpo	268	59	327		222	57	279						
	手術	222	57	279		726	173	899						
	手術	726	173	899		726	173	899						
直腸癌	治療法	5年		計	治療法	5年		計	Odds ratio	95%C.I.	V(lnOR)=1/ViEi	Oi-Ei	Vi=wi	wi*(lnORi-lnOR) ²
		生存	死亡			生存	死亡							
1)厚生省縦谷班1次 (癌と化療 1986)	MMCia/iv+FT	141	81	222	化療 手術	296	134	430	1.02	0.72	1.44	0.48402	31.8558	0.752241571
	MMCiv+FT	155	53	208		157	70	227						
	手術	157	70	227		453	204	657						
	手術	453	204	657		453	204	657						
2)腸手化研1次 (癌と化療 1991)	ACNU+FT	115	57	172	化療 手術	219	111	330	0.99	0.66	1.50	-0.1506	22.8711	0.397832213
	FT	104	54	158		98	50	148						
	手術	98	50	148		317	161	478						
	手術	317	161	478		317	161	478						
3)腸手化研2次 (癌と化療 1993)	MMCiv+FT	466	181	647	化療 手術	466	181	647	0.93	0.73	1.19	-4.4627	62.246	0.277583386
	手術	405	169	574		405	169	574						
	手術	871	350	1221		871	350	1221						
	手術	871	350	1221		871	350	1221						
4)腸化研 (JUCO 1995)	MMCia/iv+5FUpo	223	93	316	化療 手術	442	171	613	0.57	0.43	0.77	-23.861	43.0332	7.447241555
	MMCiv+5FUpo	219	78	297		176	117	293						
	手術	176	117	293		618	288	906						
	手術	618	288	906		618	288	906						

Σ (Oi-Ei) Σ Vi Σ wi*(lnORi-lnOR)²
 -38.682 279.346 12.79143382

OR(Peto)	0.87	95%CI	0.77	0.98	Chi-SQ	5.356	P	0.021
----------	------	-------	------	------	--------	-------	---	-------

Test of Homogeneity	
Q	12.791
P	0.077

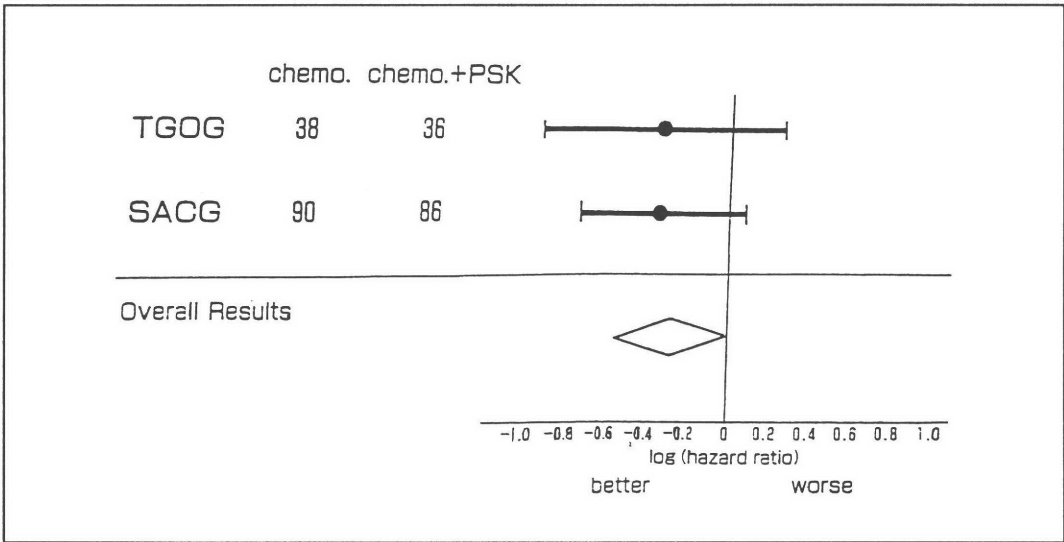


図3 TGOG 研究と SACG 研究の S₁+S₂ 症例における治療効果のメタアナリシス (Ann Cancer Res Ther, 1996)

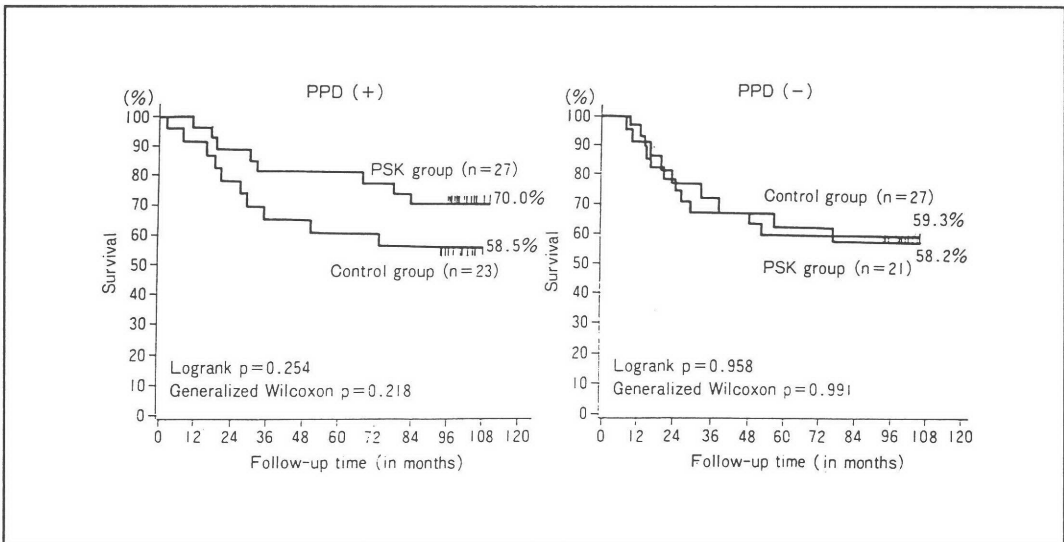


図4 SACG 研究における PPD 陽性例と陰性例の survival curve (Biotherapy, 1993)

文 献

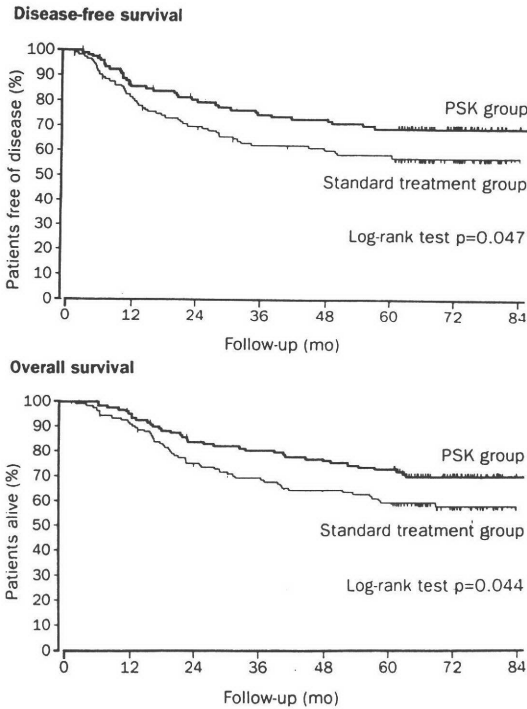


図 5 TGOG, SACG 研究のメタアナリシスをもとに企画された SIP 研究の無再発生存曲線(上)と生存曲線(下) (Lancet, 1994)

ように治療効果がある subset の症例群に認められる可能性がある場合、その subset についてメタアナリシスを行い有用性を検証することは、それに続く臨床試験を企画するにあたって大きな意義があるものと思われる (図 4, 5)。

4. まとめ

IPD メタアナリシスは莫大な時間と費用を要するものではあるが、そこから得られる情報量とその普遍性は単一の臨床試験だけでは得られない量り知れない価値を持つものと思われ、今後も本研究班において種々の治療法に関する解析を進めていくことを企画検討中である。

- 1) Huang ME, Ye YC, Chen SR et al. : Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 72(2) : 567-72, 1988.
- 2) Nelson RB, Cancer Trials : Pseudoscience or Situation Science. In Buyse ME, Staquet MJ, Sylvester RJ, eds. : *Cancer Clinical trials*. Oxford, New York, Toronto : Oxford University Press : 3-13, 1984.
- 3) Moertel C, Fleming T, McDonald J et al. : Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected coloncarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 322 : 352-358, 1990.
- 4) Smigel K : Adjuvant therapy benefits Dukes' C colon cancer patients. *JNCI* 81 : 1605-1607, 1990.
- 5) Berlin JA, Begg CB, Louis TA : An assesment of publication bias using a sample of published clinical trials. *J. Am. Stat. Assoc.* : 381-392, 1989.
- 6) 坂本純一, 平井 孝, 伊藤勝基・他 : 第 1 回 Colorectal cancer collaboration meeting に出席して—大腸癌に対する集学的治療のメタアナリシス—. *癌と化学療法* 21(1) : 123-128, 1994.
- 7) 坂本純一, 中川路桂, 内田達男・他 : 第 4 回 Early breast cancer trialists' collaborative group meeting (EBCTCG) に出席して—乳癌臨床試験のメタアナリシスの成果—. *癌と化学療法* 23(3) : 373-378, 1996.
- 8) Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC : Adjuvant therapy of colorectal cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 259 : 3571-3578, 1988.
- 9) The Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project : Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 12(5) : 960-969, 1994.
- 10) Buyse M, Piebois P : Meta-Analysis, use and misuse. *J. Clin. Oncol.* 11(2) : 382-384, 1993.
- 11) Methods section reproduced from Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group : *Treatment of early breast cancer Volume 1. Worldwide evidence 1985-1990*. Oxford University Press, Oxford, 1990.
- 12) Piedbois P, Buyse M : Meta-analysis need time, collaboration, and funding. *J. Clin. Oncol.* 12(5) : 878-879, 1994.
- 13) Stewart LA, Clarke MJ : Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data *Stat. Med.* 14 : 2057-2079, 1995.
- 14) Nakazato H, Koike A, Saji S et al. : Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer *Lancet* 343 : 1122-1126, 1994.
- 15) Geller NL, Prochan M : Meta-analysis of clinical trials : a consumer's guide. *J. Bio. Stat.* 6 : 377-394, 1996.
- 16) 坂本純一, 中里博昭, 小池昭彦・他 : 消化器癌の集学的治療としての外科的補助免疫化学療法の臨床的評価と問題点. *Biotherapy* 7 (13) : 1759-1764, 1993.

(坂本純一)