

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 帝京大学医学部第一外科
 生越 喬二 東海大学医学部第二外科
 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

はじめに

メタアナリシス班による班研究も3年目に入り、各種治療法の評価について mature となってきた質の高い臨床試験の成果を加え、より正確な解析を試みる事が可能となってきた。メタアナリシスによる成果がどの程度信頼できるかについての最終的な結論が出されているわけではないが、Petoらオックスフォードのグループによる乳癌の解析¹⁾やPiedboisらMeta-analysis group for cancerによる大腸癌²⁾、卵巣癌³⁾の解析などにより、世界で行われている標準治療法に対して強い impact を及ぼすものとして汎く認められてきているようになってきていることは疑いもない⁴⁾。

癌病態治療研究会メタアナリシス班においても、前年度の研究計画に従って⁵⁾いくつかの解析を行い、興味深い結果を得ているので、1998年度に行った学会発表、投稿論文を中心として報告を行うこととしたい。

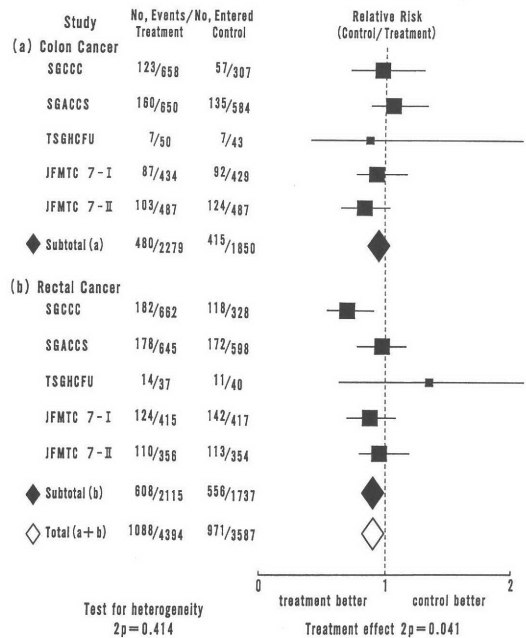


図 1 Survival risk ratios of colon and rectal cancer patients in individual trials and overall

1998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臨床試験全体のメタアナリシス
 大腸癌に対する経口フッ化ピリミジン製剤の効果については、欧米においても徐々に認められるようになってきており⁶⁾、臨床試験が開始されている。ただし終了後5年以上が経過し、解析可能な研究のほとんどはわが国で行われた臨床試験で

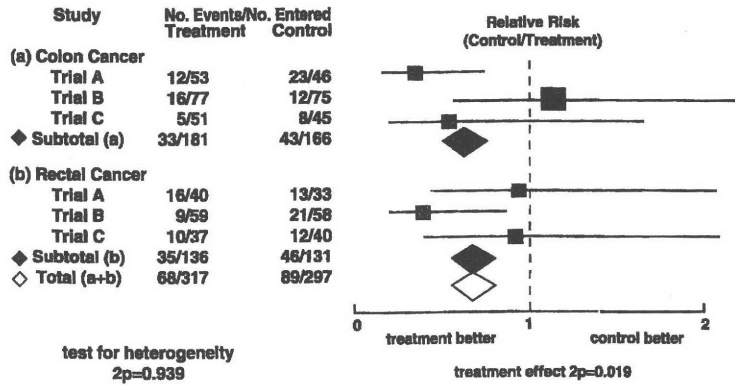


図 2 Survival risk ratios of colon and rectal cancer patients in individual study and overall (ITT based analysis)

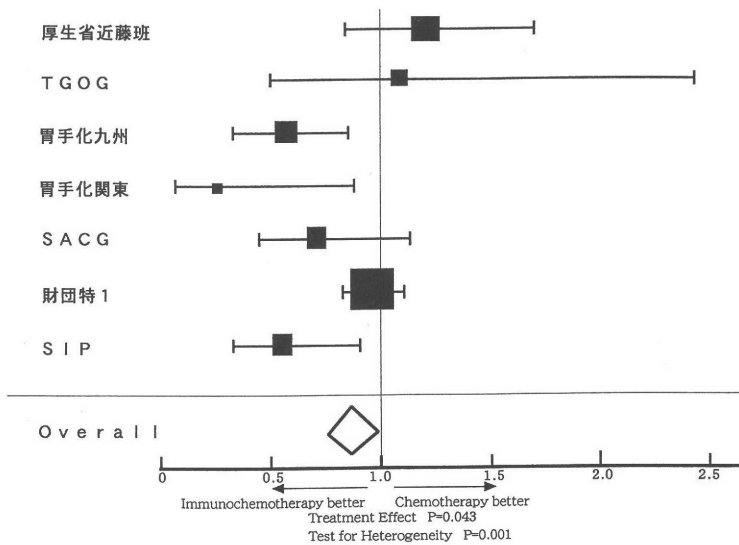


図 3 日本における PSK による治癒切除胃癌免疫化学療法のメタアナリシス

ある。経口フッ化ピリミジン製剤全体についてのメタアナリシスは、1997年5月の第33回米国癌治療学会で報告した3試験の成果を英文論文として投稿し、Japanese Journal of Clinical Oncologyの1999年2月号に癌病態治療研究会へのAcknowledgementを付記したうえで発表を行った⁷⁾。

またがん集学的治療研究財団の協力により、特定研究7の成果⁸⁾を加えた全7981例によるメタアナリシスの結果については浜田らが1997年12月

の第19回癌の生存時間研究会にて発表し(図1)、1998年度の「癌臨床・生物統計研究会誌」で報告する⁹⁾とともに、坂本らが1998年10月の第36回日本癌治療学会ワークショップにて発表を行っている¹⁰⁾。大腸癌に対する経口フッ化ピリミジン製剤全体についてみると、電話法による中央登録方法の特定研究7の臨床試験の結果が加わったことによって前回よりさらに有意の結果が出ており、信頼性の高いデータの集積によってその有効性についてもきわめて強い示唆が得られたもの

と考えられる。

2. 個別の経口フッ化ピリミジン製剤の効果の検討

経口フッ化ピリミジン製剤全体の解析に加えて、個別の薬剤についてもメタアナリシスを試みることにし、それぞれの薬剤について行われた臨床試験のデータ提供を要請する手紙を trialist および経口フッ化ピリミジン製剤に関連した全 industry に送付した。提供された臨床試験のデータについて試験の質やデータの欠損、追跡調査などを慎重に検討し、導入療法+フッ化ピリミジン製剤を導入療法単独と比較した臨床試験のうち、Carmofur (HCFU) を大腸癌に対して投与した試験のメタアナリシスを行うこととした。その結果、九州 HCFU 研究会一次研究、東海 HCFU 研究会の一次、三次研究の3研究を統合したメタアナリシスにより10年生存でリスク比0.68, $p=0.019$ の有意の結果が得られたため、1998年5月に行われた第34回 ASCO にて発表を行い¹¹⁾、論文として投稿を予定している (図2)。

3. PSK を用いた胃癌免疫化学療法のメタアナリシス

前回発表した6試験に加え、がん集学的治療財団特定研究1のデータを加えた7試験におけるメタアナリシスを行ったところOdds比0.89, $p=0.043$ と borderline ではあるが有意の結果が得られた (図3)。この成果については1998年7月に行われた第52回日本消化器外科学会総会ワークショップにて発表し¹²⁾、さらに「臨床外科」の特集「胃癌術後補助化学療法をめぐる」においてメタアナリシス班の研究成果として報告を行っている¹³⁾。

メタアナリシス研究班による1999年度の研 究活動予定

① 経口フッ化ピリミジン製剤

がん集学的治療研究財団特定研究15の報告書が1999年度中に発表される予定であり、正式に報告された段階でがん集学的治療研究財団の協力を

仰ぎ、さらに extend したメタアナリシスを企画している。

② PSK による胃癌免疫化学療法

胃癌免疫外科研究会 BRM 研究会の臨床試験と、がん集学的治療財団特定研究5の成果を加えた解析を行い、有意の結果が得られたので1999年4月に行われる第3回国際胃癌学会にて発表を行う予定である。

③ OK-432 による胃癌免疫化学療法

OK-432 を治癒切除胃癌に投与した研究について、電話法による中央登録方式の臨床試験のみについてメタアナリシスを企画している。

④ OK-432 による肺癌の免疫化学療法

肺癌切除例に対してOK-432併用免疫化学療法を化学療法単独と比較した臨床試験のメタアナリシスを行い、有効性を示唆する結果が得られたため、1999年5月のASCOにて報告を予定している。

まとめ

メタアナリシスは大規模比較対照試験が困難な現状においては、治療法を評価するうえでもっともすぐれた手法のひとつであり、今後さらにさまざまな疾患や薬剤、手術法などの評価を進めていくことが可能と考えられる。

文 献

- 1) Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet*, 339: 1-15, 1992.
- 2) Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of 5-fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 12: 960-969, 1994.
- 3) Ovarian Cancer Meta-Analysis Project. Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*, 9 (9) 1668-1674, 1991.
- 4) Wright CJ, Mueller CB. Screening mammography and public health policy: the need for perspective. *Lancet*, 346: 30-32, 1995.
- 5) 坂本純一・他. メタアナリシス班報告. 日本癌病態治療研究会誌, 4 (1): 69-73, 1998.

- 6) Pazdur R, et al. Phase II trial of UFT plus oral leucovorin: an effective oral regimen in the treatment of metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*, 12: 2296-2300, 1994.
- 7) Sakamoto J, et al. Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer: Individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Jpn J Clin Oncol*, 29 (2) 78-86, 1999.
- 8) The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan. Five-year results of a randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 25: 91-103, 1995.
- 9) 浜田知久馬・他. 大腸癌に対する補助化学療法のメタアナリシス. *癌臨床・生物統計研誌*, 18 (1) 35-38, 1998.
- 10) 坂本純一・他. 治癒切除大腸癌に対する経口フッ化ピリミジン系薬剤による補助化学療法臨床試験のメタアナリシス. *日本癌治療学会誌*, 33 (3): 74, 1998.
- 11) Sakamoto J, et al. An individual patient data meta-analysis of adjuvant chemotherapy with oral capecitabine in patients with curatively resected colorectal cancer. *Proc ASCO*, 17: 274, 1998.
- 12) 坂本純一・他. 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.
- 13) 坂本純一・他. Evidence based medicine の観点からみた胃癌補助免疫化学療法の評価. *臨床外科*, 53 (10): 1291-1299, 1998.