

ら、臨床試験よりも厳格なインフォームド・コンセントが必要な観察研究すらある。したがって、観察研究であっても、実験研究と同様にプロトコルを作成するという原則は変わらない。科学的でできる限りバイアスの少ない疫

学研究を実施することは当然であるが、倫理的にも妥当な研究を実践していくことが不可欠である。

文 献

1) 松山 裕：コントロール(対照群)の

考え方. Surgery Frontier 11 : 76-80, 2004

2) 佐藤俊哉：疫学研究のデザインと相対リスクの推定. 統計数理 40 : 173-184, 1992

3) 統計的仮説検定と治療効果の推定

東京大学大学院医学系研究科生物統計学

松山 裕

Yutaka Matsuyama
(助教授)

Summary

Key Words

治療効果の指標, 統計的仮説検定, P 値, 95 %信頼区間, 臨床的有意差

多くの臨床研究では, 治療効果の大きさを求めることに研究の主たる目的がある。そのためには, 疾病の発生を定量的にとらえ, 治療によって疾病がどの程度改善されるかをデータから求めなければならぬ。本稿では, 疾病発生の指標と治療効果の指標について述べ, 治療効果に対する統計的仮説検定の考え方を解説する。さらに, 仮説検定と表裏一体の関係にある治療効果の推定と研究の精度を表す信頼区間について解説する。

治療効果をはかる

1 疾病発生の指標

疾病頻度のとらえ方には大きく有病 (prevalence) と発生 (incidence) の 2 つがある。前者の有病は, 病気であるという状態に注目した指標で, 「ある時点において, 研究対象としている疾病に罹っていること」を指す。集団検診やスクリーニングで発見された疾病は検診時の有病状況であるし, 剖検で確定診断された疾病は死亡時の有病状況である。疾病の有病数を把握することは, 公衆衛生行政の観点からは重要な問題である。一方, 後者の発生 (発症, 罹患) は, イベント (疾病, 死亡) が起きたかどうか注目した指標で, 疾病の原因を調べるために重要な指標である。「研究開始時に研究対象としている疾病に罹っておらず, 将来その疾病に罹る可能性がある」状態のことを「at risk」とよぶとすると, 疾病発生とは, 「at risk にある人を追跡して, 新たに疾病に罹ること」を指す。

集団中の疾病発生の指標としては, 割合 (proportion) で示す場合と率 (rate) で示す場合の 2 通りの考え方がある。割合とは, 分子が分母に含まれる比であり, 次元 (単位) をもたず, 必ず 0 から 1 の間の値をとる量である。一方, 率とは単位時間当たりの変化の速さを表す比であり, 次元が存在し, 0 から無限大の値をとる量である。

簡単な例で両者の違いを示す (図 1)。A, B, C, D の 4 人からなるリスク集団 (population at risk) を 1 年間追跡した結果, A と D に対象疾病の発生がなく, B と C はそれぞれ 3 ヶ月目, 9 ヶ月目に疾病を発生したとする。このとき, 疾病を発生したのは 4 人の集団の中で B と C の 2 人なので, 疾病発生割合 (incidence proportion) は, $2/4=0.5$ と計算できる。一方, 疾病発生率 (incidence rate) は, 観察期間中の疾病発生数をリスク集団の合計観察時間で割ることで得られる。この場合, リスク集団の合計観察時間は, $1+0.25+0.75+1=3$ 人年 (person-year) なの

Surgery Frontier 12(2) : 91-96, 2005

で、「3人年あたり2」、あるいは「100人年あたり67」と計算できる。疾病発生率は、対象者がいつ疾病を発生したかがわからないと求めることができず、割合と異なり時間の逆数の単位をもつ。なお、生存時間解析では、疾病発生率のことをハザードとよぶことが多い。このように疾病発生割合とは、研究期間中にリスク集団で発生した疾病の数を研究開始時のリスク集団の対象者数で割ったものである。一方、疾病発生率は、リスク集団で観察された人-時間1単位あたりの疾病発生数である。

一般に、比、割合、率という用語は混同して用いられている。例えば、生存時間解析¹⁾で Kaplan-Meier 法により求めた生存率などの用語は、定義から明らかに生存割合である。生存率のように誤用であっても明らかに割合であるとわかる場合は問題ないが、疾病発生率、死亡率は割合の意味と率の意味が混在している。例えば、よく用いられる死亡率という用語は、リスク集団のなかで死亡した人数を問題としている場合(死亡割合)、死亡するまでの時間を問題としている場合(死亡率)の両方の意味が混在している。割合であるか率であるかによって、エンドポイントの定義、サンプルサイズ設計などの研究デザイン、および解析方法がことなるので、臨床研究を行う上では割合と率の明確な区別をすることが重要である。

2 治療効果の指標

仮想的な例として、肺がんを発症し

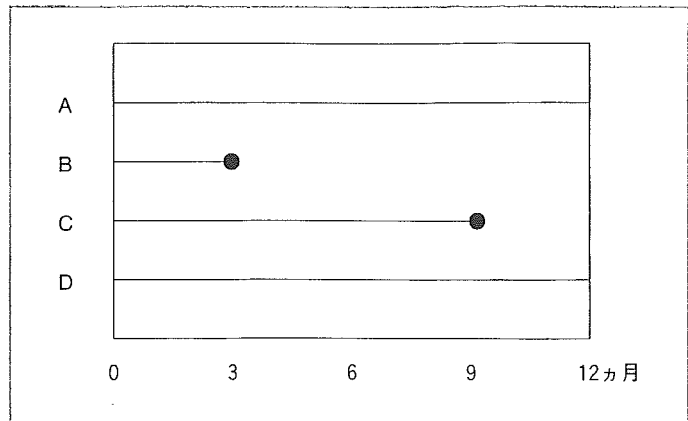


図1 4人のリスク集団の追跡例

●は疾病の発生を表す

表1 男性喫煙者 N 人における禁煙パンフレットの効果

禁煙 パンフレット	肺がん 発生数	対象者数	観察人年	肺がん 発生割合	肺がん 発生率
送る	A	N	T_1	A/N	A/T_1
送らない	B	N	T_0	B/N	B/T_0

ていない男性喫煙者 N 人に対する禁煙パンフレットによる禁煙効果を調べようと考えてみる(表1)。この N 人の男性に対して禁煙パンフレットを郵送した場合、その後の10年間に肺がんが A 人発生した(この場合の観察人-時間を T_1)とすると、肺がん発生割合、肺がん発生率は、それぞれ A/N 、 A/T_1 と求められる。一方、この同じ N 人に禁煙パンフレットを郵送しなかった場合、その後の10年間に肺がんが B 人発生した(この場合の観察人-時間を T_0)とすると、この場合の肺がん発生割合、肺がん発生率は、それぞれ B/N 、 B/T_0 と求まる。

表1の2つの状況は、「ひとつの集

団に対することなる治療状況」であり、その比較には妥当性(比較可能性)がある²⁾。この N 人に対する禁煙パンフレットの効果は、これら2つの結果の対比で表現され、治療によって疾病がどの程度改善されるかを定量的に表現した治療効果の指標にまとめることができる。

効果の指標には、大きく絶対的指標と相対的指標の2つがある。前者は、疾病発生の指標の差を取ったもので、指標として割合を用いた場合は、一般にリスク差(risk difference)、率を用いた場合は、疾病発生率の差(rate difference)とよばれる。表1では、以下の式から求めることができ、それぞれ、

この N 人に禁煙パンフレットが郵送されれば、「肺がんの発生が何パーセント減少(増加)するか」、「肺がんの発生が〇〇年あたり何人減少(増加)するか」を表す指標である。

$$\text{リスク差} : \frac{A}{N} - \frac{B}{N}$$

$$\text{疾病発生率の差} : \frac{A}{T_1} - \frac{B}{T_0}$$

一方、後者の相対的指標は、疾病発生の指標の比を取ったもので、指標として割合を用いた場合は、一般にリスク比(risk ratio)、率を用いた場合は、疾病発生率の比(rate ratio)とよばれる。表 1 では、以下の式から求めることができ、それぞれ、この N 人に禁煙パンフレットが郵送されれば、「肺がん発生割合が何分の一(何倍)になるか」、「肺がんの発生率が何分の一(何倍)になるか」を表す指標である。

$$\text{リスク比} : \frac{A}{N} \div \frac{B}{N}$$

$$\text{疾病発生率の比} : \frac{A}{T_1} \div \frac{B}{T_0}$$

多くの論文や学会発表などで、相対リスク(relative risk)という用語がよく用いられるが、これはリスク比、疾病発生率の比、オッズ比の総称である。上述のように、リスク比と疾病発生率の比は明らかに異なるので、相対リスクという用語は誤解を招く可能性があり、区別して使うことを薦める。

治療効果を検定する

禁煙パンフレットと肺がんの例で、リスク差を求めることに関心があるとす。前節で述べたように、禁煙パン

表 2 禁煙パンフレットと肺がん

		肺がんの発生		
		あり	なし	合計
禁煙パンフレット	あり	110 (0.22)	390	500
	なし	140 (0.28)	360	500
				1000

()内は各グループの肺がん発生割合
リスク差=0.22-0.28=-0.06

フレットの効果(治療効果)を調べるためには、N 人全員にパンフレットを送った場合の 10 年間の肺がん発生数と、「同じ」N 人にパンフレットを送らなかった場合の 10 年間の肺がん発生数を「同時に」比較しなければならない。しかしながら、これら 2 つの状況は、一方が観察されれば他方を観察することは不可能である。そこで、現実的なコントロールグループとして、ランダム化コントロール²⁾を採用したとする。すなわち、N 人の対象者をランダムに 2 つのグループに分け、半分には禁煙パンフレットを送り、残りの半分には送らなかったとする(表 2)。

禁煙パンフレットを郵送されたグループ、郵送されなかったグループそれぞれにおける肺がん発生割合(リスク、確率)は、110/500=0.22 (22%)、140/500=0.28 (28%)であり、禁煙パンフレットを郵送されたグループの方が肺がん発生割合が小さい。

この例で、われわれが調べたい仮説は、「研究に参加したすべての男性喫煙者に禁煙パンフレットを送らなかった場合よりも送った場合のほうが肺が

んの発生が減少する」である。しかしながら、この仮説は「研究に参加した対象者全体」についての仮説であり、ひとつの集団に対する 2 つの異なる状況の比較を問題としているので、直接検証することはできない。そこで、ランダム化の手続きにより選ばれたサンプルである禁煙パンフレットを「郵送されたグループ」と「郵送されなかったグループ」のそれぞれの肺がん発生割合を調べることによって、「対象者全体に対する仮説」が正しい(真)かどうかを検証することになる。

もし「対象者全体に対する仮説」が正しいければ、サンプルである禁煙パンフレットを「郵送されたグループ」と「郵送されなかったグループ」の間でも前者の肺がん発生割合が小さくなることが予想される。実際に研究を実施した結果、パンフレット郵送グループのほうが肺がんの発生割合が小さかったとする(表 2)。予想通りの結果が得られたわけであるから、このことから「対象者全体についての仮説が正しい」と結論づけてよいであろうか(ここでは、統計的な誤差は無視する)。

仮説を簡単な形に表して問題を整理

してみる。

仮説 A : 対象者全体について禁煙パンフレットが有効である

仮説 B : サンプルについて禁煙パンフレットが有効である

「仮説 A が正しいければ、仮説 B は正しい」という命題(命題 1)は、全体から部分を演繹的に予測したのであるから論理的に正しい命題である。一方、われわれには「サンプルを通して全体を推測する」という制約が課せられるので、データから推論できることは、「仮説 B が正しかったので、仮説 A は正しい」という命題 1 の逆命題である。一部の人に対して仮説が真だからといって全員に対して仮説が真とは限らないので、この逆命題は必ずしも真ではない。したがって、禁煙パンフレットを郵送されなかったグループに比べて郵送されたグループの肺がん発生割合が低かったとしても、われわれが研究で調べたい「対象者全体に対する仮説」を検証したことにはならない。

命題 1 が正しいとき、その命題から論理的に正しいといえるのはその対偶(仮説 B は誤っているので、仮説 A は誤っている)だけなので、もし「サンプルについて禁煙パンフレットが有効である」という仮説 B を否定できれば、「対象者全体について禁煙パンフレットが有効である」という仮説 A も誤っていることを証明できる。すなわち、仮説から演繹的に導かれる「予測」が否定されれば、その仮説が誤っていることを示すことはできる。このことを統計的仮説検定では利用している。ただし、われわれが検証したいこ

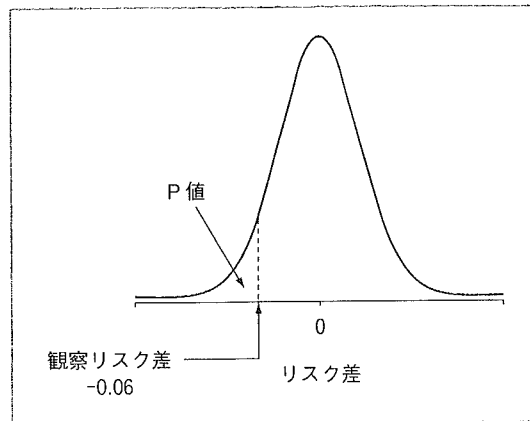


図 2 帰無仮説が正しいときのリスク差の分布

とは、仮説が誤っていることではなく仮説が正しいことであるので、「対象者全体について禁煙パンフレットが有効でなければ、サンプルについてもパンフレットは有効ではない」という命題(命題 2)を考えることにする。この命題 2 も否定的な意味ではあるが、全体から部分を演繹的に予測したものであるから論理的に正しい命題である。統計的仮説検定の手順をまとめると以下ようになる。

- 1) 「対象者全体について禁煙パンフレットは有効でない」という仮説を考える。この仮説は否定することが目的であるため、帰無仮説(null hypothesis)とよばれる。
- 2) 帰無仮説が正しいければ「サンプルについても禁煙パンフレットは有効でない」と予想できる。
- 3) 実際に研究を行って「サンプル間で肺がん発生割合は等しい」という仮説を否定する証拠が見つかった場合、
- 4) 「対象者全体について禁煙パンフレットは有効でない」という帰無仮説

を否定できる。

図 2 の例を用いて具体的に上記の手順を考えてみる。

- 1) 「禁煙パンフレットと肺がんの発生は無関係」という帰無仮説を考える。
- 2) この無関係仮説が正しいければ、禁煙パンフレットを「郵送されたグループ」と「郵送されなかったグループ」で肺がん発生割合は等しいはずである。
- 3) しかしながら、データには偶然のばらつきがあるため、発生割合がグループ間で完全に同じ値になるとは限らず、仮想的に研究を何回も繰り返せば、観察されるグループ間の肺がん発生割合の差(リスク差)はゼロを中心に左右対称にばらつくはずである(図 2)。観察されたりリスク差が、ゼロから十分離れていれば、仮説が間違っていると判断する。ただし、「ゼロから十分離れている」ということを、「リスク差が観察された値と同じか、それよりももっと仮説から離れた値をとる確率(P 値とよばれる：図 2 の点線より左側部分の面積)」の大きさで判断

する。

4)このP値が、事前に定めた値(有意水準とか α レベルとよばれる)よりも小さければ、「帰無仮説を棄却」し、リスク差はゼロではないと判断し、「禁煙パンフレットを郵送すれば肺がんの発生が減る」と考える。一方、P値が有意水準よりも大きければ、帰無仮説は棄却できず、「禁煙パンフレットと肺がんは無関係」かどうかは判断保留と考える。

検定結果が有意な場合には「差がある」といえるのに、有意でなかった場合には「差がない(帰無仮説が正しい)」といえないことに注意していただきたい。なぜなら、検定結果が有意でなかった場合は、命題2の逆命題(サンプルについて禁煙パンフレットは有効でなかったので、対象者全体についてパンフレットは有効でない)であり、これは必ずしも真ではないからである。

表1のデータにおいて、割合の差の検定(カイ二乗検定)の結果の両側P値は0.028であり、両側5%水準で有意である。ただし、検定結果が有意な場合、すべての人に対して効果があると解釈しがちであるが、それは誤った解釈である。「対象者全体について禁煙パンフレットと肺がんの発生は無関係」という帰無仮説の否定は、「すべての対象者について禁煙パンフレットが郵送されれば肺がんの発生が減る」ではなく、正しい解釈は「一部の男性喫煙者は、禁煙パンフレットが郵送されれば肺がんの発生が減る」である。

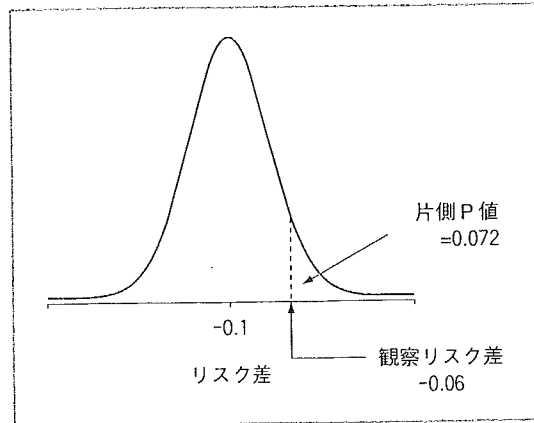


図3 真のリスク差が-0.1であった場合の仮説検定

治療効果の推定と95%信頼区間

前節で述べた統計的仮説検定は、禁煙パンフレットの効果(治療効果)の有無に関する二者択一の情報のみを与え、最も知りたい治療効果の大きさ「男性喫煙者に禁煙パンフレットを郵送することで、郵送しない場合に比べて肺がんの発生を何人予防できるか」については答えてくれない。この問いに答えるためには、治療効果の大きさを推定し、その信頼区間を求める必要がある。

表2のデータではランダム化コントロールを採用しているため、2グループ間には比較可能性がある(平均的には交絡はない)²⁾。したがって、禁煙パンフレットを「郵送されたグループ」の肺がん発生割合から「郵送されなかったグループ」の肺がん発生割合を引いた単純な(関連を表す)リスク差は、治療効果の指標に対するバイアスのない推定値となる。すなわち、単純なリスク差の推定値が-0.06であ

ることから、「この集団に対して禁煙パンフレットを郵送することによって、肺がんの発生が6%減少する、あるいは肺がんの発生が1000人あたり60人減る」と解釈できる。

このリスク差の値は、個人のリスク差の平均でもあり、また平均リスクの差でもあるので³⁾、治療効果の大きさの自然な推定値である。しかし、この推定値はサンプルに基づいて得られたものなので、必ずしも治療効果の真値ではない。このリスク差の推定値はある大きさ(標準誤差であらわす)をもってばらつくはずである。したがって、データから治療効果の推定値を求めるだけでは不十分で、「データと矛盾しない真のリスク差の範囲」(信頼区間とよばれる)を求める必要がある。

前節の仮説検定では、「禁煙パンフレットと肺がんの発生は無関係」、すなわち「真のリスク差=0」という帰無仮説を考えたが、真のリスク差がゼロ以外の場合の仮説検定を考えることもできる。例えば、「真のリスク差=

-0.1]という帰無仮説の検定を考えてみる。この検定の片側 P 値は 0.072 (>0.025)となり、両側 5%水準で有意ではない。つまり、「真のリスク差=-0.1」を「否定できない」ことになる(図 3)。

いくつかの真のリスク差の値(-1 から 1 まで)に対して同様のことを行うと、片側 P 値は 0.5 (真のリスク差=-0.06 とした場合)から 0 (真のリスク差=1 または -1 とした場合)までの値をとる。このとき、「両側 5%水準で有意とならない真のリスク差の値」がデータと矛盾しない真のリスク差と考えることができ、その範囲がリスク差の 95%信頼区間である。したがって、真のリスク差の値を動かして検定し続けたときに、ちょうど片側 P 値が 0.025 となる場合の真のリスク差の値が信頼区間の下限/上限になる。表 2 の例で、そのような範囲を求めると -0.114 から -0.007 になる。

表 2 の例で、「リスク差=0」の検定結果は両側 5%水準で有意(P 値=0.028)であり、一方、リスク差の 95%信頼区間は -0.114 から -0.007 とその間にゼロを含んでいない。リスク差の 95%信頼区間を求めてその間にゼロが含まれていなければ、「治療効果なし(真のリスク差=0)」という帰無仮説は有意水準 5%で棄却されることになる。つまり、有意水準 5% (両側)の検定を行って有意であるということと、リスク差の 95%信頼区

間がゼロを含まない(リスク比の場合には 1 を含まない)こととは同じことである。

95%信頼区間を「その間に真の値を 95%の確率で含んでいる」と解釈しがちであるが、これは誤った解釈である。上で述べたように仮説検定と信頼区間は表裏一体である。有意水準 5%の仮説検定では、「差がない」という帰無仮説が本当は正しくても 100 回中 5 回は間違っ「差がある」と判断してしまうことがある。1 回の研究から得られた信頼区間が真の値を含む確率は 1 (含んでいる)か 0 (含んでいない)かのどちらかである。95%信頼区間とは、同じ規模の研究を繰り返し行ってそれぞれの場合について 95%信頼区間を計算したとき、平均して 95%は真の値を含むような区間のことである。

おわりに

統計学的に「有意であった(P<0.05)」, 「有意でなかった(N.S.)」などのように検定結果(P 値)を用いて結果の議論をしている医学論文や学会発表をよくみかける。しかしながら、本来の仮説検定の意義は“decision making”であり、知識の積み重ねが要求される科学研究には仮説検定は不向きである。仮説検定の考え方は重要であるが、単に治療効果が「ある」か「ない」かよりも治療効果の大きさがどれくらいかを求めることのほうが、はるかに情報

量が多く、また医学研究の進歩にとって重要である。このためには、適切な治療効果の指標を定め、その大きさを推定し、その信頼区間を併記する必要がある。

対象者数が非常に多い場合は、わずかな治療効果(差)であっても「統計的に有意」となりうる。このわずかな差が仮に「統計学的に有意」であったとしても、個々の患者さんの治療においては臨床的に必ずしも重要であるとは限らない。一方、対象者数が少ないために、非常に大きな差であっても「統計的に有意」とならない場合がある。もし、それが「臨床的に重要な差」であれば、単に「統計的な有意差がない」として無視すべきものではなく、さらなる検討の対象とされるべきである。「統計学的な有意差」と「臨床的な有意差」を明確に区別する必要があり、「臨床的に意味のある差」を検出しようとするような研究デザインを組むべきである。

文 献

- 1) 松山 裕, 大庭幸治: 統計解析の実際. Surgery Frontier 11 : 412-419, 2004
- 2) 松山 裕: コントロール(対照群)の考え方. Surgery Frontier 11 : 76-80, 2004
- 3) Greenland S : Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analysis. American Journal of Epidemiology 125 : 761-768, 1987

4) サンプルサイズの設計

東京大学大学院医学系研究科生物統計学

松山 裕

Yutaka Matsuyama
(助教授)

Summary

「研究者が考えている仮説が本当に正しい場合には肯定的な結論を、本当は誤っている場合には否定的な結論をきちんと導けること」がどのような研究を行う場合でも重要である。研究計画に不備がある研究を行って最終的に肯定的な結論も否定的な結論も得られなかったとしたら、研究参加者の協力を無駄にしたことになり、倫理的にも問題である。灰色の結論しか出せない原因のひとつに、サンプルサイズの問題がある。本稿では、サンプルサイズ設計の基本的な考え方とサンプルサイズ設計時の見積もりを間違えた場合の対策について解説する。

Key Words

検出力, α エラー, β エラー, 臨床的に意味のある差, 感度分析

サンプルサイズ設計の必要性

サンプルサイズを設計するには、まず研究における主要なエンドポイント(評価項目)と統計解析の方法がはっきりと決まっていなければならない。この主要エンドポイントと用いる解析手法に基づいて、もし研究者が想定している治療効果の見積もり値が正しかったとしたら、その治療効果を正しく検出できる確率を設定し、研究に必要なサンプルサイズを計算する。「治療効果の見積もりが正しかった場合、その治療効果を正しく検出できる確率」を検出力(power)とよぶ。検出力が50%の研究では、治療効果の見積もりが本当に正しくても治療効果を検出できるチャンスは五分五分しかない。このような一か八かの研究に賭けることは危険が大きいし、検出力が20%, 30%の研究では明確な結論が出ないことはほぼ確実である。

仮想的な例として、新しい禁煙プログラムを開発したとして、その効果を

ランダム化研究で評価することを考える(コントロール群は無介入とする)。この研究で何人の喫煙者に参加してもらえばよいだろうか。各群10人ずつの合計20人で実施した場合(ケース1)と各群500人ずつの合計1000人で実施した場合(ケース2)の結果を示す(図1)。この研究でのエンドポイントは、研究期間中に禁煙に成功したかどうかであり、(治療)効果は2グループ間の禁煙成功割合の差で表現される。「禁煙プログラムに効果がない」という帰無仮説の検定には、カイ二乗検定を用いるとする。ケース1とケース2における禁煙成功割合の差(禁煙プログラムの効果)の推定値とその95%信頼区間を示す(図1)。

ケース1では大きな差、ケース2では統計的に有意な差が観察されているので、どちらの研究も成功したかのようにみえるが、実はこの2つの研究はどちらも適切な研究とは言い難い。なぜなら、ケース1では禁煙プログラムに大きな効果(30%)がある可能

Surgery Frontier 12(2) : 97-101, 2005

性は高いことはわかるが、効果がないことも否定できない(統計的には有意でない)。一方、ケース2では効果がないことは否定できる(統計的に有意である)、その効果の大きさ(7%)はわずかである。このような事態に陥らないためには、本当に禁煙プログラムに大きな効果がある場合には、確実に統計的に有意となって、逆に禁煙プログラムにたいした効果がない場合には、統計的に有意とはならないようなサンプルサイズが要求される。

サンプルサイズ設計の基本的な考え方

通常のサンプルサイズ設計は、「治療効果がない」という帰無仮説に対する統計的仮説検定に基づいて行われる。統計的にサンプルサイズを計算する際に必要なのは表2の4つであり、これらの値を研究開始前に決めなければならない。

「治療効果がない」という帰無仮説が正しい場合、群間差(2グループの禁煙成功割合の差)はゼロを中心に分布するはずである。この分布を用いて実際に研究を行って得られた群間差がゼロからどの程度ずれているかをp値で表現する。「治療効果がない」という仮説が正しい場合、p値は「群間差が観察された値以上にゼロから離れた値となる確率」であって、たとえp値が大きくても小さくてもこのままでは何も意味しない。非常に小さいp値、例えば $p=0.0001$ が得られたとしても、「治療効果がない」という帰無仮説が正しければ、10000回に1回し

表1 禁煙プログラムの効果

禁煙プログラム	ケース1			ケース2		
	禁煙 成功	禁煙 失敗	合計	禁煙 成功	禁煙 失敗	合計
実施	5	5	10	250	250	500
未実施	2	8	10	215	285	500
合計			20			1000

ケース1：禁煙成功割合の差 $=0.5-0.2=0.3$ (30%)、 $p=0.16$ (カイ二乗検定)
 ケース2：禁煙成功割合の差 $=0.5-0.43=0.07$ (7%)、 $p=0.03$ (カイ二乗検定)

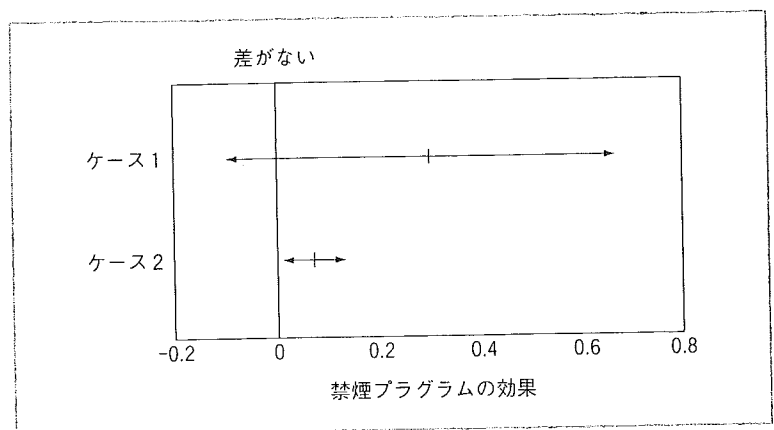


図1 禁煙成功割合の差の推定値と95%信頼区間

表2 サンプルサイズを計算するために決定しなければならないもの

有意水準	本当は「治療効果がない」という仮説が正しいのに、誤って「治療効果がある」と判断してしまう可能性が、どの程度まで許容できるか
検出力	本当は「治療効果がある」という仮説が正しい場合に、正しく「治療効果がある」と判断できる可能性をどの程度まで確保するか
コントロール群での臨床イベント発生割合	禁煙プログラムの例では、無介入群における禁煙成功割合
治療効果の大きさ	試験群の結果がコントロール群の結果よりどの程度上回れば臨床的に意義があると考えられるか、その最小の値

か起こらないような非常にまれなことがたまたま起こってしまっただけである。しかし、われわれは治療効果の真実の大きさを知らないので、小さなp値が得られた場合、「本当は治療効果はなく、たまたま小さなp値が得られただけ」と考えるよりも、「禁煙プログラムには効果があるので、群間差がプラスの値になり、小さなp値が得られたのではないか」と考えるほうが合理的である。

p値がどのくらい小さければ「治療効果がある」と判断するかの目安として、両側5%がよく用いられる。両側というのは、群間差がゼロから離れる方向としてプラス(介入群のほうが結果がよい)とマイナス(コントロール群のほうが結果がよい)の両方向を考慮することを意味する。両側5%は、「治療効果がある」と判断するための約束事であり、「もし本当に治療効果がない場合でも誤って治療効果ありと判断してしまう場合がある。そのような間違いが100回のうち5回起こる程度は我慢しよう」というのが5%の意味である。この値は、有意水準(あるいは、 α エラー、第1種の過誤)とよばれる。

有意水準とは逆に、「本当は治療効果がある場合に、誤って治療効果なしと判断してしまうことを許す程度」のことを β エラー(あるいは、第2種の過誤)とよぶ。 $1-\beta$ が、「本当は治療効果がある場合に、正しく治療効果ありと判断できる確率」、すなわち検出力であり、通常80%や90%に設定される。

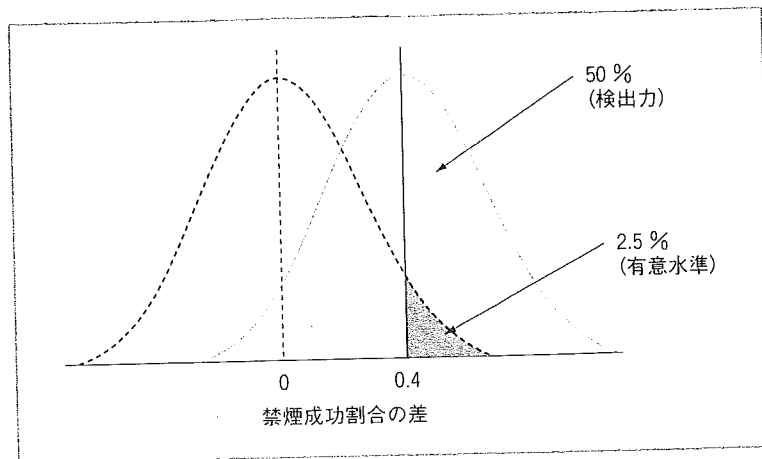


図2 ケース1における禁煙成功割合の差の分布

点線:「治療効果がない」という帰無仮説が正しい場合
実線:「群間差=0.4」という仮説が正しい場合

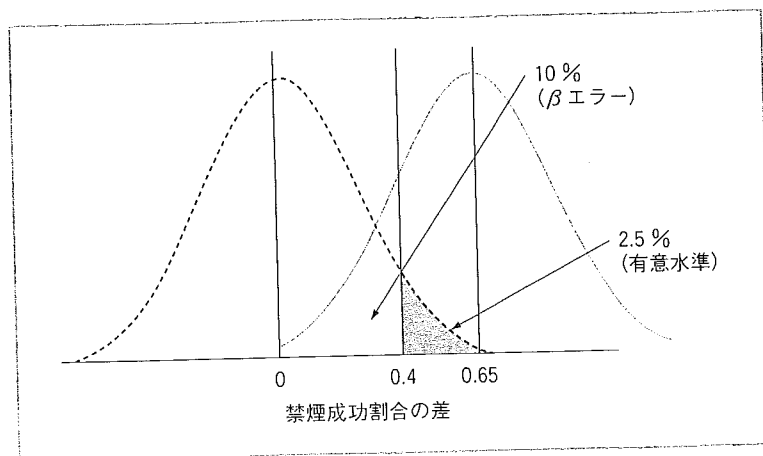


図3 ケース1における禁煙成功割合の差の分布

点線:「治療効果がない」という帰無仮説が正しい場合
実線:「群間差=0.65」という仮説が正しい場合

コントロール群での臨床イベント発生割合(禁煙プログラムの例では、無介入群における禁煙成功割合)に関しては、過去の研究結果や文献例などから見積もることができる。最後の治療効果の大きさに関しては、試験群の結

果がコントロール群の結果よりどの程度上回れば「臨床的に意義」があると考えられるかであり、統計的な問題ではなく研究を実施する目的に応じて決まる純粋に臨床的な問題である。

前述の禁煙プログラムのケース1

について考えてみる。10人ずつの合計20人で研究を行った場合、「治療効果がない」という帰無仮説が正しいときに2グループの禁煙成功割合の差がどのような分布にしたがうかは理論的に計算可能であり(図2の点線)、観察された群間差が0.4のときに片側p値がちょうど0.025となる。つまり、10人ずつくらの研究だと、観察された群間差が40%以上であれば両側5%水準で「統計的に有意」となる。このことは、もし仮に「真の群間差が40%」であれば、得られる群間差の分布は40%を中心に分布するはずなので(図2の実線)、仮説検定を行っても2回に1回しか「統計的に有意」とならないこと(検出力が50%)を意味する。

このケース1の例で、真の群間差が65%の場合を考えてみる。この場合、得られる群間差の分布は65%を中心に分布するはずなので(図3の実線)、10名ずつくらの研究だと、10%は統計的に有意にならない(β エラー)、すなわち「統計的に有意」といえるのは90%(検出力)である。このように、サンプルサイズ、群間差、検出力、有意水準には密接な関係があり、サンプルサイズ、群間差、有意水準が決まれば、検出力が計算可能である。したがって、検出したい群間差、有意水準、検出力を決めれば、必要なサンプルサイズを求めることができる。

禁煙プログラムの例で、有意水準を両側5%、検出力を90%、コントロール群での禁煙成功割合を10%、禁煙プログラムの効果の大きさ(臨床

表3 介入群で期待される結果と検出力を変化させたときの必要サンプル

検出力	介入群の禁煙成功割合		
	50%	40%	30%
90%	52	84	164
80%	40	64	124
70%	32	52	98
60%	26	42	78
50%	22	34	62

サンプルサイズは2群の合計数

的に意味のある差の最小値)を10%と設定してみる。この条件で必要なサンプルサイズを計算すると、各群266人、全体で532人必要となる。

このように計算されたサンプルサイズが現実に収集可能な最大数よりも小さければ、このサンプルサイズで研究を実施することになる。しかし、通常は、「試験群の結果がコントロール群の結果よりどの程度上回れば臨床的に意義があると考えられるか、その最小の値」を用いてサンプルサイズを計算すると、とても参加が見込めない数になってしまうことが多い。収集できそうな数になった場合には、「試験群において期待できる結果」を過去の研究結果から見積もってサンプルサイズを計算することが多い。例えば、「介入群での禁煙成功割合が50%くらいは期待できる」と考えれば、有意水準両側5%、検出力90%、コントロール群での禁煙成功割合10%の場合、期待できる治療効果の大きさは40%であり、必要サンプルサイズは各群26人、全体で52人となる。

見積もり間違いへの対策

多くの研究において、前述の「試験群において期待できる結果」を用いてサンプルサイズ設計を行っているのが現状である。しかし、そもそも「新しい治療を実施した場合に、臨床的な結果がどの程度になるか」を知るために研究を実施するのであるから、研究開始前にこの値を正確に見積もることは不可能である。通常は、限られたほんの少数の対象者に対して研究者自身が実施した結果から推定するか、やはり少数の対象者に対して行われた文献報告などに頼らざるを得ない。このため、試験群における結果の見積もりは間違っている可能性が高い。この見積もり間違いへの対策として、研究計画の段階ではサンプルサイズの感度分析、研究実施段階では中間解析が重要となる。

感度解析の考え方は、試験群での結果に対する見積もりが不正確なのだから、その見積もりを変えることで必要なサンプルサイズがどの程度変化するか、あるいは検出力がどの程度変化する

るかを調べてサンプルサイズを決めるというものである²⁾。禁煙プログラムの例で、有意水準を両側5%、コントロール群での禁煙成功割合を10%とした場合に、介入群での期待禁煙成功割合を50%、40%、30%、検出力を90%、80%、70%、60%、50%に変化させたときの必要サンプルサイズ(合計)の変化を示す(表3)。

このような感度分析の結果を通して、「条件が悪くなった場合でも、ある程度の検出力を保証できるサンプルサイズ」を決定する必要がある。例えば、「治療効果に対する最悪のシナリオにおいて、検出力を最低60%(可能なら70%以上)に、治療効果が予想より少し悪いときには検出力を80%以上にする」という方針を考えてみる。この例では、最悪のケースである「介入群の禁煙成功割合が30%」のとき、検出力60%、70%では、必要サンプルサイズは、それぞれ78人と98人になる。一方、治療効果が予想より少し悪いケースである「介入群の禁煙成功割合が40%」のとき、検出力80%、90%では、必要サンプルサイズは、それぞれ64人と84人になる。したがって、この例における必要サンプルサイズを、84人から98人、あるいはきりのいいところで100人とすることが考えられる。このサンプルサイズでは、本当に禁煙プログラムに大

きな効果がある場合(介入群での禁煙成功割合が50%)には、確実に統計的に有意となるはずで、予想より多少治療効果が小さくなった場合でも(介入群での禁煙成功割合が30%)、ある程度の検出力が確保されている。さらに、禁煙プログラムに本当はたいした効果がない場合には(介入群での禁煙成功割合が20%や15%)、統計的に有意とはならないようなサンプルサイズとなっている。

おわりに

サンプルサイズ設計はさまざまな見積りの値に基づいており、不確実な要素が多い。しかし、だからといって適当な値をコンピュータプログラムに入力し、サンプルサイズを計算しさえすればよいということではない。サンプルサイズ設計を行う際に必ずしなければならないことは、潜在的な対象者が何名いるのかを把握することである。ランダム化臨床試験であれば、参加施設において過去1年間にプロトコル中の適格基準を満たす患者数がどれくらいかを調査しておく必要がある。この調査により、1年当たり最大何名の参加者を登録できるのか、あるいは予定している登録期間で最大何名収集可能か、サンプルサイズの実質的な上限をおえることができる。

感度分析では、いくつかの見積もり

値を動かすことでサンプルサイズの変化を調べることができるが、サンプルサイズ設計でもうひとつ重要なのは対象者の脱落の考慮である。特に長期にわたる研究では、対象者に研究参加継続の意欲を高める工夫をすることが重要であるが、どうしても対象者の都合で研究が継続できないことがある。治療の中止や治療不遵守といったエンドポイントと関係した理由によるものは脱落ではなく、解析対象者に含めなければならないが、対象者の転居、不慮の事故といった治療やエンドポイントと無関係な理由による脱落は起こりうる。そのような脱落例を事前に見積もることができれば、その分を必要なサンプルサイズに上乘せすることができる。例えば、5%程度の脱落が予想されるのであれば、計算したサンプルサイズを1.05倍して最終的なサンプルサイズとすればよい。この脱落の見積もりなどもプロトコルに記載すべきである。

文献

- 1) Freidman LM, Furberg CD, DeMets DL: Fundamentals of Clinical Trials. 3rd edition. Springer-Verlag: 1998
- 2) 佐藤俊哉: サンプルサイズの設計: 駒澤 勉, 高木廣文, 佐藤俊哉(著): ヘルスサイエンスのための統計学. 45-56, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1996

Medical Practice

2005 vol. 22 no. 2 別冊

切除不能膵癌に対する化学療法，放射線療法

上野秀樹・奥坂拓志

東京 文光堂 本郷

切除不能膵癌に対する化学療法，放射線療法

上野秀樹・奥坂拓志

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科/うえの・ひでき おくさか・たくじ

はじめに ●

わが国では年間約2万人が膵癌のために死亡しており，これは癌による死因の第5位を占めている。膵癌を根治する治療は切除術しかないが，診断技術が進歩した現在でも8割以上の患者は切除不能な進行癌の状態で発見されており，その予後はきわめて不良である。膵癌患者の予後改善のためには，早期診断技術の向上とともに非切除療法の進歩が必要である。

切除不能膵癌は治療戦略上，明らかな遠隔転移を認めないが周囲への浸潤のために切除できない局所進行膵癌と，遠隔転移を有する膵癌に分けられ，局所進行膵癌に対しては放射線化学療法または化学療法が，遠隔転移を有する膵癌に対しては化学療法が，延命や症状緩和効果を目的として行われている。本稿では，進行膵癌に対するこれらの非切除療法の現状と展望について解説する。

化学療法 ●

1. 化学療法の対象

局所進行膵癌に関しては過去の比較試験の結果，放射線化学療法が標準治療として認識されており(放射線療法の項参照)，遠隔転移を伴った膵癌が化学療法の良い対象である。しかし遠隔転移を有する患者は全身状態が悪いことが多く，そのような例は一般に治療抵抗性で予後不良であることから化学療法の適応は慎重に行う。当院では，日常の大半を臥床して過ごす例(performance status 3以上)，経口摂取が不良な例，減黄不能な黄疸や多量の腹水を有する例，などに対しては緩和ケアを勧めている。実際に化学療法を行う際は，治療内容や副作用について十分に説明し，患者本人の同意を得ることが大切である。また，治療前に組織学的診断がなされていることが望ましい。

2. 化学療法の実際

膵癌に対しては従来5-fluorouracil(5-FU)を中心とした化学療法が行われていたが，その治療成績は満足できるものではなかった。近年，海外で膵癌の初回化学療法例を対象にgemcitabine(ジェムザール®)と5-FUの無作為化比較試験が行われ，gemcitabine群の方が，症状緩和効果および生存期間に関して有意に優れていたことが報告された¹⁾。その後の臨床試験でも膵癌に対するgemcitabineの効果が報告されており，gemcitabineは現在，進行膵癌に対する第一選択の抗癌剤と考えられている。週1回，1,000 mg/m²のgemcitabineを30分かけて点滴静注し，3週間投与したら1週間休薬するパターンを1コースとして，病態が増悪しない限り継続する方法が一般的である。gemcitabineの主な副作用は，骨髄抑制，悪心・嘔吐，食欲低下，倦怠感，皮疹，肝機能障害などであるが，軽度なことが多く，通常は外来での治療が可能である。間質性肺炎はまれな副作用であるが，投与中に咳や息切れなどが出現した場合はX線などで胸部を確認する。gemcitabine投与日に診察と血液生化学的検査を行い，異常の程度によっては，減量や休薬を考慮する。投与当日の好中球数が1,000/mm³未満または血小板数が70,000/mm³未満であれば，骨髄機能が回復するまで投与を延期する。前投薬は必要ないことが多いが，悪心や皮疹を認める場合はセロトニン受容体拮抗剤(カイトリル®)やステロイドを併用する。進行膵癌に対するgemcitabine単剤の奏効率は5~15%程度であり，5~6ヵ月前後の生存期間中央値(MST)が報告されている。

3. 新しい化学療法

a. gemcitabine 定速静注法

gemcitabineは代謝拮抗剤に分類される抗癌剤で，細胞内でdeoxycytidine kinaseによってり

- 日本では膵癌のために年間2万人が死亡しており、癌の死因の第5位を占める。
- 膵癌患者の8割以上は切除不能な進行癌であり、その予後は著しく不良である。
- 切除不能膵癌は、局所進行膵癌と遠隔転移を有する膵癌に分けられる。

表1 進行膵癌に対する単剤療法の治療成績 (gemcitabine 以外)

抗癌剤	症例数	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	報告者
paclitaxel	14	0	7.2	Gebbia (1996)
docetaxel	40	15	7.0	Rougier (2000)
docetaxel	21	0	3.9	Okada (1999)
docetaxel	21	5	5.9	Lenzi (2002)
topotecan	27	0	4.1	O'Reilly (1996)
topotecan	35	10	4.4	Scher (1996)
irinotecan	34	9	5.2	Wagener (1995)
irinotecan	37	27	7.3	Funakoshi (2004)
raltitrexed	42	5	NA	Pazdur (1996)
pemetrexed	42	6	6.5	Miller (2000)
capecitabine	42	10	6.1	Cartwright (2002)
S-1	19	21	5.6	Okada (2002)
tipifarnib	20	0	4.6	Cohen (2003)
marimastat	102	3	4.2	Bramhall (2001)
BAY12-9566	138	1	3.7	Moore (2003)

NA : not available

ン酸化されてDNAの合成を阻害する。gemcitabineは30分かけて点滴する方法が一般的であるが、gemcitabineがdeoxycytidine kinaseによって効率よくリン酸化されるための投与方法の検討がなされ、10 mg/m²/minの速度で投与方法(定速静注法: fixed dose rate infusion)が最適であることが報告された。これを受けて最近、定速静注法(1,500 mg/m²/150 min, 週1回, 3週投与1週休薬)と30分の投与方法(2,200 mg/m²/30 min, 2週に1回投与)の無作為化比較第II相試験が行われ、定速静注法の方が生存期間が優れていたことが報告された²⁾。現在、この定速静注法がgemcitabineの標準的な投与方法になり得るかについて米国で無作為化比較試験が行われている。

b. 新規抗癌剤

最近報告された膵癌に対するgemcitabine以外の抗癌剤の成績を示す(表1)。docetaxelは開

発当初比較的良好な奏効率が報告されたが、その後の追試では良い成績は得られなかった。topoisomerase I阻害剤のirinotecanは、最近わが国で行われた遠隔転移例に対する第II相試験で奏効率27%、MST 7.3ヵ月と良好な成績を示したが、膵癌に対する世界的な評価は確立していない。その他、最近では経口のフッ化ピリミジン系抗癌剤であるcapecitabineやS-1が膵癌に対して試みられている。capecitabineは5-FUのプロドラッグで、現在欧米を中心に臨床試験が行われており、最近報告された第II相試験では、10%の奏効率と24%の症状緩和効果が報告されている。S-1はわが国で開発されたtegafurとbiochemical modulatorの配合剤で、進行膵癌を対象とした前期第II相試験では21%の奏効率が示され³⁾、現在後期第II相試験がわが国で進行中である。分子標的治療は現在最も注目されている分野であり、細胞外matrixを分解する酵素

- 遠隔転移を有する膵癌に対する第一選択の抗癌剤は、gemcitabine である。
- gemcitabine の膵癌に対する奏効率は5~15%、MSTは5~6ヵ月程度である。
- 定速静注法は、gemcitabine が効率良くリン酸化されるための投与方法である。

(matrix metalloproteinase)を阻害し腫瘍の発育を抑制することを目的に開発された marimastat や BAY 12-9566, 膵癌に K-ras の突然変異が高率にみられることから, ras 蛋白の機能発現に必要な farnesyl 化を抑制するために開発された farnesyl transferase 阻害剤(tipifarnib), 上皮成長因子受容体(EGFR)のモノクローナル抗体である cetuximab や選択的 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の erlotinib, などの分子標的薬剤による臨床試験が膵癌に対して積極的に行われている。現時点では膵癌に対する分子標的薬剤の役割は明らかにされていないが, 今後の進展が期待される。

c. 多剤併用療法

gemcitabine は単剤で膵癌に対する効果が証明され, 毒性も比較的軽度であることから, 近年 gemcitabine と他の抗癌剤との併用療法が積極的に試みられており, 多くの第 II 相試験(表 2)および第 III 相試験(表 3)が報告されている。併用される薬剤は, 当初は 5-FU や cisplatin など古くから膵癌に対して使用されてきた薬剤が中心であったが, 最近では分子標的薬剤を含む新規抗癌剤が試みられている。

5-FU は週 1 回の静注や持続静注などのさまざまな投与方法で gemcitabine と併用され, 安全性と比較的良好な奏効率(20% 前後)が第 II 相試験で報告されてきたが, gemcitabine と週 1 回の 5-FU の静注を併用した群と gemcitabine 単独群とを比較した第 III 相試験では, 生存期間に有意な差を認めなかった(MST: 併用群 6.7 ヶ月, gemcitabine 単独群 5.4 ヶ月)⁴⁾。

次に注目されたのは cisplatin で, gemcitabine との併用療法の第 II 相試験では 20% を越える奏効率が報告され期待されたが, これまでに報告された二つの第 III 相試験では, 両試験とも併

用群の方が gemcitabine 単独群に比べ無増悪生存期間は優れていたものの, 生存期間の有意な延長は認めなかった。また, gemcitabine と irinotecan の併用療法と gemcitabine 単独投与とを比較した第 III 相試験も行われたが, 併用群で毒性の増強が認められ, 生存期間の差は認めなかった。

最近では, 新しい白金製剤である oxaliplatin と gemcitabine の併用療法の第 III 相試験が行われ, 奏効率と無増悪生存期間は併用群の方が gemcitabine 単独群に比べ有意に優れていたことが中間解析で報告され注目されたが, 最終解析では残念ながら生存期間の有意な差を認めなかった。

現時点では gemcitabine 単剤よりも明らかに生存期間を上回る併用療法の報告はされていないが, 奏効率や無増悪生存期間が単剤より優れている報告も多く, 今後も積極的に併用療法の臨床試験が展開されていくものと思われる。わが国では, 現在, S-1 と gemcitabine の併用療法の多施設共同試験が進行中である。

分子標的薬剤では, matrix metalloproteinase 阻害薬や farnesyl transferase 阻害薬と gemcitabine の併用療法の無作為化比較試験が行われたが, 良い結果は得られなかった。その他, EGFR 阻害薬の cetuximab, EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の erlotinib, HER 2 阻害薬の trastuzumab, 血管内皮細胞成長因子(VEGF)阻害剤の bevacizumab などの分子標的薬剤と gemcitabine の併用療法が行われており, 報告が待たれている。

放射線療法 ●

1. 放射線療法の対象

放射線療法は, 局所進行膵癌(画像診断上明ら

- 新規薬剤では経口フッ化ピリミジン系抗癌剤や分子標的薬剤が注目されている。
- gemcitabine を中心とした多剤併用療法が現在積極的に試みられている。
- gemcitabine 単剤よりも有意に生存期間が優れた治療法はまだみつかっていない。

表2 進行膵癌に対する多剤併用療法の治療成績(第II相試験)

治療法	症例数	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	1年生存率 (%)	報告者
GEM + 5-FU (bolus injection)	36	14	4.4	8.6	Berlin (2000)
GEM + 5-FU (continuous infusion)	26	19	10.3	40	Hidalgo (1999)
GEM + 5-FU (high dose infusion)	23	9	8.3	30	Wein (2002)
GEM + cisplatin	52	31	NA	NA	Colucci (1999)
GEM + cisplatin	41	11	8.2	27	Heinemann
GEM + cisplatin	42	26	7.1	19	Philip (2001)
GEM + docetaxel	18	6	5.4	NA	Cascinu (1999)
GEM + docetaxel	34	18	8.9	29	Ryan (2002)
GEM + irinotecan	45	20	5.7	27	Rocha Lima (2002)
GEM + irinotecan	60	25	7.0	23	Stathopoulos (2003)
GEM + oxaliplatin	64	31	9.2	36	Louvet (2002)
GEM + oxaliplatin	47	11	6.2	NA	Alberts (2003)
GEM + epirubicin	44	25	10.9	23	Neri (2002)
GEM + capecitabine	27	19	6.4	33	Hess (2003)
GEM + capecitabine	41	17	9.5	NA	Scheithauer (2003)
GEM + raltitrexed	25	12	6.2	12	Kralidis (2003)
GEM + pemetrexed	42	15	6.5	29	Kindler (2002)
GEM + trastuzumab	21	22	NA	NA	Safran (2001)
GEM + cetuximab	41	12	7.1	32	Xiong (2004)
GEM + bevacizumab	21	38	NA	54	Kindler (2003)

NA : not available, GEM : gemcitabine

表3 進行膵癌に対する多剤併用療法と gemcitabine 単剤療法の比較試験(第III相試験)

治療法	症例数	奏効率 (%)	P 値	生存期間中央値 (月)	P 値	報告者
GEM + 5-FU	160	7	NS	6.7	0.09	Berlin (2002)
GEM	162	6		5.4		
GEM + cisplatin	53	26	0.02	7.5	0.43	Colucci (2002)
GEM	44	9		5		
GEM + cisplatin	98	10	NS	7.6	0.12	Heinemann (2003)
GEM	100	8		6		
GEM + oxaliplatin	157	27	0.04	9	0.13	Louvet (2004)
GEM	156	17		7.1		
GEM + irinotecan	173	16	<0.001	6.3	0.79	Rocha Lima (2004)
GEM	169	4		6.6		
GEM + tipifarnib	341	6	NS	6.4	0.75	Van Cutsem (2004)
GEM	347	8		6.1		
GEM + marimastat	120	11	NS	5.5	0.95	Bramhall (2002)
GEM	119	16		5.5		

NA : not available, GEM : gemcitabine

- 明らかな転移は認めないが、局所の切除が困難な膵癌を局所進行膵癌と呼ぶ。
- 局所進行膵癌に対しては、放射線化学療法が標準治療と考えられている。
- 放射線化学療法を受けた局所進行膵癌患者の MST は 10~12 ヶ月前後である。

表 4 局所進行膵癌に対する無作為化比較試験

放射線化学療法	コントロール	症例数	生存期間中央値 (月)	P 値	報告者
40Gy+5FU	放射線単独(40Gy)	64	10.4 vs 6.3	<0.05	Moertel(1969)
40~60Gy+5FU	放射線単独(60Gy)	194	10.1~10.6 vs 5.7	<0.01	GITSG(1985)
40Gy+5FU	化学療法単独(5FU)	91	8.3 vs 8.2	NS	ECOG(1985)
54Gy+5FU	化学療法単独(SMF)	43	10.5 vs 8.0	0.02	GITSG(1988)

SMF : streptozotocin, mitomicin C, 5-FU, NS : not significant

かな遠隔転移を認めないが、局所への浸潤のために切除が困難な膵癌)を対象として行われている。局所進行膵癌の多くは、腹腔動脈や上腸間膜動脈などの主要な動脈への浸潤のために切除不能と判断された例である。明らかな遠隔転移を有する例では放射線療法を含む局所療法の延命効果は期待できず、化学療法が選択される。

2. 放射線療法の実際

局所進行膵癌に対しては、放射線化学療法と放射線療法、または放射線化学療法と化学療法とを比較した第 III 相試験がこれまでに 4 試験行われており、そのうち 1 試験を除く 3 試験において、放射線化学療法の MST がコントロール群の MST よりも有意に優れていた(表 4)。これらの成績に基づき現在では、放射線化学療法が局所進行膵癌に対する標準治療として位置づけられている。5-FU は膵癌に対して放射線化学療法を施行する際に最も用いられている抗癌剤であり最近照射期間中持続静注で投与方法が主流となっている。図 1 に当院で行っている放射線化学療法の方法を示す。5-FU 併用放射線化学療法の主な副作用は、食欲不振、悪心、嘔吐などの消化器症状が中心であり、その他、口内炎や下痢などを認めることがあるが、骨髄抑制は一般に軽度である。消化管潰瘍や穿孔はまれであるが、治療中および治療後は下血や腹痛の増強に注意する必要がある。放射線化学療法を受けた局所進行膵癌患者

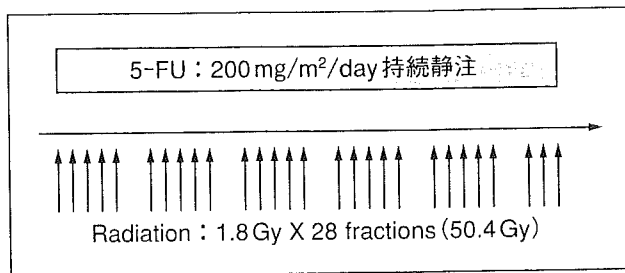


図 1 5-FU 持続静注併用放射線化学療法

の MST は 10~12 ヶ月とする報告が多い。

3. 新しい放射線療法

a. GEM 併用放射線化学療法

5-FU 以外の抗癌剤としては cisplatin や paclitaxel が検討されているが良好な成績は得られていない。gemcitabine は進行膵癌に対して化学療法を行う際の第一選択薬であり、放射線増感作用をも有するため、放射線療法との併用に期待が集まり、多くの臨床試験が行われてきた。しかし、gemcitabine を併用した放射線化学療法は、従来の方法と比較して消化管毒性や骨髄抑制が強い傾向にあり、現時点では 5-FU 併用放射線化学療法を明らかに上回る評価は得られていない。当院で行った gemcitabine 併用放射線化学療法の MST は 9.5 ヶ月であった⁵⁾。

b. 重粒子線

ブラッグピーク(Bragg peak)を有し、深部の癌組織に線量集中が可能である重粒子線治療は、

- 膵癌に対する放射線化学療法の際に広く使用されている抗癌剤は5-FUである。
- gemcitabine と放射線療法の併用は、消化管毒性や骨髄抑制に注意が必要である。
- 日本では多施設共同試験を行うための環境整備が、今後必要である。

従来の X 線に比べ相対的生物学的効果比が高く、膵癌のような放射線抵抗性腫瘍に対しても有効性が期待され、現在臨床試験が行われている。

おわりに ●

化学療法、放射線療法の進歩により、進行膵癌に対しても積極的に非切除療法を試みる機会が増えてきた。しかし、膵癌患者の予後は今なお不良であり、より優れた治療法の開発が求められている。そのためには新しい治療法の開発とともに、効率よく多施設が共同して臨床試験を実施するための環境を整備することがわが国では重要である。

文 献

1) Burris, H. A. 3rd, Moore, M. J., Andersen, J. et al. : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for

- patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* **15** : 2403-2413, 1997
- 2) Tempero, M., Plunkett, W., Van Haperen, V. R. et al. : Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine : Thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* **21** : 3402-3408, 2003
- 3) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M. et al. : An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology in press*
- 4) Berlin, J. D., Catalano, P., Thomas, J. P. 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 E2297. *J Clin Oncol* **20** : 3270-3275, 2002
- 5) Okusaka, T., Ito, Y., Ueno, H. et al. : Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* **91** : 673-677, 2004

増加の一途をたどる糖尿病性腎症に多角的にアプローチ！

メディカルスタッフのための

糖尿病性腎症の アプローチ

編 吉川 隆一 滋賀医科大学教授



糖尿病性腎症の診断、治療はもとより、疫学、成因、病理、さらに腎不全の管理や、小児・妊婦・高齢者など特殊な患者の管理、心血管合併症、糖尿病透析患者の壊疽ケア、感染症の治療、網膜症の扱い、自律神経障害に至るまで、カラーの図表を豊富に用いてたいへんわかりやすく解説。糖尿病性腎症のチーム医療に携わるメディカルスタッフにお薦めの書。

AB判120頁4色刷 定価 2,520円(本体2,400円+税5%)

文光堂

特集：エビデンスに基づいた癌化学療法

Ⅱ. 各 論

8. 原発性肝癌

奥坂拓志 上野秀樹 池田公史

臨床雑誌「外科」第67巻 第4号〔2005年4月〕別冊

南 江 堂