



## 切除不能・再発膵癌に対する Gemcitabine と UFT 併用療法の第 I 相試験

中森 正二 辻江 正徳 高橋 祐二 丸橋 繁 宮本 敦史  
永野 浩昭 堂野 恵三 梅下 浩司 左近 賢人 門田 守人\*

(*Jpn J Cancer Chemother* 31(1):51-54, January, 2004)

Phase I Study of Gemcitabine (GEM) and UFT Combination Chemotherapy for Unresectable/Recurrent Pancreatic Cancer: Shoji Nakamori, Masanori Tujie, Yuji Takahashi, Shigeru Maruhashi, Atsushi Miyamoto, Hiroaki Nagano, Keizo Dono, Koji Umeshita, Masato Sakon and Morito Monden (Dept. of Surgery and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Osaka University)

### Summary

A phase I study of gemcitabine (GEM) and UFT combination chemotherapy was performed for unresectable pancreatic cancer. The regimen included UFT orally from day 1 through day 6 and from day 8 through 13, GEM intravenously on day 7 and 14, and 1 week rest as 1 course. Administration of more than 2 courses was attempted for each patient, with the same dosage levels at all 3 scheduled steps. Nine patients were enrolled in the study. Leukopenia and neutropenia of grade 3 occurred in 2 of 6 patients at level 2, and maximum tolerated dose (MTD) was considered to be 800 mg/m<sup>2</sup> for GEM and 250 mg/m<sup>2</sup> for UFT. Clinical effects of the patients included: 2 PR, 4 NC, and 3 PD, for a response rate of 22% (2/9 patients). Reduced CA19-9 level of less than half of that at starting time was observed in 4 of 9 (44%) patients. The recommended dose for the phase II study is GEM 800 mg/m<sup>2</sup> and UFT 250 mg/m<sup>2</sup> with consideration of application to outpatients and continuing courses. Key words: Pancreatic cancer, Gemcitabine, UFT, Outpatient clinic (Received Aug. 6, 2003/Accepted Oct. 10, 2003)

**要旨** 切除不能進行・再発膵癌を対象として、gemcitabine(GEM), UFT 併用の第 I 相試験を行った。投与は、第 1~6 日および第 8~13 日に UFT を先行投与し、第 7, 14 日に GEM を投与、1 週間休薬する 21 日を 1 コースとして 2 コース以上繰り返すことを目標とした。GEM および UFT 投与量はそれぞれ 800 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup> を初期投与量 (レベル 1) として、UFT, GEM を交互に増量した。9 例が登録され、レベル 2 において dose limiting toxicity (DLT) となる白血球減少、好中球減少の副作用が 2 例に出現し、maximum tolerated dose (MTD) に達したと判断した。外来通院での施行と継続投与回数などを考慮し、第 II 相試験での推奨用量は GEM 800 mg/m<sup>2</sup>, UFT 250 mg/m<sup>2</sup> と考えた。

### はじめに

膵癌はわが国でも増加傾向にあるが、早期発見の困難さから診断時、切除不能の進行癌であることが多い。さらに切除可能であった場合でも、切除後の再発率は高く、切除不能膵癌、再発癌に対する全身的治療としての化学療法の確立が望まれる。一方、切除不能な膵癌に対する化学療法では、近年、gemcitabine (GEM) が注目を集めている。GEM は代謝拮抗剤に分類される抗悪性腫瘍剤であり、米国およびカナダで実施された 5-fluorouracil (5-FU) との第 III 相無作為化比較試験<sup>1)</sup>では、GEM による症状緩和効果が 23.8% に認められ、5-FU の

4.8% より有意に高率であることが示された。また、1 年生存率は 5-FU 群の 2% に対して、GEM 群では 18% であり、生存期間の延長に関しても GEM のほうが優れていると結論付けられた<sup>2)</sup>。現在では世界各国で膵癌に対する適応が認められ、わが国でも 2001 年 4 月から膵癌に対する適応が認められた。一方、UFT は 5-FU のプロドラッグである tegafur に 5-FU の分解系代謝酵素の阻害剤である uracil を配合した経口抗癌剤であり、膵癌に対する臨床第 II 相試験において 20% を超える奏効率が報告されている<sup>3)</sup>。

これら 2 剤の抗腫瘍効果発現機序はそれぞれ異なるが、相互作用も検討され、相乗効果が理論的予測されて

いる<sup>4)</sup>。さらに、これら単剤による副作用は軽度であり、外来通院での治療にも用いられている。QOLを重視した治療の重要性が高い進行再発膀胱癌に対して、外来診療で可能な有効な治療方法の確立は重要である。そこで、両剤の併用による治療効果の安全性と有用性を評価するための第I相臨床試験を行った。

## I. 対象および方法

### 1. 対象

本試験は単施設研究として2001年5月から2002年5月の間に実施された。対象は、①原発巣が組織診または細胞診で膀胱癌と診断された切除不能膀胱癌と根治切除後の再発膀胱癌症例、②測定可能病変あるいは評価可能病変を有する症例、③既治療例の場合は、原則として前治療より4週間以上経過している症例、④腫瘍臓器の機能に高度な障害がない症例（白血球数: 4,000~12,000/mm<sup>3</sup>, 好中球数: 2,000/mm<sup>3</sup>以上, 血小板数: 100,000/mm<sup>3</sup>以上, ヘモグロビン: 9.5 g/dl以上, AST, ALT: 施設内基準上限の2.5倍未満, 総ビリルビン: 施設内基準上限の2倍以下, 血清クレアチニン: 1.5 mg/dl以下, BUN: 25 mg/dl以下), ⑤3か月以上の生存が期待される症例、⑥PS (Karnofsky) が50以上の症例、⑦20歳以上80歳未満の症例、⑧本治療について同意の得られた症例、⑨経口摂取が可能な症例とした。

なお、除外基準として、①明らかな肺線維症、間質性肺炎を有する症例、②重傷感染症を合併する症例、③コントロール困難な心不全、狭心症、不整脈および発症後6か月以内の心筋梗塞を有する症例、④コントロール困難な糖尿病を有する症例、⑤活動性の重複癌を有する症例、⑥妊婦、授乳中および妊娠の可能性または意志のある症例、⑦重篤な薬物アレルギーを有する症例、⑧消化管潰瘍または出血を有する症例、⑨重篤な合併症を有する症例、⑩その他、主治医が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した症例とした。

### 2. 投与方法

GEMはバイアルを生理食塩水に溶解し、30分かけて第7, 14日に点滴静注し、UFTは第1~6日, 8~13日に経口投与した。3週目はGEM, UFTとも休薬し、これを1コース(3週間)とし、2コースの投与を行った(図1)。最低2コース以上、可能な限り継続投与を行った。GEM投与量は単剤による第I相試験の結果<sup>5)</sup>を基にstarting doseをGEM 800 mg/m<sup>2</sup>とした。UFTに関しては通常の経口投与量の下限である300~400 mg/日が見込まれるものとして、250 mg/m<sup>2</sup>をstarting doseとした。UFT, GEMそれぞれの投与量を交互に増量し、下記のようにレベルを設定した。

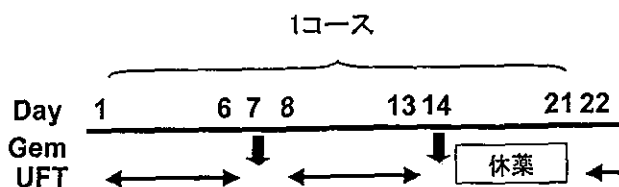


図1 投与スケジュール

投与レベル1: GEM 800 mg/m<sup>2</sup>, UFT 250 mg/m<sup>2</sup>  
 投与レベル2: GEM 800 mg/m<sup>2</sup>, UFT 300 mg/m<sup>2</sup>  
 投与レベル3: GEM 1,000 mg/m<sup>2</sup>, UFT 300 mg/m<sup>2</sup>  
 なお、第2コース開始日である休薬1週間後の検査において新規コース開始時の投薬基準（白血球数: 2,000/mm<sup>3</sup>以上, 血小板数: 70,000/mm<sup>3</sup>以上, grade 2以下の悪心・嘔吐, 食欲不振, 疲労, 脱毛, 色素沈着, grade 1以下の下痢）を1項目でも満たしていない場合は、第1コースの投与終了日より2週間を限度として次コースの投与を延期した。

### 3. 用量制限毒性 (dose limiting toxicity: DLT) の定義

本治療のDLTは、①grade 3以上の白血球減少もしくは好中球減少、②50,000/mm<sup>3</sup>以下の血小板減少もしくは血小板輸血、③grade 3以上の非血液学的毒性（悪心・嘔吐, 食欲不振, 疲労感, 色素沈着, 脱毛を除く）、④投与日の延長（第2コース目の投与が第1コース投与終了日より2週間を超えても投与できない場合）が認められた場合とした。以上のいずれかが認められた場合、この用量を最大耐量 (maximum tolerated dose: MTD) とした。なお、毒性基準はNCI/CTC ver. 2(日本語版)<sup>6)</sup>を用いた。

## II. 結果

### 1. 対象例の背景

本試験に登録された9例は全例適格であり、安全性の評価も可能であった。5例は切除不能例であり、4例は切除後再発例（すべて肝再発）であった(表1)。手術以外の前治療に関して、切除不能例5例中3例には放射線化学療法、1例には開腹放射線照射が行われ、1例は前治療なしの症例であった。切除後再発例は手術以外の前治療は行われていなかった。全例について抗腫瘍効果の評価が可能であった。

### 2. 副作用

#### 1) 血液毒性

レベル1において、grade 2の白血球減少および好中球減少が3例中1例に発現した。レベル2において、grade 2以下の血色素量の低下が1例、DLTとなるgrade 3の白血球減少および好中球減少が3例中1例に認められた(表2)。さらに、3例の追加症例においてレ

表1 症例の背景

症例数		9
性別	男性	4
	女性	5
年齢	中央値	60
	(範囲)	(55~73)
PS	(90, 100)	7
	(70, 80)	2
	(50, 60)	0
原発巣切除	非切除例	5
	再発例	4
前治療*	あり	4
	なし	5

\*: 原発巣の切除を除く

表2 副作用

投与レベル	1	2	計
対象例数	3	6	9
Grade	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
血液学的毒性			
血色素		1 2	1 2
白血球数	1	2 2	3 2
好中球数	1	2 2	3 2
血小板数			
非血液学的毒性	1	3 <sup>#</sup>	4

\*: 3例 AST/ALT 上昇例に2例の食欲不振を認めた

表3 抗腫瘍効果

投与レベル	1				2				計			
対象例数	3				6				9			
効果	CR	PR	NC	PD	CR	PR	NC	PD	CR	PR	NC	PD
		1	1	1		1	3	2		2	4	3
奏効率	33%				17%				22%			
腫瘍マーカー推移	正常値	1/10~1/2	1/2~	1/2~	正常値	1/10~1/2	1/2~	1/2~	正常値	1/10~1/2	1/2~	1/2~
		2	1	1		2	4	4		4	5	5

表4 部位別効果

投与レベル	1				2			
	CR	PR	NC	PD	CR	PR	NC	PD
評価部位								
原発巣 (n=5)		1					3	1
肝転移 (n=5)			1	1		1	1	1
腹膜転移 (n=1)						1		

レベル2の試験を行い、grade 2以下の血色素量の低下および白血球減少がそれぞれ2例、grade 3の白血球減少および好中球減少1例が認められ、本試験におけるMTDはUFT 300 mg/m<sup>2</sup>、GEM 800 mg/mm<sup>2</sup>と判断し、レベル3への移行は行わなかった。

2) 非血液学的毒性

レベル1においてgrade 1の食欲不振が3例中1例に認められたが、grade 2以上の症状は認められなかった。レベル2においては、2例のgrade 1の食欲不振と3例のgrade 1のAST/ALTの上昇を認めた。その他の非血液学的毒性のDLTについては、レベル1, 2において認められなかった。

3. 投与状況

すべての症例が2コース以上実施され、レベル1ではそれぞれ3, 4, 5コース、レベル2では、2コースが1例、5コースが2例、6コースが1例、7コースが2例に施行され、施行コースの中央値は5コース(範囲: 2~7コース)であった。2例の症例に対して、本試験が入院期間中に開始されたが、ともに3コース目以降は外来治療とし

て行われた。残り7例は、すべて外来通院にて本試験が施行された。

4. 抗腫瘍効果

効果判定の標的病変は、非切除例の5例では原発腫瘍が、切除後再発の4例では肝転移巣であった。非切除の1例では、肝転移巣および腹膜転移巣も評価可能であった。抗腫瘍効果の判定はCTにて行った。レベル別の総合効果を表3に示した。CRあるいはPRの得られた割合(奏効率)は、レベル1で33%、レベル2で17%、全体では22%であった。全例でCA 19-9が腫瘍マーカーとなり、その推移として正常値まで低下した症例は認められなかったが、治療前値の1/2~1/10の減少を認めたものがレベル1, 2でそれぞれ2例、治療前値よりの上昇あるいは1/2までの減少を認めたものがレベル1で1例、レベル2で4例であり、全9例では治療前値の1/2~1/10の減少を認めたものが4例、治療前値よりの上昇あるいは1/2までの減少を認めたものが5例であった(表3)。

臓器別の抗腫瘍効果は、脾の原発巣が評価可能であった5例において、レベル1でPRが1例認められた。肝転

移巢の評価可能であった5例では、レベル2でPRが1例認められた。腹膜転移が画像的に評価できた1例では、PRの効果が得られた(表4)。

### III. 考 察

膵癌に対する有望な新薬としてGEMが販売開始後、広く臨床応用されてきたが、単剤での治療効果は、それまで広く使用されてきた5-FUに比べ高いとの報告<sup>2,7)</sup>はあるものの、未だ満足するものではない。したがって、治療効果向上の目的で、GEMをkey drugとして、切除不能進行膵癌に対して、5-FU<sup>8)</sup>やcisplatin<sup>9)</sup>、タキソイド系抗腫瘍薬<sup>10)</sup>などの併用療法や放射線<sup>11)</sup>との併用療法が試みられてきた。しかしながら、これらの併用療法は、厳重な管理の下に行われるため入院を要することが多い。予後不良な進行膵癌を対象とした場合、社会的生活の享受が可能である外来通院を基本とした治療は、QOLを尊重する上でも重要であると考えられる。

膵癌に対してGEMが使用された当初は、症状緩和効果において有効性が認められ<sup>1,2)</sup>、また、週1回の短時間での経静脈投与が推奨<sup>12)</sup>されることから、外来通院で投与可能な化学療法剤として現在では広く使用されている。したがって、今回、GEMの外来治療における簡便性を維持しつつ、より高い抗腫瘍効果を獲得すべく、経口5-FU製剤であるUFTとの併用療法を試み、その忍容性を検討した。なお、本試験におけるGEMと5-FUの併用による抗腫瘍効果増強の理論的な背景は、5-FUによるthymidylate synthase (TS) 阻害によってGEMの細胞内取り込みに働くnucleoside transporter (NT) の発現増強が生じ、GEMのDNAへの取り込みが増し、その効果が増強されるとの実験的検討<sup>4)</sup>に基づいており、その結果に従い、UFT先行投与によるGEMの効果増強を狙った投与スケジュールが計画された。したがって、従来から用いられたGEMの基本的な投与方法(3週投与1週休薬)に基づいたUFTとの併用療法<sup>13,14)</sup>にはない投与スケジュールになっている。

今回の試験は、外来通院での施行を基本とした治療であるため、より高い安全性を考慮して通常のDLTの定義よりは軽症な副作用をDLTとした。そのために、レベル2のGEM 800 mg/m<sup>2</sup>、UFT 300 mg/m<sup>2</sup>において、骨髄抑制、特に白血球減少の副作用のためにDLTとなり、当初予定したレベル3までの検討を行うことができず、推奨用量はレベル1のGEM 800 mg/m<sup>2</sup>、UFT 250 mg/m<sup>2</sup>と判断した。入院治療を基本とした場合ならば、厳密な経過観察が可能であり、より高度な副作用をDLTとし、GEMおよびUFTの投与量を、これらの薬剤が現在単剤で使用される場合の一般的な投与量であるGEM

1,000 mg/m<sup>2</sup>、UFT 375 mg/m<sup>2</sup>程度まで増量可能であったかもしれない。しかしながら、本治療の抗腫瘍効果としては、少数例ではあるが、投与量が低いにもかかわらず、従来報告されているGEMとUFT併用療法と同程度の奏効率<sup>13,14)</sup>が得られており、その有効性がある程度示されたものと思われる。今後は、推奨用量でのGEM、UFT併用療法の第II相試験を実施し、さらに有効性、安全性を確認していく予定である。

### 文 献

- 1) Burris HA and Storniolo AM: Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 33: S 18-S 22, 1997.
- 2) Burris HA III, Moore MJ, Anderson J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2493-2413, 1997.
- 3) Ota K, Taguchi T and Kimura K: Report on nationwide pooled data and cohort investigation in UFT phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 22: 333-338, 1988.
- 4) Rauchwerger DR, Firby PS, Hedley DW, et al: Equilibrative-sensitive nucleoside transporter and its role in gemcitabine sensitivity. *Cancer Res* 60: 6075-6079, 2000.
- 5) 田口鐵男, 古瀬清行, 福岡正博・他: LY 188011の第I相試験. *癌と化学療法* 23 (8): 1011-1018, 1996.
- 6) 福田治彦, 西條長宏: NCI-CTC日本語訳JCOG版一第2版について. *癌と化学療法* 28 (13): 1993-2027, 2001.
- 7) Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al: Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E 2297. *J Clin Oncol* 20: 3270-3275, 2002.
- 8) Berlin JD, Adak S, Vaughn DJ, et al: A phase II study of gemcitabine and 5-fluorouracil in metastatic pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E 3296). *Oncology* 58 (3): 215-218, 2000.
- 9) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al: Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94: 902-910, 2002.
- 10) Sherman WH and Fine RL: Combination gemcitabine and docetaxel therapy in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Oncology* 60: 316-321, 2001.
- 11) Poggi MM, Kroog GS, Russo A, et al: Phase I study of weekly gemcitabine as a radiation sensitizer for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 670-676, 2002.
- 12) Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, et al: A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of Gemcitabine. *J Clin Oncol* 9: 491-498, 1991.
- 13) Feliu J, Lopez Alvarez MP, Jaraiz MA, et al: Phase II trial of gemcitabine and UFT modulated by leucovorin in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 89: 1706-1713, 2000.
- 14) Feliu J, Mel R, Borrega P, et al: Phase II study of fixed dose-rate infusion of gemcitabine associated with uracil/tegafur in advanced carcinoma of the pancreas. *Ann Oncol* 13: 1756-1762, 2002.

[Expanded Abstract]

## 膵癌の術前肝転移診断

一 経上腸間膜動脈性門脈造影下 CT (CTAP) + 肝動脈造影下 CT (CTHA) の有用性一

<sup>1)</sup>熊本大学大学院医学薬学研究部消化器外科<sup>2)</sup>同 放射線診断学部門高森 啓史<sup>1)</sup> 池田 理<sup>2)</sup> 金光敬一郎 辻 龍也  
近本 亮 草野 修一<sup>1)</sup> 山下 康行<sup>2)</sup> 平岡 武久<sup>1)</sup>

## 背景と目的

膵癌に対し根治切除術を行っても、約 62% の症例で肝転移再発を認める<sup>1,2)</sup>。術後早期に発現する肝転移の多くは、通常の術前および術中の精査では診断不可能な潜在性肝転移で、術中既に存在する可能性が推察される。したがって、術前肝転移巢同定の精度を高めることは、治療法の選択上極めて重要である。

本研究では、術前における膵癌の肝転移診断の精度を向上させることを目的として、経上腸間膜動脈性門脈造影下 CT (CTAP) + 肝動脈造影下 CT (CTHA) の膵癌の術前肝転移診断における有用性を、multidetector computed tomography (MDCT) と比較し検討した。

## 対象と方法

2002 年 1 月から 2003 年 2 月までの 19 例の膵癌症例に対し、術前に MDCT を施行した。画像上遠隔転移を認めた 3 例を除いた 16 例中 14 例に対し、術前に腹部血管造影を行い、その際 CTAP + CTHA を施行した。CTAP において門脈血流欠損像を呈し、CTHA において造影効果を有する腫瘤像を、CTAP + CTHA 上、肝転移陽性と診断した。なお、肝転移の存在診断は、下記のごとく規定した。つまり、肝転移陽性は、組織学的に証明されたもの、または、経過観察期間中 (4~17 カ月) に肝腫瘍の増大が画像上認められたものとした。肝転移陰性は、手術症例 (4 例) では術中超音波を含めた術中所見で肝腫瘍を認めなかったもの、または、経過観察中 (6~16 カ月) に画像上肝腫瘍像

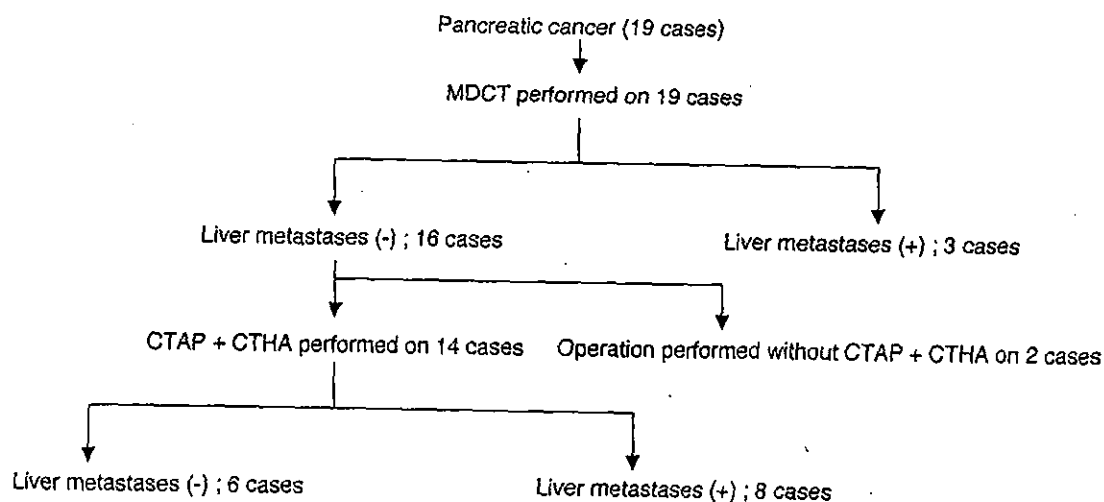


図 1 MDCT および CTAP + CTHA による膵癌の術前肝転移診断

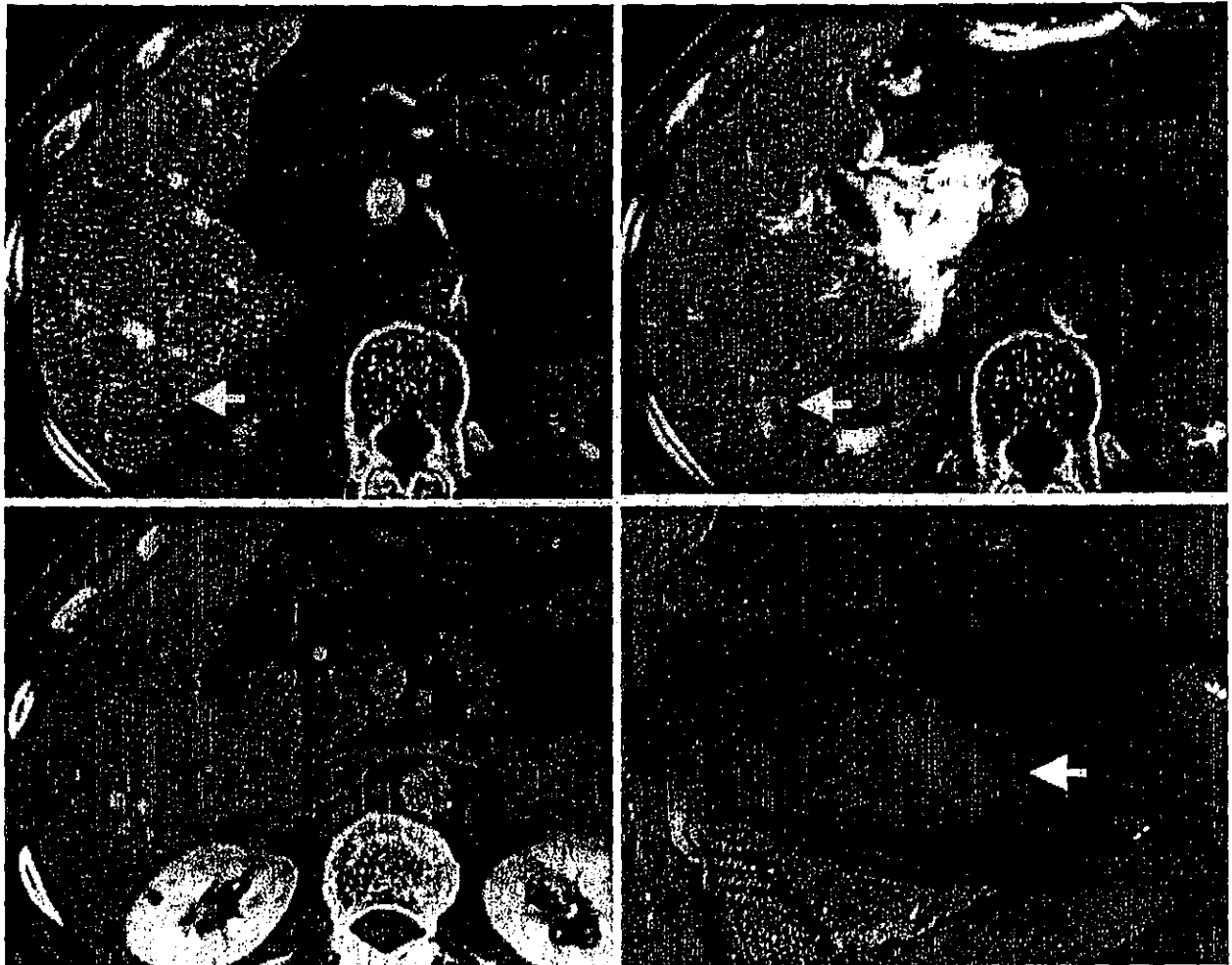


図2 肝転移巣のCTAP+CTHA, MDCTおよび術中所見の対比  
 a|b CTAPにおいて門脈血流欠損像を呈し (a), 同部位にCTHAにおいて造影効果を有する腫瘤像を認める (b). MDCTでは腫瘤像を同定できなかったが (c), 術中所見では, CTAP+CTHAで同定できた同一部位に肝転移巣を認めた.

を認めなかったものとした。

### 結果と考察

MDCTにて肝転移巣を同定できたのは3例で、それらの転移巣は、全例多発性であり、最大径は43~80 mmであった。MDCTでは肝転移陰性であった16例中14例にCTAP+CTHAを行い、8例(57.1%)に肝転移を同定できた(図1)。CTAP+CTHAでのみ同定できた転移巣の大きさは5~15 mmで、大部分が10 mm以下であった。CTAP+CTHAでのみ肝転移陽性とした8例中2例に開腹術を施行し、全例術中にCTAP+CTHAで同定された部位に一致して病巣を確認し(図2)、組織学的に肝転移巣であった。残りの

6例中4例は経過観察中(4~17ヵ月)に病巣の増大を認め転移巣と診断し、残りの2例は経過観察中(8, 10ヵ月)に病巣の増大を認めず、CTAP+CTHAの感度は75.0%(6/8)であった。CTAP+CTHAで肝転移陰性とした6例では、2例でのみ経過観察中(10, 14ヵ月)に肝転移の出現を認め、特異度は66.7%(4/6)であった。一方、MDCTの感度は23.1%、特異度は100%であった。

以上の結果から、肺癌の術前肝転移診断に関して、CTAP+CTHAは、大きさ10 mm未満の転移巣の診断も可能であり、MDCTに比して高い診断能を有し、より厳格に手術適応症例の選別が出来、治療方針の決定上極めて有用な検査と思われる。

## 文 献

- 1) Griffin JF, Smally SR, Jewell W, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990 ; 66 : 56-61.
- 2) Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1997 ; 21 : 195-200.

*Expanded abstract cited from the original paper :*

Takamori H, Ikeda O, Kanemitsu K, et al. Preoperative detection of liver metastases secondary to pancreatic cancer : utility of combined helical computed tomography during arterial portography with biphasic computed tomography-assisted hepatic arteriography. *Pancreas* 2004 ; 29 : 188-92.

# 4

## 消化器癌肝転移に対する外科治療

齋浦 明夫\* 山本 順司\* 古賀倫太郎\*  
関 誠\* 山口 俊晴\*

Key words : 大腸癌, 胃癌, 肝転移, 肝切除

### 要旨

転移性肝癌は切除により根治が期待できる数少ない遠隔転移である。切除適応や予後は原発部位により異なる。大腸癌肝転移は少数であれば局在に関係なく切除が第一選択であるが、両葉多数であっても切除可能であれば長期生存が得られる場合が少なくない。胃癌肝転移は肝切除の適応となる場合は少ないが、限られた症例においては、切除効果が期待できる。転移性肝癌は正常肝を背景とする場合が多く、近年の肝臓外科技術の進歩に伴い、切除適応は広がっている。今後、化学療法など全身療法の進歩により、局所療法としての肝切除の役割はいっそう重要となるものと考えられる。

ablation 治療が試みられているが、ラジオ波による治療は切除に比べ明らかに局所再発率が高いことが報告されており、切除可能な症例に対する安易な ablation 治療は慎むべきである<sup>3)</sup>。また、化学療法の奏効率が向上しているものの、多くの転移性肝癌においてはいまだ外科的切除が唯一の根治可能な治療法であることに変わりはない。

転移性肝癌は、①肝外病変がない、もしくは制御可能である、②肝転移がすべて切除でき肝切除が安全に行いうる。この原則に従い肝切除の適応を決定するが、原発部位やその他の因子により切除後の成績は異なっている。

大腸癌肝転移に対する肝切除の効果は広く認知されており、肝切除術により、予後は改善され根治が得られることが知られている<sup>4),5)</sup>。切除後の生存期間の中央値は35~44カ月であり非切除症例(生存期間中央値:15カ月)に比べ良好である。現在、切除可能であれば少数個の場合、外科切除が原則である。しかし多数個の場合は一定の見解はない<sup>6)</sup>。

胃癌については大腸癌に比べ、他の非治癒因子が存在する場合が多く、肝切除の適応となる場合は少ない。しかし、切除により治癒する例

### はじめに

近年、手術手技や術前術後管理の向上により、肝切除は広く安全に行われるようになった。わが国では硬変肝に対する肝切除術の経験が豊富であり、肝切除の技術水準は高い。転移性肝癌は正常肝を背景とする場合が多く、専門施設で行えば肝切除の手術死亡率は0~1%である<sup>1),2)</sup>。一方、局所療法としてラジオ波など

\*癌研究会附属病院消化器外科  
(〒170-8455 東京都豊島区上池袋1-37-1)



表1 癌研究会附属病院における転移性肝癌に対する肝切除  
(1990年1月～2002年12月まで；328肝切除)

原発	症例数	%	肝切除数	1回	2回	3回以上	MST(月)	5年生存者(人)
大腸癌	192	66.0	218	171	17	4	49	52
乳癌	32	11.0	33	31	1	0	41	3
胃癌	28	9.6	31	25	3	0	19	3
婦人科系悪性腫瘍	8	2.7	8	8	0	0	18	1
胆膵癌	7	2.4	8	6	1	0	5	0
間葉系腫瘍	5	1.7	10	3	1	1	41	0
食道癌	5	1.7	5	5	0	0	41	0
十二指腸癌	3	1.0	3	3	0	0	23	0
膵内分泌腫瘍	3	1.0	4	2	1	0	29	1
腎癌	3	1.0	3	3	0	0	66	1
その他	5	1.7	5	5	0	0	14	1
計	291		328	262	24	5		62

MST : median survival time

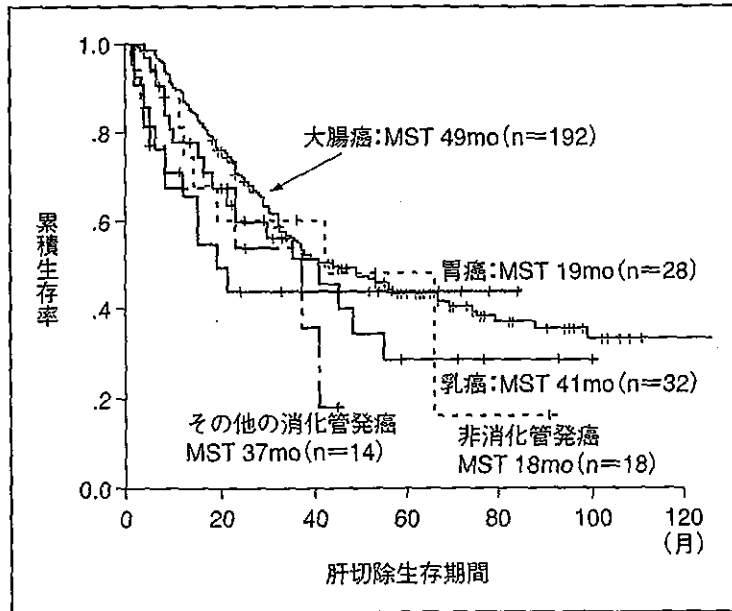


図 転移性肝癌に対する肝切除後の生存期間

もあり、症例によっては肝切除の効果が認められる。以下、当科の成績を述べることにする。

## I. 当科における転移性肝癌症例

1990年1月～2002年12月まで転移性肝癌に対し291症例に対し328回の肝切除を行った

(表1). 原発巣の内訳を表1に示す, 大腸癌がもっとも多く192症例(66.0%)であった. 乳癌(32症例, 11.0%)胃癌(28症例, 9.6%)であった. 図に原発巣別肝切除後の成績を示す.

## II. 大腸癌肝転移

この項のポイント

- 両葉多発転移でも長期生存が得られ, 切除効果が得られる.
- 正常肝の場合, 機能的残肝容積が30%以上あることが必要条件である.

当院での大腸癌肝転移の手術適応を表2に示す. 1990~2002年までの13年間で192症例224回の大腸癌肝転移切除症例を経験した(表2). 全症例の累積5年生存率は44%, 生存期間の中央値は49カ月であった(観察期間中央値33カ月).

現在の当科の切除方針を表3に示す. 肝転移は何個まで切除するかに関しては議論が分かれるところであるが, 当科では個数によって切除適応は制限していない. 5個以上の肝転移症例であっても, 生存期間中央値は33カ月かつ長期生存例も認めており十分切除効果が期待できる. ただし, 多数個転移の場合, 肝内再発率が高く, 再肝切除を含め追加治療が遅れないよう術後の経過観察は重要である. また, 切除様式は原発性肝癌と異なり, 系統的切除にこだわる必要はない<sup>7)</sup>. 分子生物学的に検討した結果では, 腫瘍縁より3mm離れた部位での腫瘍陽性率は6%であった<sup>8)</sup>. 現実的には, 腫瘍を露出しないように部分切除することが肝要である.

また, 両葉多数肝転移の多くは葉切除+部分切除となることが多い. 正常肝の場合, 残肝容積が30%であることが肝切除の必要条件である. 流入血管である肝動脈と門脈が走行する各区域グリソンと流出血管である静脈が存在して

表2 1990~2002年の13年間における当科の大腸癌肝転移切除症例

	患者数	5年生存率 (%)	MST (月)	p
全体	192	44	49	
性別				
男	108	43	52	
女	84	44	39	0.801
年齢				
<70	161	46	52	
≥70	31	33	44	0.129
原発				
結腸	133	50	67	
直腸	59	31	33	0.002
原発巣リンパ節転移				
n0	51	44	53	
n1	75	47	41	0.701
n2≤	43	33	33	0.144
切除時期				
同時	85	33	37	
異時	107	52	69	0.058
肝切除回数				
1	163	43	41	
2≤	29	44	56	0.579
転移個数				
単発	95	46	52	
2~4	71	43	49	0.772
5≤	20	24	33	0.127
肝門部リンパ節転移				
陰性	183	46	53	
陽性	9	0	17	<0.0001

5年生存率はKaplan-Meierによる  
p値はlog-rank testにより算出  
MST: 生存期間中央値

表3 大腸癌肝転移の手術適応と時期

- 肝転移が完全切除可能であれば, 個数局在に関係なく, 肝切除の適応とする.
- 機能的残肝容積>30%.
- 大動脈周囲リンパ節転移, 腹膜播種がない.
- 少数の肺転移など制御可能な遠隔転移が存在する場合は肝切除の適応とする.
- 同時転移の場合, 可能であれば同時切除とする.

肝機能が正常に保たれる。転移性肝癌の場合、非解剖学的切除となる場合が多いので、超音波で確認しながら、不必要にグリソンを損傷しないよう心がける。また、肝静脈が閉塞しているとその区域の門脈が流出路として逆流することが報告されており、腫瘍縁確保のため肝静脈合併切除する場合は積極的に再建を行う。術前門脈塞栓術は残肝容積を増加させ切除率を増加させることができるが、肝転移により残肝が代償性肥大している場合が多く、適応となることは少ない。門脈塞栓術により腫瘍細胞増殖が促進されることが観察されており、適応は慎重にすべきである<sup>9)</sup>。

肝門部リンパ節転移陽性例は当科において9例(4.6%)に認め、生存期間中央値17カ月であり肝切除後の予後が極端に悪い。これらの症例に対しての肝切除の適応は現時点では乏しい。近年、新規抗癌剤や分子標的治療薬の開発が進んでおり、これらと外科切除を組み合わせたmultimodality therapyが必要になるだろう。

術前術後補助化学療法の意義は現在のところ明らかではない。他の癌種においては術後補助化学療法の意義が無作為臨床比較試験で明らかにされつつあり、今後転移性肝癌についても期待される<sup>10)</sup>。

### Ⅲ. 胃癌肝転移

この項のポイント

- 肝転移以外の非治癒因子が存在する場合が多く、切除率は低い。
- 治癒切除できた場合は長期生存も得られる。

胃癌は大腸癌に比べ悪性度が高く、高率に肝転移以外の非治癒因子が合併している場合が多く、肝切除の適応となる確率は低い。大腸癌肝転移の切除率が40~55%に対し、胃癌肝転移の切除率は10%未満である。一方、肝切除術の安全性の向上とTS-1など効果のある抗癌剤の登場により、胃癌肝転移に対する肝切除の成績は向上し、適応は拡大しつつある。

当科においては1990~2002年の13年間に24例の胃癌患者において肝切除を行った。生存期間の中央値は19カ月であり、うち4例が5年以上生存中である。胃癌肝転移切除後における予後因子の解析では、諸施設より報告があるものの、いずれも症例数が少なく、一定の結論は出ていない<sup>11),12)</sup>。当科では、肝外病変がなく、肝切除により癌が完全に切除可能であり、化学療法による治療効果が期待できない場合、積極的に肝切除を行う方針としている。

#### 用語解説

##### ◆機能的残肝容積

肝臓は流入血管(肝動脈、門脈)と流出血管である肝静脈がそろって機能が保たれる。肝切除の際、肝動脈と門脈が伴走するグリソン鞘を損傷すると、その領域は阻血域となり変色する。一方、

肝静脈を損傷するとその領域にうっ血域が出現し、門脈が逆流することが観察されることがある。阻血域やうっ血域では肝実質が残存していても肝機能は低下しており、これらの領域を除いた肝容積を機能的残肝容積と呼ぶ。

## IV. その他の肝転移

この項のポイント

- 他の消化器原発転移性肝癌に対しては肝切除により一定の延命効果が得られる。

乳癌肝転移は systemic disease と捉えることができる。乳癌は化学療法の奏効率が高く、全身化学療法が第一選択の治療法である。しかし、化学療法の効果が減弱し、肝転移病巣が生命決定因子となる場合に限って肝切除の適応を検討する。消化管原発癌も近年化学療法の奏効率が上昇してきており、乳癌肝転移の成績は参考になると思われる。

当科での 32 症例の肝切除症例の生存期間中央値は 41 カ月であった。術後も全身化学療法が必要であるが、限られた症例によっては、肝切除を考慮する価値があるといえる。大腸癌および胃癌以外の消化管原発転移性肝癌に対して長期生存例は得られていないものの生存期間中央値は 37 カ月であり、一定の延命効果は期待できる。大腸癌の肝切除基準に従えば肝切除を行えば、延命効果とともに長期生存例が得られる可能性があると思われる。

### まとめ

肝切除の進歩に伴い、肝切除は安全に行えるようになった。正常肝の場合、機能的残肝容積が 30% であることが必要条件である。大腸癌肝転移に対する肝切除は少数転移の場合、切除が原則である。多数の転移症例であっても個数や肝内転移分布に関係なく、切除可能であれば肝切除の適応となりうる。両葉多数個転移を認めた場合でも、積極的再肝切除により、長期生存も得られる。その他の転移性肝癌の場合、肝切除の適応となる場合は少ないが、限られた症

例において切除効果が得られる。その際、原発巣の生物学的悪性度や他の治療法の有効性を考慮に入れる必要があり、症例ごとに検討する必要があると考えられる。

### 文 献

- 1) Imamura, H., Seyama, Y., Kokudo, N., et al.: One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch. Surg.* 138; 1198-1206, discussion 1206, 2003
- 2) Belghiti, J., Hiramatsu, K., Benoist, S., et al.: Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J. Am. Coll. Surg.* 191; 38-46, 2000
- 3) Abdalla, E. K., Vauthey, J. N., Ellis, L. M., et al.: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 239; 818-825; discussion 825-827, 2004
- 4) Minagawa, M., Makuuchi, M., Torzilli, G., et al.: Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann. Surg.* 231; 487-499, 2000
- 5) Fong, Y., Cohen, A. M., Fortner, J. G., et al.: Liver resection for colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.* 15; 938-946, 1997
- 6) Kokudo, N., Imamura, H., Sugawara, Y., et al.: Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 11; 84-91, 2004
- 7) Yamamoto, J., Sugihara, K., Kosuge, T., et al.: Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 221; 74-78, 1995
- 8) Kokudo, N., Miki, Y., Sugai, S., et al.: Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch. Surg.* 137; 833-840, 2002
- 9) Kokudo, N., Tada, K., Seki, M., et al.:

Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 34; 267-272, 2001

- 10) Kato, H., Ichinose, Y., Ohta, M., et al.: A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N. Engl. J. Med.* 350; 1713-1721, 2004
- 11) Sakamoto, Y., Ohyama, S., Yamamoto, J., et al.: Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients. *Surgery* 133; 507-511, 2003
- 12) Saiura, A., Umekita, N., Inoue, S., et al.: Clinicopathological features and outcome of hepatic resection for liver metastasis from gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 49; 1062-1065, 2002

### Summary

Hepatectomy for Liver Metastases from Gastrointestinal Cancer

Akio Saiura\*, Junji Yamamoto\*, Rintaro Koga\*, Makoto Seki\* and Toshiharu Yamaguchi\*

Liver resection is the only treatment that offers a cure for patients with liver metastasis from gastrointestinal malignancies. The prognosis after hepatectomy depends on the primary site. Liver resection of colorectal metastases is widely accepted. The presence of bilobar metastases is not necessarily a contraindication for liver resection. 5-year survivors are not uncommon in patients with multiple metastases. In a collected series of resected liver metastases from gastric carcinoma, long-term survivors were uncommon. However, in a series of highly selected cases, hepatectomy contributed to the 5-year survival rate. In experienced hands, liver resection is safe. In the future, surgical therapy will play a more important role in liver metastasis.

**Key words:** colorectal cancer, gastric cancer, liver metastasis, hepatectomy

\*Department of Surgery, Cancer Institute Hospital, 1-37-1 Kamiikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 170-8455, Japan

若手からベテランまで—日常診療必携マニュアル

2004年11月刊

自然史

日常診る消化器疾患

からみた

治療戦略

監修: 白鳥 康史 (岡山大学大学院消化器・肝臓・感染症内科) 定価 (本体 3,400円+税)

本書は、日常で診療する消化器疾患の成り立ちや全体像を把握し、個々の症例のその時点・時点において、EBM, ガイドライン, Informed Consentを駆使してもっとも適切な医療サービスを支援する一助となることを願って企画した。

A5変形判 約310頁 送料340円



日本メディカルセンター

ホームページアドレス: <http://www.nmckk.co.jp>

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町1-64 ☎03(3291)3901(代) FAX03(3291)3904

総説

経時観察研究における欠測データの解析  
Analysis of Missing Data in Longitudinal Studies:  
A Review

松山 裕\*  
Yutaka Matsuyama

\*東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻 生物統計学  
Department of Biostatistics, School of Health Sciences and Nursing,  
University of Tokyo  
e-mail: matuyama@epistat.m.u-tokyo.ac.jp

Missing data is a prevalent complication in the analysis of data from longitudinal studies, and remains an active area of research for biostatisticians and other quantitative methodologists. This paper reviews several statistical methods that are used to address outcome-related drop-out. We begin with a review of important concepts such as missing data patterns, missing data mechanisms, ignorability and likelihood-based inference, which were originally proposed by Rubin (1976, *Biometrika* 63, 581-592). Secondly, we review the simple analysis methods for handling drop-outs such as a complete-case analysis, an available data analysis and a last observation carried forward analysis, and their limitations are given. Thirdly, we review the more sophisticated approaches for handling drop-outs, which take account of the missing data mechanisms in the analysis. Inverse probability weighted methods and multiple imputation methods, which represent two distinct paradigms for handling missing data, are reviewed. The analysis methods for non-ignorable drop-outs are also reviewed. Three approaches, selection models, pattern mixture models and latent variable models are presented. We illustrate the analysis techniques using the longitudinal clinical trial of contracepting women reported by Machine *et al* (1988, *Contraception* 38, 165-179). We briefly review the analysis methods in the presence of missing covariates. Finally, we give some notice in the analysis of missing data.

*Key words:* Missing data, Drop-out, Missing data mechanisms, Ignorability, Selection models, Pattern mixture models, Inverse probability weighting, Multiple imputation, Latent variable models, Sensitivity analysis.

1. はじめに

ほとんどすべての臨床・疫学研究において、予定していたすべてのデータを測定できることはまれであり、データ解析の際には欠測データ (missing data) の問題に少なからず直面する。対象

者の状態を時間を追って観察する経時観察研究 (longitudinal studies) においては、追跡期間中に対象者に対してデータを測定する機会が断面研究 (cross-sectional studies) よりも増えるので、欠測データの問題は特に重要となる。

欠測データが存在する場合の統計解析上の問題点は、サンプル数の減少にともなう「精度の減少」と、対象者の状態、あるいは特性に応じた選択的な欠測にともなう「バイアス」の問題である。前者の問題に関しては、単純に、欠測データが存在すると解析に貢献する対象者数 (あるいは、時点数) が減るので、検出力の低下、あるいは信頼区間の幅が広がるという問題である。後者の問題は、例えば、状態の悪い対象者ほど結果の測定がなされない場合には、得られるデータは状態の良い対象者のデータが多くなり、その結果として選択バイアス (selection bias) が生じ、すべてのデータが測定されていた場合の真の結果と解析結果が食い違う問題である。欠測データの解析を複雑にしているのは後者のバイアスの問題である。

単純な二群比較 (各群の対象者数は10人) の例で上記の問題を考えてみる。試験群と対照群のそれぞれの対象者に対してある検査値を測定し、その平均値の群間比較に興味があったとする。ここで、対照群においてはすべての測定がなされたが、試験群では8人のデータしか取れず、残りの2人の検査値は欠測であったとする。もし、この2人の欠測データが検査値を測定する際に偶然に試験管が壊れたことによって生じたならば、18人の観察データだけで、例えば $t$ 検定を行っても、検出力の低下はあるものの、得られる結果にはバイアスは少ないと思われる。一方、もし、この2人の欠測データが検査値を測定する際の測定機器の検出限界を超えたために生じたならば、欠測値を無視した解析は見つけない試験群の効果をマスクしてしまうことになる。この単純な例は、欠測データの解析に対する最も基本的で重要なテーマ「欠測データが存在する場合には、欠測理由を注意深く考えなければならない」を示している。データが欠測する理由 (欠測メカニズム) が、当該の結果変数とは全く無関係に生じているならば、解析は複雑にはならないが、そうではない場合には、欠測メカニズムを無視した単純な解析結果には一般にバイアスをともなう。

欠測データにもその変数の役割に応じて、「原因 (治療、曝露) 変数の欠測」、「共変量や交絡変数の欠測」、「結果変数の欠測」の3つに分けて考えることができる。そもそも対象者のグループ分けを示す原因変数が欠測することなどないと考えられるかもしれないが、治療法の有効性を評価するランダム化臨床試験では、例えば、治療不遵守、治療拒否、併用薬違反などのように研究計画書に記載されている予定していた治療スケジュールを守れず、治療の測定が不完全になる場合がある。この問題に関しては、解析対象集団の定義にいくつかの議論があるものの、群間の比較可能性を保つ (バイアスを少なくする) ために、ランダム化された治療群に基づいて群間比較を行う intention-to-treat 解析が標準的に行われる (厚生省医薬安全局審査管理課長, 1998)。また、ランダム化をとまわらない疫学研究のような観察研究 (observational studies) では、曝露の測定自体が難しいため、曝露変数の定義が正確でないことがよくある。この問題は、誤分類 (misclassification) バイアスとして知られている (Rothman and Greenland, 1998)。2つめの共変量の欠測に関しては、第一義的な解析としては共変量で調整しない単純な群間比較が行われるランダム化臨床試験では大きな問題とならないかもしれないが、補足的にモデルを用いた予後要因の調整解析を行う場合もある。また、交絡が常に存在すると考えられる疫学研究では、調整した解析がメインと

なることが多く、そのような場面では共変量の欠測の問題は重要である。最後の結果変数の欠測の問題は、追跡不能や副作用による治療の中止などによって、エンドポイントの測定ができない場合である。現実のデータでは、観察された欠測データの種類がこれら3つの変数のどれかだけということはまれで、すべての種類の欠測が同時に観察されるのが通常であろうが、本総説では、特に、結果変数のみが欠測している場合の統計解析手法についてレビューする。

経時観察研究における結果変数が欠測した場合の統計解析手法としては、欠測データを無視した単純な解析手法からデータが欠測する理由である欠測メカニズムを積極的に解析に取り込んだより複雑な解析手法までさまざまなものが提案されている。紙面の都合上、そのすべての方法を詳細にレビューすることはできないが、欠測データ解析に関するテキスト (Little and Rubin, 2001)、欠測データ解析を扱った経時観察データ解析に関するテキスト (Diggle et al., 2001; Fitzmaurice et al., 2004; Verbeke and Molenberghs, 2000)、経時観察データに限定はしていないが、カテゴリカルデータ解析における欠測データの問題を詳細に扱っているテキスト (Fleiss et al., 2003)、欠測データ解析に関するいくつかのレビュー論文 (Greenland and Finkle, 1995; Hogan et al., 2004; Little, 1992, 1995) も参考にしていただきたい。

本総説の2節から4節では、Rubin (1976)、Little and Rubin (2001) によって導入された欠測データ解析におけるいくつかの重要な概念を述べる。5節では、欠測データに対する単純な解析方法とその問題点を述べる。6節では、欠測メカニズムを積極的に解析に取り込んだより複雑な解析方法をいくつか紹介する。7節で、共変量が欠測している場合の問題について簡単に紹介する。最後に、8節で欠測データ解析全般に関する注意点を与える。

## 2. 欠測データのパターン

### 2.1 ある臨床試験データ

表1は、避妊をしている女性に対してデポ酢酸メドロキシプロゲステロン (DMPA) の効果があるかどうかを調べた臨床試験の結果である (Fitzmaurice et al., 2004; Machin et al., 1988)。対象者は1151人の女性で、DMPA注射の投与量が150mg (575人) か100mg (576人) のどちらかにランダム化され、その後90日間隔で3回の注射がおこなわれた。最終追跡時点は4回目の注射の後90日の時点、すなわちランダム化時点の最初の注射から1年後である。この臨床試験における結果変数 (エンドポイント) は、各追跡期間 (90日間) において無月経を経験したかどうかの2値変数であり、1人の対象者につき最高で4回 (時点1: 3ヶ月目, 時点2: 6ヶ月目, 時点3: 9ヶ月目, 時点4: 12ヶ月目) の結果変数がある。なお、無月経を経験したかどうかは、ある一定期間の月経出血がないことであり、これは対象者の記録 (月経日記) にもとづいて判断された (Machin et al., 1988)。

表1に示したように、各時点での対象者数は一定でなく、最初の3ヶ月 (時点1) では1151人のすべての対象者に対してその期間内で無月経を経験したかどうかのデータが存在するが、時点2以降では、かなりの対象者において結果変数の測定がなされていない。

表2に、結果変数の観察パターンの分布を示す。表中の観察パターンには、各時点で結果変数が観察された場合には○、観察されていない場合には×の記号で、観察されたすべてのパターン



表 1. DMPA の無月経に対する効果を調べた臨床試験の結果

時点	群	無月経		合計
		あり	なし	
1	150 mg	118 (20.52%)	457	575
	100 mg	107 (18.58%)	469	576
2	150 mg	160 (33.61%)	316	476
	100 mg	125 (26.21%)	352	477
3	150 mg	192 (49.36%)	197	389
	100 mg	159 (38.88%)	250	409
4	150 mg	189 (53.54%)	164	353
	100 mg	181 (50.14%)	180	361

表 2. 結果変数の観察パターンの分布

観察パターン	150 mg	100 mg
(○, ×, ×, ×)	99 (17.22%)	99 (17.19%)
(○, ○, ×, ×)	87 (15.13%)	68 (11.81%)
(○, ○, ○, ×)	36 (6.26%)	48 (8.33%)
(○, ○, ○, ○)	353 (61.39%)	361 (62.67%)
合計	575	576

を示している。例えば、(○, ×, ×, ×) は時点1のみ結果変数が観察され、時点2以降の結果変数が観察されていないことを意味する。時点4の最後まで観察された対象者は、150 mg 群で 61.39%、100 mg 群で 62.67%であり、150 mg 群のほうが観察割合がわずかに低いようである。

## 2.2 欠測データの単調性と非単調性

対象者  $i$  ( $i = 1, \dots, N$ ) に対する時点  $t$  ( $t = 1, \dots, T$ ) における結果変数を  $Y_{it}$  とし、各時点で対象者が観察されているかどうかを表す指示変数を  $R_{it}$  ( $Y_{it}$  が観察されていれば 1、観察されていなければ 0 をとる変数) とする。欠測データに関する指示変数  $R_{it}$  の並び方 (パターン) によって、欠測データは単調な欠測 (monotone missing) と非単調な欠測 (non-monotone missing) の 2つのパターンに分類される。前者は表2のようなデータで、ある対象者に対する最初の時点からある時点  $t$  までのすべての結果変数は観察されるが、時点  $t+1$  以降のすべてのデータが欠測である場合で、脱落 (drop-out) とも呼ばれる。一方、後者は、それ以外の欠測パターンで、ある時点で観察がなされなかったとしても再び観察されるような場合であり、間欠的な欠測 (intermittent missing) とも呼ばれる。表3に、指示変数  $R_{it}$  と結果変数  $Y_{it}$  の間の関係を模式的に表したものを単調、非単調な欠測それぞれの場合を示す。

一般に、非単調な欠測パターンは、考慮すべき欠測データのパターン数が多くなるので、単調な欠測パターンよりも扱いが難しくなる。現実のデータでは、2つの欠測パターンの両方が同時に観察されるであろうが、以降では、より定式化がしやすく、また、欠測理由が直接的にも間接的にも対象者の状態 (結果変数の測定プロセス) により強く依存していると考えられる単調な欠測データ (脱落) のみを扱うことにする。

表 3. 欠測に関する指示変数  $R_{it}$  と結果変数  $Y_{it}$  の関係

単調な欠測												
$i$	欠測に関する指示変数						結果変数ベクトル					
	$R_{i1}$	$R_{i2}$	$R_{i3}$	$R_{i4}$	...	$R_{iT}$	$Y_{i1}$	$Y_{i2}$	$Y_{i3}$	$Y_{i4}$	...	$Y_{iT}$
1	1	1	1	1	...	1	$y_{11}$	$y_{12}$	$y_{13}$	$y_{14}$	...	$y_{1T}$
2	1	1	0	0	...	0	$y_{21}$	$y_{22}$	×	×	...	×
3	1	1	1	0	...	0	$y_{31}$	$y_{32}$	$y_{33}$	×	...	×
4	1	1	1	1	...	1	$y_{41}$	$y_{42}$	$y_{43}$	$y_{44}$	...	$y_{4T}$
:	:	:	:	:	...	:	:	:	:	:	...	:
:	:	:	:	:	...	:	:	:	:	:	...	:
$N$	1	0	0	0	...	0	$y_{N1}$	×	×	×	...	×

非単調な欠測												
$i$	欠測に関する指示変数						結果変数ベクトル					
	$R_{i1}$	$R_{i2}$	$R_{i3}$	$R_{i4}$	...	$R_{iT}$	$Y_{i1}$	$Y_{i2}$	$Y_{i3}$	$Y_{i4}$	...	$Y_{iT}$
1	1	1	1	1	...	1	$y_{11}$	$y_{12}$	$y_{13}$	$y_{14}$	...	$y_{1T}$
2	1	0	1	1	...	0	$y_{21}$	×	$y_{23}$	$y_{24}$	...	×
3	1	1	1	0	...	1	$y_{31}$	$y_{32}$	$y_{33}$	×	...	$y_{3T}$
4	1	1	1	1	...	1	$y_{41}$	$y_{42}$	$y_{43}$	$y_{44}$	...	$y_{4T}$
:	:	:	:	:	...	:	:	:	:	:	...	:
:	:	:	:	:	...	:	:	:	:	:	...	:
$N$	1	0	1	0	...	1	$y_{N1}$	×	$y_{N3}$	×	...	$y_{NT}$

×は欠測データを意味する

欠測データのパターンが脱落の場合には、欠測に関する指示変数ベクトル  $R_i$  の情報を以下のように1つのスカラー変数  $D_i$  に要約することができる。

$$D_i = 1 + \sum_{t=1}^T R_{it}$$

$D_i$  は脱落した対象者に対しては脱落時点を表し、最後まで観察された対象者に対しては  $D_i = 1 + T$  である。

### 3. 欠測メカニズムの階層性

欠測データが存在する場合には、結果変数ベクトル  $Y_i$  だけでなく、欠測に関する情報も考慮した以下のような同時分布を考える必要がある。

$$f(y_i, d_i; \theta, \gamma)$$

ここで、 $\theta$  と  $\gamma$  はこの同時分布に対する未知パラメータベクトルであり、結果変数  $Y_i$  の測定過程 (measurement process) を表すパラメータとして  $\theta$ 、欠測過程 (missing process) を表すパラメータとして  $\gamma$  を用いる。

Rubin (1976) により提案され、その後 Little and Rubin (2001) がさらに発展させた、欠測データ解析を考える際に有用な欠測メカニズムの分類法は次の同時分布の分解に基づいている。

$$f(y_i, d_i; \theta, \gamma) = f(y_i; \theta) f(d_i | y_i; \gamma) \tag{1}$$

式 (1) の右辺の第 1 項は、測定過程の周辺分布で、第 2 項は結果変数  $Y_i$  を条件付けたもとの欠測過程の分布である。特に、第 2 項は、結果変数が「観察された群」、あるいは「欠測した群」へのセレクションに対するモデル化ととらえることができ、式 (1) の分解はセレクションモデル (selection models) と呼ばれるモデル化の基礎を与える (Little, 1995)。

### 3.1 MCAR

セレクションモデルの分類は、式 (1) の第 2 項に基づいている。

$$f(d_i | y_i; \gamma) = f(d_i | y_i^o, y_i^m; \gamma) = \Pr(d_i = k | y_i^o, y_i^m; \gamma) \quad (2)$$

式 (2) で、もし欠測がなかったとしたら観察されていたはずの完全なデータ  $Y_i$  を、実際に観察された部分  $Y_i^o$  と欠測している部分  $Y_i^m$  の 2 つに分けて表現している。

式 (2) の欠測過程が、すべてのデータと独立、つまり、

$$\Pr(d_i = k | y_i^o, y_i^m; \gamma) = \Pr(d_i = k; \gamma) \quad (3)$$

が成立すれば、その欠測過程は完全にランダムな欠測 (missing completely at random; MCAR) と呼ばれる。

MCAR は、ある時点で脱落するかどうかは純粋にランダムな要素で決定されることを意味するが、Little (1995) は式 (3) の仮定を少し緩めて、脱落するかどうかは治療群を含む共変量  $X_i$  に依存する場合を MCAR の特殊な場合として、共変量に依存した脱落 (covariate-dependent drop-out) と呼んでいる。

$$\Pr(d_i = k | y_i^o, y_i^m, X_i; \gamma) = \Pr(d_i = k | X_i; \gamma) \quad (4)$$

式 (4) は、共変量で層別したサブグループ内では、観察データ  $Y_i^o$  が完全なデータ  $Y_i$  からのランダムサンプルであることを意味する。

### 3.2 MAR

式 (2) の欠測過程が、過去に観察されたデータ  $Y_i^o$  には依存するが、脱落時点以降の欠測データ  $Y_i^m$  とは独立、つまり、

$$\Pr(d_i = k | y_i^o, y_i^m; \gamma) = \Pr(d_i = k | y_i^o; \gamma) \quad (5)$$

が成立すれば、その欠測過程はランダムな欠測 (missing at random; MAR) と呼ばれる。この MAR の仮定は、ある時点で脱落するかどうかは、それまでの結果変数の履歴で完全に説明、あるいは予測することができ、その履歴が同じ対象者の中ではランダムに生じていることを意味する。

式 (4) の MCAR の場合と同様に、治療群を含む共変量  $X_i$  を式 (5) にさらに条件付けて MAR を定義する場合もある (Laird, 1988)。ただし、式 (4) と MAR の区別が明確でない場合がある。例えば、プラセボ群のほうが脱落しやすく、また状態が改善しない患者ほど脱落しやすい状況を考える。もし治療法が有効であれば、脱落メカニズムに観察データ  $Y_i^o$  が影響しているものの、その影響の多くは治療群の違いで説明できることがある。一般的には、観察された結果変数と共変量の両方が脱落に影響を与えていると考えられる。

### 3.3 MNAR

式(2)の欠測過程が、脱落時点以降の欠測データ  $Y_i^m$  にも依存する場合、その欠測過程はランダムでない欠測 (missing not at random; MNAR) とか、情報のある脱落 (informative drop-out) などと呼ばれる。この MNAR と呼ばれる欠測メカニズムは、脱落確率が過去に観察されたデータに依存するかどうかは問題ではなく、もし脱落がなかったとした場合に観察されていたはずのデータ  $Y_i^m$  に依存するかどうかを問題としている。

## 4. 欠測メカニズムを無視できるかどうか

### 4.1 MAR のもとでの推測

尤度に基づいた推測を行うとする。完全なデータ  $Y_i$  に関する尤度への対象者  $i$  の寄与は、 $L^*(\theta, \gamma; y_i, d_i) \propto f(y_i, d_i; \theta, \gamma)$  と表現できる。ここで、観察されたデータに基づいて推測を行わなければならないので、尤度  $L^*$  を観察データ  $(Y_i^o, D_i)$  に対する尤度関数で置き換える。

$$L(\theta, \gamma; y_i^o, d_i) \propto f(y_i^o, d_i; \theta, \gamma)$$

ただし、

$$f(y_i^o, d_i; \theta, \gamma) = \int f(y_i, d_i; \theta, \gamma) dy_i^m = \int f(y_i^o, y_i^m; \theta) f(d_i | y_i^o, y_i^m; \gamma) dy_i^m \quad (6)$$

欠測メカニズムが欠測データ  $Y_i^m$  と独立であれば、すなわち MAR であれば、式(6)は以下のように変形できる。

$$\begin{aligned} f(y_i^o, d_i; \theta, \gamma) &= \int f(y_i^o, y_i^m; \theta) f(d_i | y_i^o; \gamma) dy_i^m \\ &= f(d_i | y_i^o; \gamma) \int f(y_i^o, y_i^m; \theta) dy_i^m \\ &= f(y_i^o; \theta) f(d_i | y_i^o; \gamma) \end{aligned} \quad (7)$$

したがって、欠測メカニズムが MAR であれば、観察データに対する尤度関数は、完全なデータに対する分解公式(1)と同じ形の2つの要素に分解できる。

式(7)の右辺の第2項  $f(d_i | y_i^o; \gamma)$  は、観察データ  $Y_i^o$  の分布、すなわち  $\theta$  に関する情報を含んでいないので、治療効果や共変量効果などの  $\theta$  に関する推測を行うためには、第2項の欠測メカニズムを無視して、観察データの周辺尤度関数(右辺の第1項)のみに基づいて推測を行うことができる。このことは、欠測メカニズムが MCAR の場合にもあてはまるので、尤度の枠組みに基づいて推測を行う限り、MCAR と MAR は無視可能な欠測メカニズム (ignorable missing mechanism) と呼ばれる (Laird, 1988; Little and Rubin, 2001; Rubin, 1976)。したがって、この状況においては、無視できない欠測 (non-ignorable missing) とは、欠測メカニズムが MNAR であることと同義である。欠測メカニズムが MNAR である場合には、ほとんどすべての標準的な解析方法は、欠測メカニズムを何らかの形で解析に考慮しない限り、妥当な推測を導かない。

### 4.2 いくつかの注意点

欠測メカニズムを無視して  $\theta$  に関する推測を行う際、あるいはそのような推測を行ってよいかどうかに関していくつかの注意点がある。