

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/1997年度

消化器癌補助化学療法および補助免疫化学療法に関する比較対照試験のメタアナリシスによる評価

1. はじめに

臨床医学の分野で、ある治療法が本当に有効かどうかを評価するためには比較対照試験による確認が必要不可欠である。しかし、症例数設計において予測した治療効果の差が期待されたものより小さくなってしまった場合は、その治療法が本当に効果があったとしても、結果としてはネガティブデータになってしまうことが考えられる。さらにやっかいなことには、それらのネガティブデータはどこにも発表されることなく埋もれてしまい、正当な評価を受ける機会を得ることはできず、実際それなりの効果が期待できる治療法であっても

「無効である」との評価がひとり歩きしてしまう場合もある。

個々の臨床試験の結果がめざましいものでなかったとしても、罹患患者数の多い、またはそれによる死亡患者数の多い疾患では、ほんの数パーセントの治療効果の差でも、それが確実なものでさえあれば数千人の患者の予後に直結するので、これを検出することはきわめて大きな意味があると考えられる。イギリスにおいて癌の研究を主宰している Imperial Cancer Research Fund (ICRF) と Medical Research Council (MRC) はこの問題に関する積極的なアプローチとして、1980年代前半よりいくつかの臨床試験の結果を総合し、結果をまとめて解析するメタアナリシスを全世界の臨床試験について行うという巨大プロジェクトを進めており、早期乳癌¹⁾や大腸癌²⁾の治療法などの評価において画期的な成果をあげてきている。

われわれも、ヨーロッパの EORCT^{3,4)} や NIH⁵⁾ との交流を行っている関係から、この MRC のプロジェクトに参加協力を行っていたが、その過程のなかでわが国で行われてきた臨床試験を正確に評価し報告を行う必要性を痛感し、1996年度より癌病態治療研究会のもとに研究班を設け日本の臨床比較対照試験のメタアナリシス研究を開始している。今回の報告では前年度にひきつづき消化器癌の補助化学療法および補助免疫化学療法に関する臨床試験について、さらに詳細なメタアナリシ

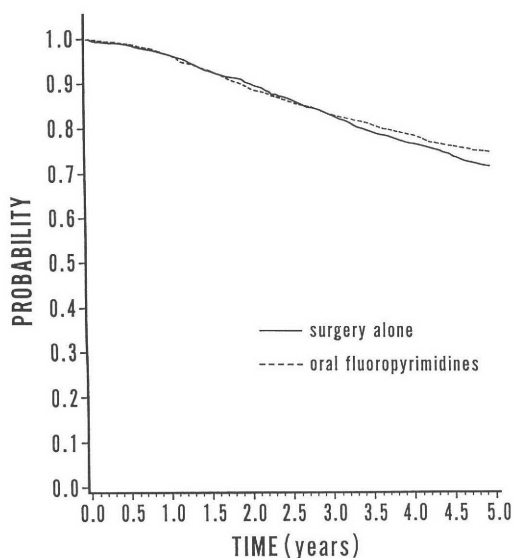


図1 適格症例における全大腸癌の生存曲線

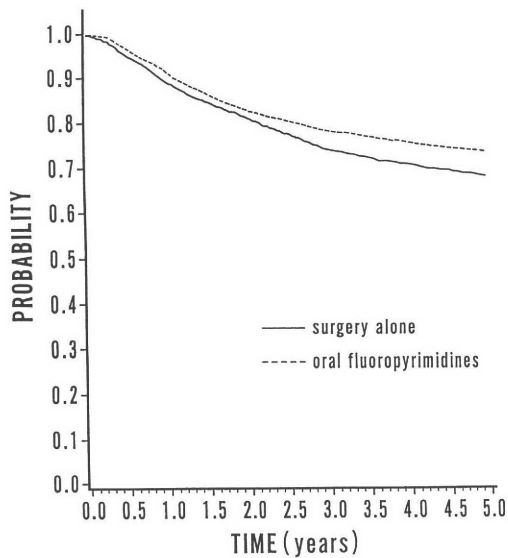


図2 適格症例における全大腸癌の無再発生存曲線

表1 IPD メタアナリシスの対象とした経口フッ化ピリミジンの臨床比較対照試験

A: 第一次大腸癌化学療法研究会 結腸 (965)・直腸 (990): 5 FU 200 mg 6 カ月
B: 大腸癌手術の補助化学療法研究会二次研究 結腸 (1,234)・直腸 (1,243): Tegafur (UFT) 300 mg 12 カ月
C: 東海 HCFU 研究会三次研究 I 法 結腸 (93)・直腸 (77): Carmofur (HCFU) 3 mg/kg 12 カ月
D: 癌集学的治療研究財団 特定研究 7 第 I 法 結腸 (863): 5 Fu 200 mg 12 カ月 直腸 (832): UFT 400 mg 12 カ月
E: 癌集学的治療研究財団 特定研究 7 第 II 法 結腸 (974)・直腸 (710): HCFU 300 mg 12 カ月 (N=7,981: 結腸 (4,129) 直腸 (3,852))

スを行ったのでその成果についてのべることとする。

2. 癌病態治療研究会メタアナリシス研究班による 1997 年度の研究活動と成果

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

大腸癌の手術補助療法としてわが国で汎く行われている。経口フッ化ピリミジン製剤に関する tabulated data メタアナリシスについては 1997 年 11 月に開催された第 59 回臨床外科学会にて、口演発表を行い全大腸癌で $p=0.021$ 、直腸癌で

$p=0.027$ と治療群が有意に優れた成績であることを報告した⁶⁾。

また IPD メタアナリシスでは各臨床試験における個別データを集積し、死亡のリスク比 0.90 ($p=0.08$)、再発のリスク比 0.08 ($p=0.0002$) と tubulated data における解析と同様に補助化学療法群の予後が手術単独群に対して良好であることを確認し、1997 年 4 月第 97 回日本外科学会パネルディスカッションにおいて報告を行っている⁷⁾。この IPD メタアナリシスをさらに進め各臨床試験の確率化割付けの状況の再チェックも行ったうえで割付けにバイアスが加わった施設の症例

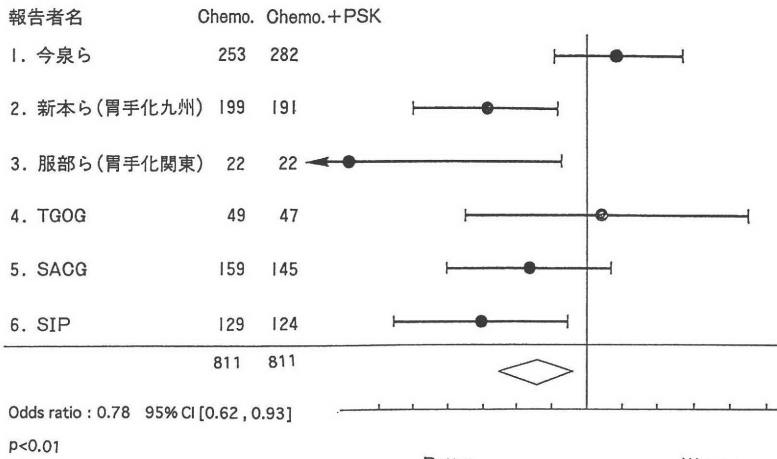


図3 Tabulated data による PSK 併用胃癌補助免疫化学療法のメタアナリシス

を除外した適格症例におけるメタアナリシスも施行し、生存(図1)および無再発生存(図2)の双方について上記の結果を再確認し、subset analysis のデータも加えて1997年5月には第33回米国癌治療学会(ASCO)にて発表を行った⁹⁾。

さらに癌集学的治療研究財団の協力により財団特定研究7⁹⁾における術後補助化学療法のIPDデータの提供を受け、特定研究7の第1法、第2法の結果を加えた5試験(表1)において治療群と手術単独群を比較したメタアナリシスを施行し、1997年12月に第19回癌の生存時間研究会にて発表し、全7,981例について生存、無再発生存の双方について有意の結果が得られることを報告した¹⁰⁾。

経口フッ化ピリミジン製剤のメタアナリシスに関しては協同研究を行っているヨーロッパのMeta-Analysis Group for CancerのMTX-5FU,ロイコポリン-5FUのメタアナリシスの結果とともに「がん集学的治療における外科の位置づけ」の特集において全体のレビューも行っている¹¹⁾。

② 免疫療法剤を併用した、胃癌補助免疫化学療法のメタアナリシスによる検討

胃癌に対するPSKを用いた補助免疫化学療法の有用性を検討したいいくつかの臨床比較対照試験について、tabulated dataメタアナリシスとIPDメタアナリシスの双方を行った。

Tabulated data によるメタアナリシスでは正しい確率化割付けが行われ、かつ、5年生存率が報告されている臨床比較対照試験についてオッズ比、95%信頼区間を算出し、PSK併用補助免疫化学療法群と化学療法単独群の予後の比較を行った。IPDメタアナリシスでは対象として東海地区で行われたTGOG, SACG, SIPの3臨床試験と、癌免疫外科研究会が中心になって行われた「宿主主要因からみたBRM至適投与方法研究会」の臨床研究の計4試験を選び、上記解析に加えて肉眼的漿膜浸潤陽性群(S1+S2)に適応を絞り込んだsubsetに対する効果の評価を試みた。その結果、tabulated data によるメタアナリシスでは6試験を統合したオッズ比は0.78、95%信頼区間は0.62~0.93となり、p<0.01の有意差をもってBRMとしてのPSK併用補助療法が化学療法単独治療に対し有用であることが示された(図3)。

また、より詳細な検討が可能であった4試験に関するIPDメタアナリシスでは、早期癌や転移癌を含めたoverallでの有意差は得られなかったものの(リスク比0.89, p=0.296)、対象を絞り込んだS1+S2症例において、リスク比0.78、95%信頼区間0.61~0.99, p=0.047となり、肉眼的漿膜浸潤陽性のstageII~III症例でPSKによる補助化学療法の効果が示されることが明らかになった。これらの結果よりPSKなどのBRMによる補助免疫化学療法の効果はmoderateであるが、かか

るわずかな差であっても症例数の多い胃癌などでは数千人の患者の予後を改善することも可能と考えられた。

この結果は1998年2月に行われる第51回日本消化器外科学会のワークショップにて報告されている¹²⁾。

3. メタアナリシス研究班による今後の活動と研究計画

癌に関するメタアナリシスを行うためには、その基礎となる臨床比較対照試験の質が大きな問題となる。消化器癌に限局してみると、近年行われたわが国の試験の質の向上は著しく、さまざまな側面からの解析が可能と考えられている。

① 経口フッ化ピリミジン製剤全体を総合した解析

Tubulated data メタアナリシス、IPD メタアナリシスの双方について最近、報告、発表された臨床試験のデータを各 trialist に請求し協力を求めることによって10,000例以上のデータを集積しうるメタアナリシスを企画している。多数症例を調査することにより subset analysis としての Dukes 分類による成績の比較、電話法による試験のみを集積したメタアナリシスと封筒法を含めたメタアナリシスの比較なども検討することが可能となってくるものと思われる。

② 個別の経口フッ化ピリミジン製剤の効果の検討

現在までは経口フッ化ピリミジン製剤としてまとめて検討を行ってきたが、個々の薬剤の作用点、作用機序などについては明らかにされていない部分も多い。そこで各種薬剤について腫瘍の部位や進行度によって効果をもっとも発現される可能性の高いものを検索するため、個々の薬剤に関する解析と covariate interaction についての検討も行う。

また手術単独群を対象とした試験のみならず導入療法+フッ化ピリミジン製剤治療を導入療法による治療のみと比較した試験についても各 industry, 各 trialist に手紙を出してリストアップし、解析するメタアナリシスを企画している。

③ 免疫化学療法に関するメタアナリシス

PSK については tabulated data メタアナリシスおよび IPD メタアナリシスの双方について有意の結果が得られているが、これをさらに確認するため論文化されていない試験や個別のデータが明らかでない試験についても調査し、情報を集積して正確な評価を行えるようにするための検索を行っている。

また OK-432 に関しても論文化された臨床試験の tubulated data メタアナリシスを試み industry および trialist の協力を求めてさらに詳細な IPD メタアナリシスを行うことを目標とする。

4. まとめ

メタアナリシスの意義と信頼性については、これまではさまざまな議論がかわされてきているが、現実的に数千例の症例を entry するような大規模比較対照試験の実現がほとんど不可能な現状では、ごくわずかであるが有意な治療効果の差を検出するうえでもっとも有効な方法であると考えられている。実際、心臓発作に対する aspirin と streptokinase の効果を検証したメタアナリシスでは、この治療法が死亡率を有意に2%改善することが示唆されている。これは1年に100万人もの死亡があるこのような疾患では、1年に20,000人ももの患者の予後が改善されることになる。また多数症例によるメタアナリシスは、データ解析の段階でいつも問題になるさまざまなバイアス (systematic error) や random error を結果的に減少させることも知られており、confirmative な解析でないにもかかわらず、historical control をおいた解析や nonrandomized trial に基づいた解析に比べると、比較にならないほど高い評価が与えられている。さらにメタアナリシスは多数症例を集結することにより、単独の試験では検証不可能なサブグループにおける治療効果や、各治療法間の interaction に関する情報を得るうえでもきわめて有用であり、臨床試験の質の向上やデータの管理がしっかりなされるようになった今日において、正確な治療法を確立するうえでもっとも重要な手法のひとつ

なってきたものと考えている。

文 献

- 1) 坂本純一, 中川路桂, 内田達男・他. 第4回 Early breast cancer trialists' collaborative group meeting (EB-CTCG) に出席して一乳癌臨床試験のメタアナリシスの成果一. 癌と化学療法, 23(3): 373-378, 1996.
- 2) 坂本純一, 平井 孝, 伊藤勝基・他. 第1回: Colorectal cancer collaboration meeting に出席して一大腸癌に対する集学的治療のメタアナリシス一. 癌と化学療法, 21(1): 123-128, 1994.
- 3) 坂本純一, 中里博昭. EORTC/MRC クリニカルトライアルのセミナーに出席して一臨床家は何を知っていなければならないか一. 癌と化学療法, 17: 701-708, 1990.
- 4) 坂本純一, 中里博昭. ヨーロッパにおける癌の臨床試験とコンピューターネットワークシステム—EORTC Data Center の Open House に出席して—. 癌と化学療法, 18: 1067-1072, 1991.
- 5) 坂本純一, 中里博昭. NIH のワークショップに出席して一癌の臨床試験におけるデータモニタリングの状況一. 癌と化学療法, 19: 1099-1104, 1992.
- 6) 坂本純一, 小平 進, 生越喬二, 中里博昭. 経口フッ化ピリミジン系薬剤による大腸癌補助化学療法臨床比較対照試験の tabulated data を用いたメタアナリシス. 日本臨床外科学会誌, 58 (suppl): 511, 1997.
- 7) 坂本純一, 浜田知久馬, 小平 進, 安富正幸・他. 経口フッ化ピリミジン系薬剤を用いた大腸癌補助化学療法のメタアナリシスによる評価. 日本外科学会雑誌, 97 (suppl): 54, 1997.
- 8) Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S, Nakazato H, Ohashi Y. A Meta-analysis of adjuvant therapy using oral fluoropyrimidines in patients with curatively resected colorectal carcinoma. Proc ASCO, 266a, 1997.
- 9) がん集学的治療研究財団. 特定研究7, 大腸癌術後補助化学療法としてのフッ化ピリミジン系薬剤の有用性に関する臨床比較試験・研究報告書.
- 10) 浜田知久馬, 坂本純一, 小平 進, 中里博昭, 大橋靖雄. 大腸癌に対する補助化学療法のメタアナリシス. 第19回癌の生存時間研究会抄録16, 1997.
- 11) 坂本純一, 加藤潤二, 安江満悟. 大腸癌の外科と集学的治療. 癌と化学療法, 25: 120-127, 1998.
- 12) 坂本純一, 合地 明, 佐治重豊, 折田薫三, 中里博昭. 比較対照試験のメタアナリシスによる胃癌補助免疫化学療法の適用と評価. 日本消化器外科学会誌, 31: 364, 1998.