

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

<sup>#</sup>: 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~		正常値	1/10~1/2	1/2~		正常値	1/10~1/2	1/2~	
		2	1			2	4			4	5	

表4 部位別効果

投与レベル	1				2			
評価部位	CR	PR	NC	PD	CR	PR	NC	PD
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: S18-S22, 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

— 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 —

<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、術前肝転移巣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

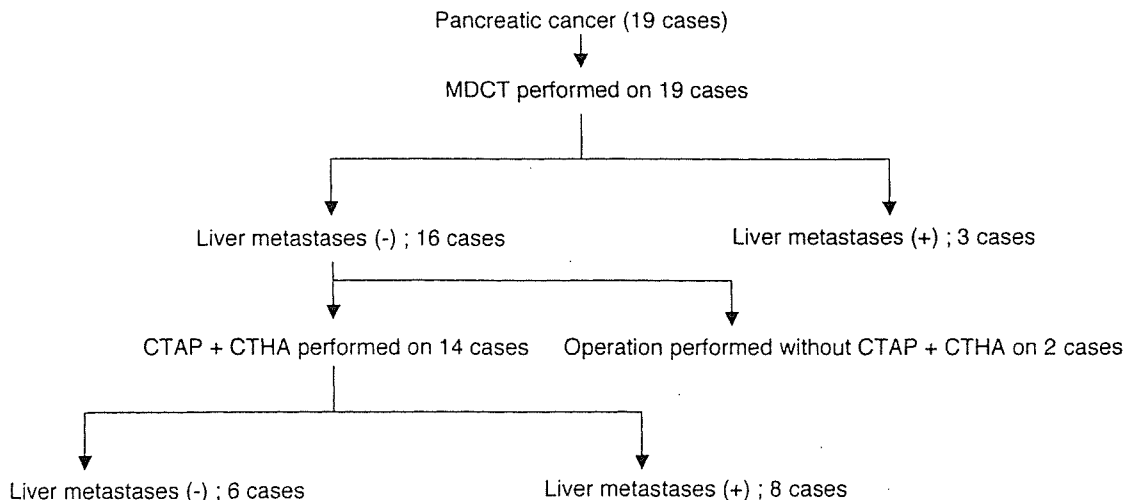


図 1 MDCT および CTAP+CTHA による膵癌の術前肝転移診断

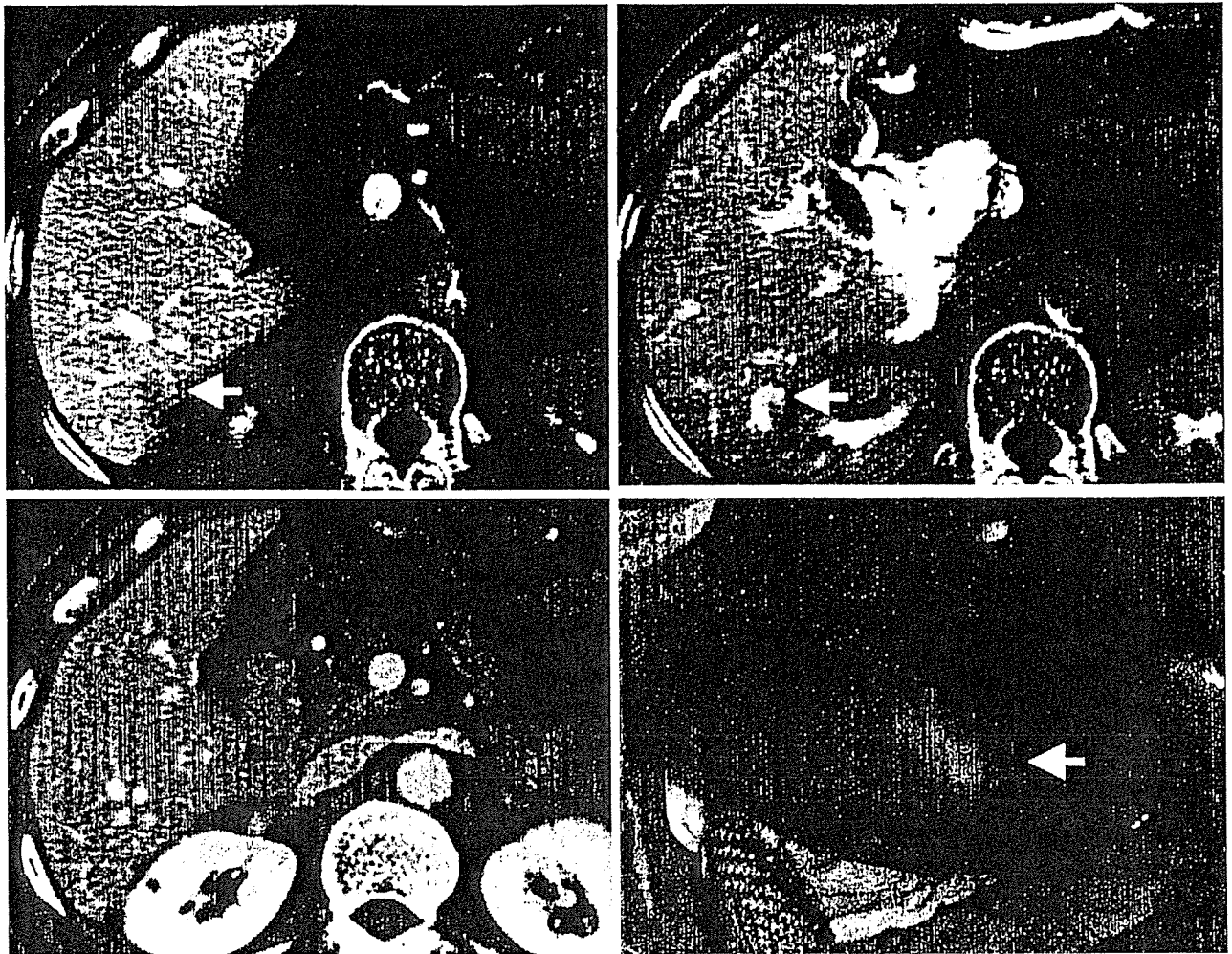


図 2 肝転移巣の CTAP+CTHA, MDCT および術中所見の対比  
 a|b CTAP において門脈血流欠損像を呈し (a), 同部位に CTHA において造影効果を有する腫瘤像を認める (b), MDCT では腫瘤像を同定できなかったが (c), 術中所見では, CTAP+CTHA で同定できた同一部位に肝転移巣を認めた.

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 カ月) 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 カ月) 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 カ月) 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, 膵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.

[Expanded Abstract]

## 切除不能膵癌に対する 5-FU 肝膵局所動注および gemcitabine 全身化学療法

<sup>1)</sup>熊本大学大学院医学薬学研究部消化器外科学<sup>2)</sup>同 放射線診断学部門

高森 啓史 金光敬一郎 辻 龍也 田中 洋  
 近本 亮 中原 修 平岡 武久<sup>1)</sup> 池田 理  
 工藤 康一 伊牟田真功 山下 康行<sup>2)</sup>

### 背景と目的

画像診断能の向上にもかかわらず、診断時に切除可能である膵癌は、全体の 20%未満である<sup>1)</sup>。gemcitabine は 5-FU との第 3 相試験において、症状緩和効果、生存期間ともに有意に良好な結果を示し、現在進行膵癌に対する標準治療薬となっている<sup>2)</sup>。さらに、gemcitabine と 5-FU とは、相乗効果を有するとの報告もある<sup>3)</sup>。また、動注療法は、全身投与に比べ病巣部への高濃度の抗腫瘍薬の投与を可能とし、全身への毒性は低くなると考えられる。

本研究では、切除不能膵癌に対し、5-FU の肝膵局所動注と gemcitabine の全身化学療法を行い、その安全性および有用性を検討した。

### 対象と方法

2001 年 1 月から 2004 年 1 月までに経験した切除不能膵癌のうち、performance status (PS) が 2 以下で主要臓器障害を認めない 24 例を対象とした。5-FU 動注による胃腸障害を防止する目的で、左右胃動脈および上前後膵十二指腸動脈をコイル塞栓した後に、動注用カテーテルは左鎖骨下動脈または大腿動脈の分枝から挿入し、腹腔動脈幹から注入できるように留置した。化学療法は、5-FU の肝膵局所動注 250 mg/日、5 日間投与 2 日間休薬と gemcitabine 全身投与 1,000 mg/週、3 投 1 休で行った。

### 結果と考察

有害事象の大部分は、骨髄抑制と消化器症状で

表 1 5-FU 肝膵局所動注および gemcitabine 全身化学療法の有害事象

Toxicity	No. of patients			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematological				
Anemia	8	6	4	0
Leukopenia	5	13	6	0
Neutropenia	4	7	7	1
Thrombocytopenia	6	2	0	0
Gastrointestinal				
Nausea	9	6	0	0
gastric/duodenal ulcer	0	4	0	0
Others				
cholangitis	0	2	3	0
cerebral infarction	1	0	0	0

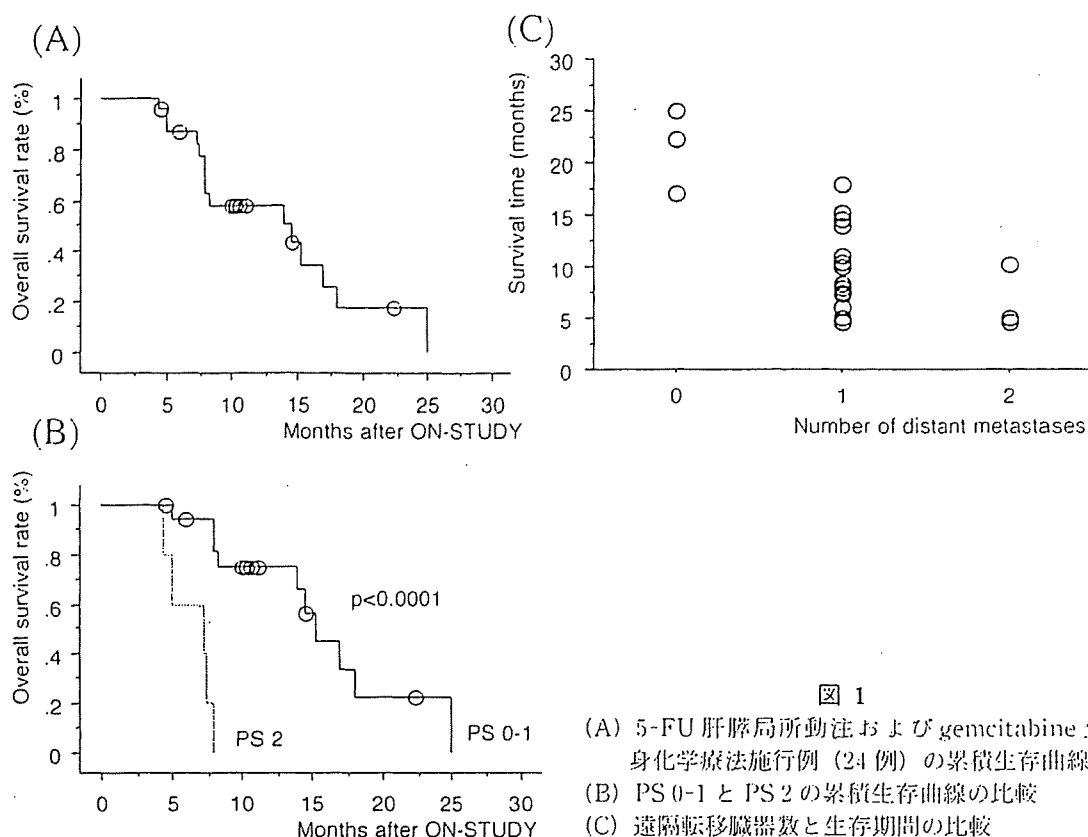


図 1

(A) 5-FU 肝臓局所動注および gemcitabine 全身化学療法施行例 (24 例) の累積生存曲線  
 (B) PS 0-1 と PS 2 の累積生存曲線の比較  
 (C) 遠隔転移臓器数と生存期間の比較

あり、治療関連死は認めなかった(表 1)。Grade 3 以上の貧血を 4 例 (16.7%)、白血球減少を 6 例 (25.0%)、好中球減少を 8 例 (33.3%) に認めた。5-FU 動注に関連した有害事象としては、胃・十二指腸潰瘍を 4 例に認めたが、抗潰瘍治療と化学療法の休薬により治癒した。動注用カテーテル留置による有害事象として、1 例に軽症の脳梗塞に伴う部分的視野欠損を認めた。またカテーテルの変位による入れ替えを 1 例で行った。閉塞性黄疸に対し胆道ドレナージを施行していた症例のうち 5 例に胆管炎を認めたが、胆道ドレナージチューブの入れ替えにより軽快した。本療法の有効性の検討では、PR 5 例、SD 14 例、PD 5 例で CR は認めなかった。生存期間中央値は 14 カ月で、1 年生存率は 50.9%であった(図 1 A)。また、PS 別に累積生存曲線を比較すると、PS 2 症例は、PS 0-1 の症例に比べ有意に生存率不良で、4.5 カ月から 7.9 カ月の生存期間であった(図 1 B)。また、遠隔転移臓器数と生存期間の関連を検討すると、遠隔転移を認めない 3 症例は、全例 1 年以上の生存を認めた。一方、多臓器転移を有する 3 症例は、全例 1 年以内に死亡した(図 1 C)。したがって、本化学

療法の適応を PS 1 以下で、遠隔転移臓器数を 1 臓器以下に限定するべきかもしれない。

本化学療法は切除不能膵癌に対し、安全に実施可能であり、有効な治療戦略と考えられる。

#### 文 献

- 1) Sener SF, Fremgen A, Menck HR, et al. Pancreatic cancer : a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985~1995, using the National Cancer Database. J Am Coll Surg 1999 ; 189 : 1-7.
- 2) Burris HA 3<sup>rd</sup>, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefits with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer : a randomized trial. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 2403-13.
- 3) Schulz L, Schalhorn A, Wilmanns W, et al. Synergistic interactions of gemcitabine and 5-fluorouracil in colon cancer cells (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1998 ; 17 : 251 a.

Expanded abstract cited from the original paper :

Takamori H, Kanemitsu K, Tsuji T, et al. 5 Fluorouracil intra-arterial infusion combined with systemic gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. Pancreas 2005 ; 30 : 223-6.

## 膵癌診断の将来展望

## 耐糖能異常からみた膵癌診断\*

高森 啓史<sup>1)</sup>・金光敬一郎<sup>1)</sup>・広田 昌彦<sup>1)</sup>・柴田 宗征<sup>1)</sup>  
近本 亮<sup>1)</sup>・本村 裕<sup>1)</sup>・増田 佳子<sup>1)</sup>・水流添 周<sup>1)</sup>  
保坂 征司<sup>1)</sup>・生田 義明<sup>1)</sup>・坂本 快郎<sup>1)</sup>・崔 林承<sup>1)</sup>  
赤星 慎一<sup>1)</sup>・新田 英利<sup>1)</sup>・石河 隆敏<sup>1)</sup>・別府 透<sup>1)</sup>  
馬場 秀夫<sup>1)</sup>

要約：膵癌症例では、しばしば耐糖能異常の合併を経験する。本稿では、耐糖能異常からみた膵癌診断の現況および今後の展望について概説する。まず、切除可能膵癌の拾い上げに耐糖能異常は有用かを検討した。切除可能膵癌が最も高率である TS1 (腫瘍径 $\leq 2.0$  cm) 症例のなかで、耐糖能異常や糖尿病の増悪は、7.4%から 45%の症例に認め、TS1 症例の拾い上げのひとつの契機になると考えられた。次に、膵癌保有生体における糖代謝異常の特徴を見出す目的で、膵切除術前後にブドウ糖負荷試験を施行し、その特徴を検討した。術後は術前に比べ、インスリン抵抗性の改善や血糖値総和の低下を認め、膵切除により耐糖能の悪化は認めず、むしろ改善を認めた。一方、多くの症例で、術前にインスリン分泌能の低下を認めたが、約半数で術後にその改善傾向を認め、多様な耐糖能異常を呈している。また、膵癌細胞には、グルコーストランスポーター1 やインスリンレセプターの発現を認めた。さらに解糖亢進に基づくインスリンによる膵癌細胞の浸潤促進作用を認められることから、耐糖能異常の生体環境が膵癌に高浸潤能をもたらす可能性が示唆された。今後、膵癌症例に発現する耐糖能異常の機序を解明することにより、精度のより高い診断法の開発や治療法への応用に繋がると考えられた。

Key words：膵癌, 糖尿病, 耐糖能異常, グルコーストランスポーター, インスリンレセプター

## はじめに

膵癌は、消化器癌のなかで最も予後不良な癌である。その治療成績の改善には、治癒の可能性を有する唯一の治療法である治癒切除が施行可能な段階に診断することが必要である。したがって、膵癌における高危険群の解析は、膵癌の診断・治療上、重要課題のひとつである。多くの疫学的な研究において、糖尿病と膵癌発症のリスクとの間に正の相関を示している<sup>1,2)</sup>。一方で、糖尿病は、膵癌発症の原因(危険因子)というよ

りむしろその結果であるとの報告もある<sup>3,4)</sup>。本稿では、耐糖能異常からみた膵癌診断の現況および今後の展望について論述する。

## I. 切除可能膵癌の拾い上げにおける耐糖能異常の有用性

腫瘍径が 2.0 cm 以下である TS1 症例の切除率は、89.6%であり、TS2 73.3%, TS3 43.1%, TS4 19.2% に比べ高率である<sup>5)</sup>。したがって、切除可能膵癌の拾い上げのためには、2.0 cm 以下の膵癌の診断は重要である。そこで、切除可能膵癌の拾い上げに耐糖能異常は有用であるか、TS1 症例の耐糖能異常の発現状況について検討した。

日本膵臓学会に登録された全国統計の解析によると、1981 年から 2000 年までの 20 年間に浸潤性膵管癌

\* Analysis of Abnormal Glucose Metabolism in Diagnosis of Patients with Pancreatic Adenocarcinoma

1) 熊本大学大学院医学薬学研究部消化器外科 (〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1)



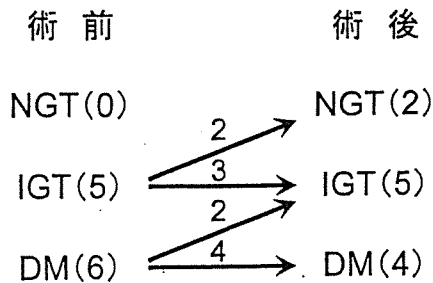


図1 75gブドウ糖負荷試験による耐糖能の術前後での変化 (NGT:正常型, IGT:境界型, DM:糖尿病型)

10,406例中, TS1症例は822例(7.9%)であった。それらの初発症状は, 腹痛が206例(25.1%)で最も多く, 続いて黄疸が173例(21.0%), 糖尿病の悪化は60例(7.3%)であった<sup>6)</sup>。また, 福田らは, TS1膵癌44例の検討において, 既往歴では, 耐糖能異常が19例(43%)に認めたと報告している。さらに, 耐糖能異常を示した症例の74%は3年以内に発症し, 3年以上の糖尿病歴を有する60%に糖尿病の悪化を認めている<sup>6)</sup>。さらに, 有山らも, ts1浸潤性膵管癌36例の検討において, その45%に糖尿病を合併していたと報告している<sup>7)</sup>。

以上から, 耐糖能異常や糖尿病の増悪は, TS1症例拾い上げのひとつの契機になり得ると考えられた。

## II. 膵癌関連糖尿病の特徴

膵癌関連糖尿病の特徴を見出すことを目的に, 浸潤性膵管癌治癒切除例において, 膵切除術前後の糖代謝能を比較し, 膵癌保有生体における糖代謝異常の特徴を検討した。

### 1. 対象

自験浸潤性膵管癌治癒切除11例を対象とした。年齢48~78歳, 中央値61歳, 男女比7:4, 9例がstage IVの進行癌であった。腫瘍の占居部位は頭部8例, 尾部3例で, 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を8例に, 膵尾側切除術を3例に施行した。また, 糖尿病の既往を3例に認めた。

### 2. 方法

術前および術後に75gブドウ糖負荷試験(OGTT)を行い, その診断基準に準じ, 糖尿病型(DM), 境界型(IGT), 正常型(NGT)を診断した。そのデータをもとに, インスリン低抗性の評価として, インスリン抵抗指数(HOMA-IR) = 空腹時血糖 × 空腹時インスリン濃度 ÷ 405 を, インスリン分泌能力・反応性の評価

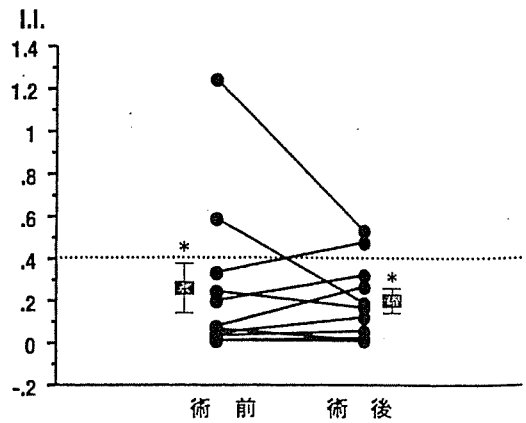


図2 インスリン分泌指数(I.I.)の術前後での変化(基準値は0.4以上, \*: p=0.8589)

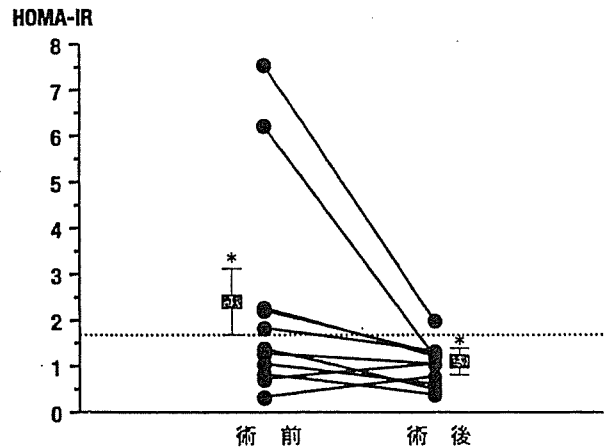


図3 インスリン抵抗指数(HOMA-IR)の術前後での変化(基準値は1.6以上, \*: p=0.018)

として,  $\text{インスリン分泌指数} = \frac{\{\text{インスリン濃度(30分)} - \text{インスリン濃度(前)}\}}{\{\text{血糖(30分)} - \text{血糖(前)}\}}$  を算出した。さらに, 血糖値総和 AUC-G (負荷前~負荷後120分) およびインスリン総和 AUC-G (負荷前~負荷後120分) は, trapezoidal method を用い算出した。術前および術後におけるこれらの値を比較し, 膵癌保有生体における糖代謝異常の病態を解析した。

### 3. 結果と考察

75g OGTT 上, 術前は, DM 6例, IGT 5例, NGT 0例であった。一方, 術後は, DM 4例, IGT 5例, NGT 2例であり, 膵切除により膵容量が減少したにもかかわらず, 全例において耐糖能の悪化は認めず, むしろ, 4例(36.4%)では術後に耐糖能の改善を認めた(図1)。このことから, 膵癌の存在自身が, 生体内での糖代謝異常を促進する可能性が示唆された。

インスリン分泌指数は, 術前後で有意差を認めず, 術前には, 9例(81.8%)が基準値0.4以下であり, 特

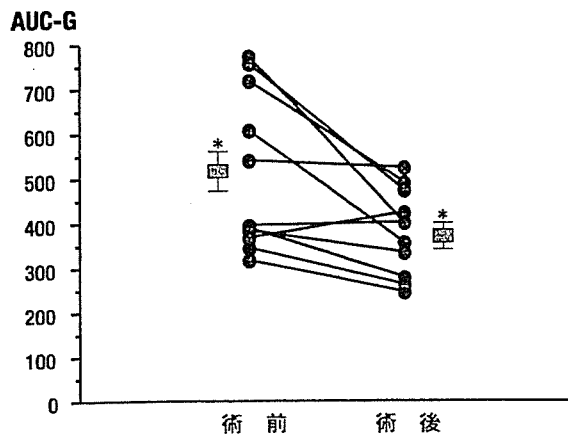


図4 血糖値総和 AUC-G の術前後での変化 (\* : p=0.0128)

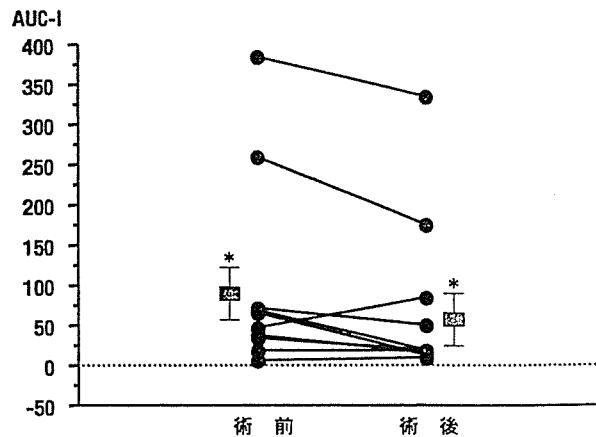


図5 インスリン値総和 AUC-I の術前後での変化 (\* : p=0.4769)

に同値が 0.07 以下の症例は全例 DM であり、術前からのインスリン分泌能の低下が示唆された。しかし一方で、同指数は 6 例 (54.5%) で術後改善を認め、膵切除後にもかかわらず、インスリン分泌能が改善していた (図 2)。このことは、インスリン分泌において、膵癌保有生体でふたつの事象が起こっている可能性を示唆している。ひとつは、膵癌による膵正常組織の破壊によるインスリン分泌能の低下で、もうひとつが、膵癌組織由来の因子が膵  $\beta$  細胞に作用してインスリン分泌抑制を行っている可能性である。さらに、インスリン抵抗性の評価としての HOMA-IR の検討では、術後に有意なインスリン低抵抗性の低下を認めた (図 3)。術前に基準値 1.6 以上のインスリン低抵抗性を認めた 5 例 (45.5%) は、全例において、術後に同値の改善を認め、そのうち 4 例は基準値内に復した。同値が基準値内の症例においても、インスリン分泌指数が 0.02 以下の高度のインスリン分泌能低下の 2 例を除き、術後にインスリン抵抗性の改善を認めた。このことから、膵癌組織自体がインスリン抵抗性に関与していることが示唆された。また、血糖値総和 AUC-G は、術後に有意な低下を認め、9 症例 (81.8%) において術後に低下を認めた (図 4)。術後低下しなかった 2 症例は、術後肝膿瘍と皮下膿瘍を認めていた症例で、それらの影響の可能性が考えられた。したがって、膵癌切除術後には、明らかに耐糖能の改善を認めている。インスリン値総和 AUC-I は、術前と術後の比較において有意差は認めなかったが、術後に 8 例 (72.7%) において低下を認めた (図 5)。

以上の結果を総合的に判断すると、膵癌保有生体の糖代謝異常には、インスリン分泌能低下とインスリン抵抗性の両者の関与が示唆された。

Basso らは、膵癌関連糖尿病の特徴を①膵癌と診断

された通常数ヵ月以内に発症する、②血中インスリンレベルは、減少している例から増加している例までさまざまである、③膵  $\beta$  細胞に対する生理的反応が損なわれている、④末梢インスリン抵抗をしばしば認める、⑤耐糖能は、腫瘍切除後に改善または正常化することもある、と論じている<sup>8)</sup>。自験例の検討でも、これらの特徴を示唆する所見であった。

### III. 膵癌細胞におけるグルコーストランスポーターおよびインスリンレセプターの発現とその悪性化への関与

膵臓の臓器としての特徴は、内分泌機能と外分泌機能が共存するところにある。さらに、膵臓には膵島腺房および膵島導管門脈系とよばれる特異的な微小循環系が存在し、膵島部を流れた血液はいったん集められ、外分泌系で再分布する<sup>9-11)</sup>。したがって、膵島ホルモンは、外分泌系に高濃度で作用し得ると考えられる。一方、細胞内へのグルコースの取り込みには、グルコーストランスポーター (GLUT) と呼ばれる細胞膜蛋白が介在している。現在まで、13 種類のアイソフォームが同定されており、3 種類のクラスに分類されている<sup>12)</sup>。これらは取り込みの性格および組織分布が異なっている。6 種類の樹立膵癌細胞株 (MIAPaCa-2, SUI-1, HPF, Capan-2, AsPC-1, BxPC-3) 細胞において、促進拡散型グルコーストランスポーターである GLUT1 と 4 の発現を免疫染色で検討した。GLUT4 の発現は、認められなかったが、GLUT1 の発現は、全ての細胞株で認められた (図 6)。さらに、切除膵癌組織においても、同様に膵癌細胞に GLUT1 の発現を認めた。このことから、耐糖能異常を認め高血糖となった生体では、癌細胞内にグルコースが取り込

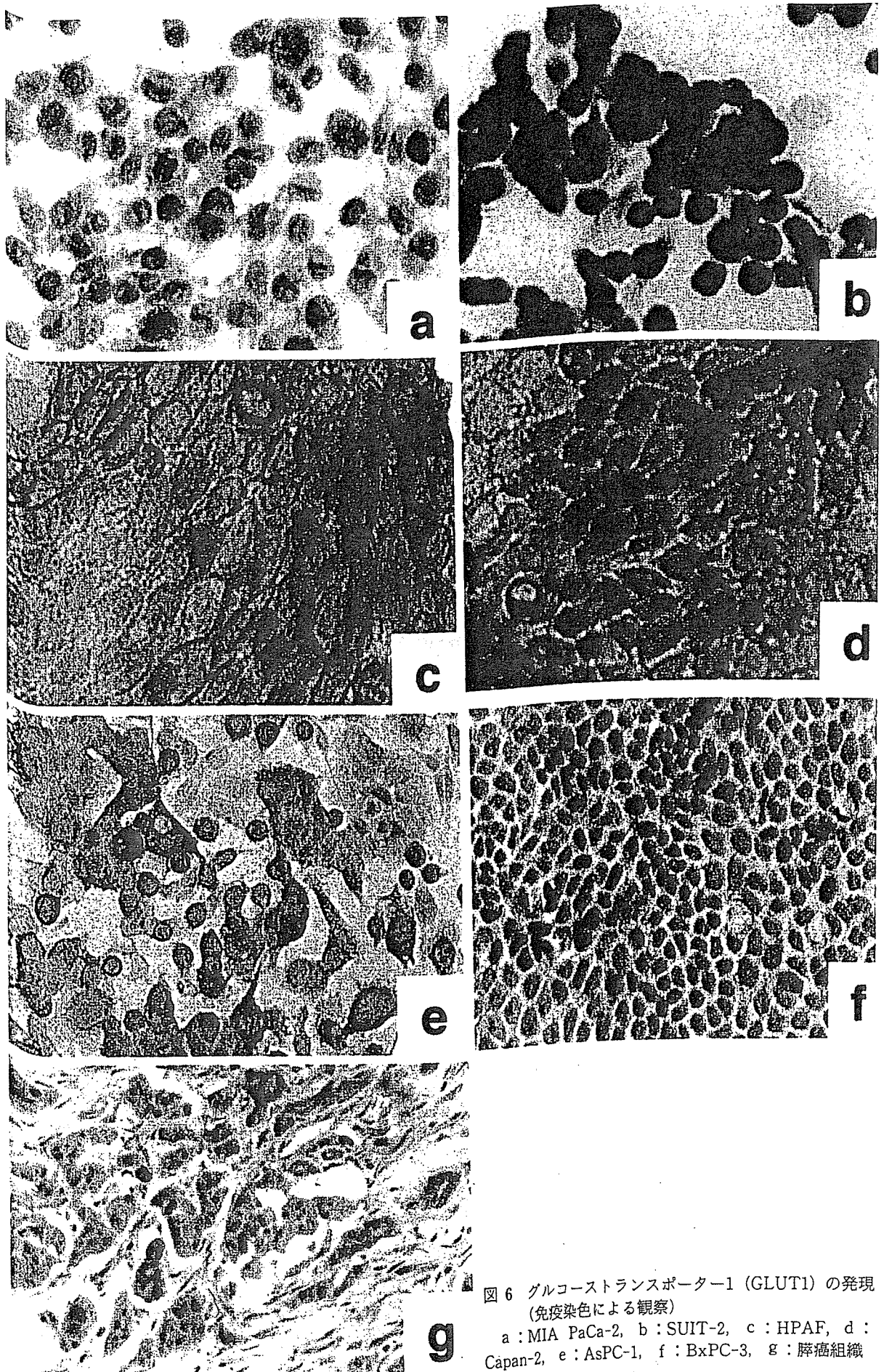


図6 グルコーストランスポーター1 (GLUT1) の発現  
 (免疫染色による観察)  
 a : MIA PaCa-2, b : SUIT-2, c : HPAF, d :  
 Capan-2, e : AsPC-1, f : BxPC-3, g : 膵癌組織

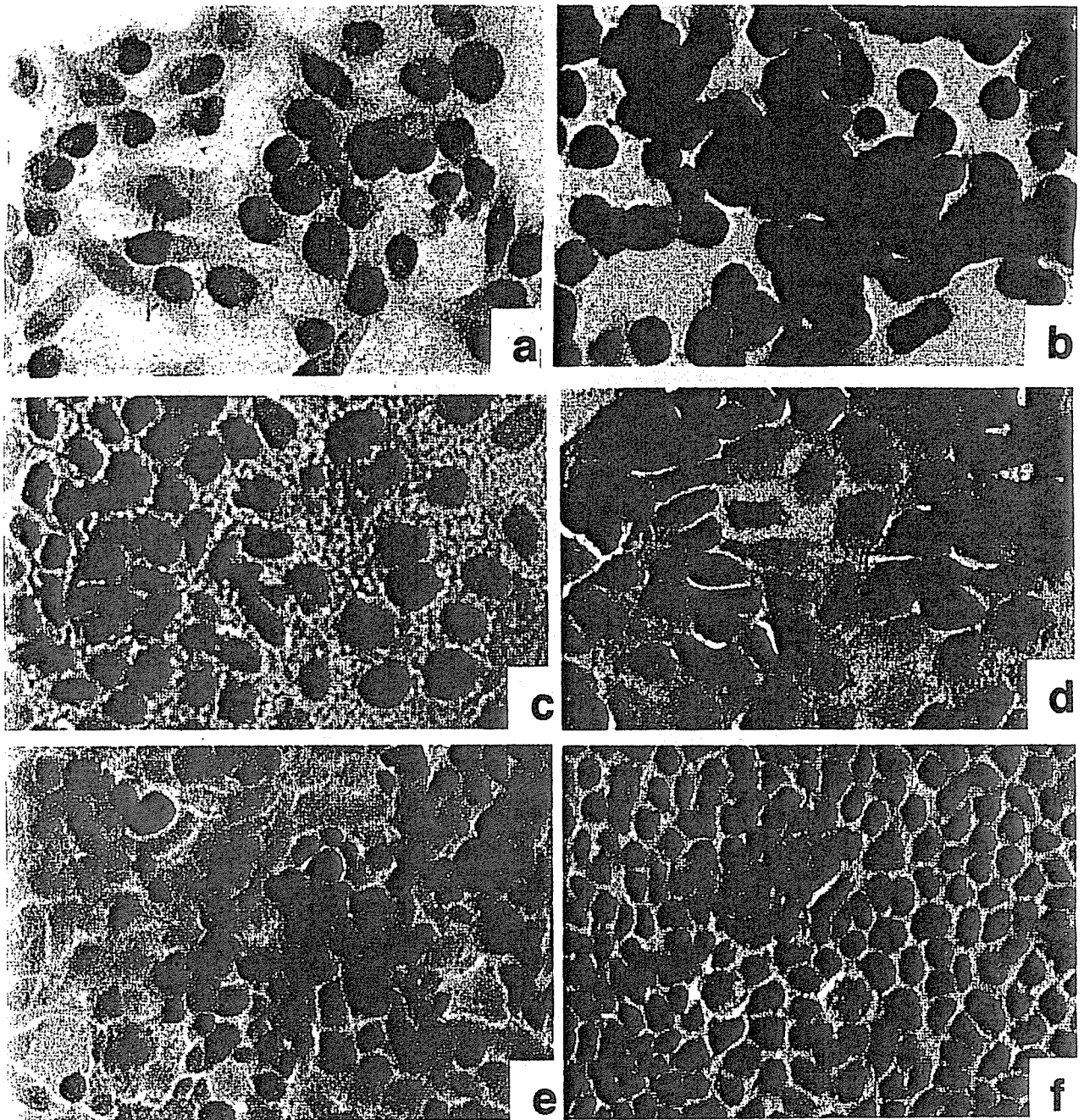


図7 インスリンレセプターの発現（免疫染色による観察）  
 a : MIA PaCa-2, b : SUIT-2, c : HPAF, d : Capan-2, e : AsPC-1, f : BxPC-3

みやすく、エネルギーチャージのしやすい環境にあると考えられた。また、同様の樹立膵癌細胞株を用いて、インスリンレセプターの発現を免疫細胞化学的に検討すると、同レセプターも、全ての細胞株に発現を認めた（図7）。このことから、膵島腺房および膵島導管門脈により運ばれた高濃度のインスリンが、癌細胞に直接作用する可能性が示唆された。さらに、膵癌保有生体でインスリン抵抗性を示すことを鑑みると、膵島組織が残存している場合、インスリンの分泌促進が起これると推察され、膵癌細胞に強いインスリンの影響があ

ると考えられた。高インスリン状態は、膵癌細胞に対し、グルコース代謝の亢進により高浸潤能をもたらすこと、さらにその際、栄養源としてグルコースが必須であることを既に報告しており<sup>13,14)</sup>、糖代謝異常の環境は、膵癌細胞が浸潤しやすい状態だと考えられる。

### おわりに

耐糖能異常やその悪化は、膵癌の高危険群であり、TS1 症例拾い上げのひとつの契機になり得ると考え

られた。一方，膵癌に関連して認められる耐糖能異常の病態は複雑である。また，耐糖能異常を有する生体は，癌細胞に高浸潤能をもたらす可能性が推察された。今後，膵癌保有生体に発現する耐糖能異常の機序を解明することにより，精度のより高い診断法の開発や治療法への応用に繋がると考えられた。

#### 参考文献

- 1) Noy A, Bilezikian JP : Clinical review 63 : Diabetes and pancreatic cancer : clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* **79** : 1223-1231, 1994.
- 2) Everhart J, Wright D : Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A metaanalysis. *JAMA* **273** : 1605-1609, 1995.
- 3) La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. : A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* **70** : 950-953, 1994.
- 4) Bonelli L, Aste H, Bovo P, et al. : Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus : a case-control study in northern Italy. *Pancreas* **27** : 143-149, 2003.
- 5) Egawa S, Takeda K, Fukuyama S, et al. : Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer. *Pancreas* **28** : 235-240, 2004.
- 6) 福田 晃, 羽鳥 隆, 鬼澤俊輔, ほか : 小膵癌の早期発見に関する検討. *膵臓* **19** : 567-572, 2004.
- 7) 有山 襄, 須山正文, 窪川良広, ほか : 小膵癌の診断体系. *胆と膵* **20** : 453-456, 1996.
- 8) Basso D, Greco E, Fogar P, et al. : Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus : An open field for proteomic applications. *Clin Chim Acta* **357** : 184-189, 2005.
- 9) Fujita T, Murakami T : Microcirculation of monkey pancreas with special reference to the insulo-acinar portal system. A scanning electron microscope study of vascular casts. *Arch Histol Jap* **35** : 255-263, 1973.
- 10) Ohtani O, Fujita T : Microcirculation of the pancreas with special reference to periductal circulation. A scanning electron microscope study of vascular casts. *Biomed Res* **1** : 130-140, 1980.
- 11) Ohtani O, Ushiki T, Kanazawa H, et al. : Microcirculation of the pancreas in the rat and rabbit with special reference to the insulo-acinar portal system and emissary vein of the islet. *Arch Histol Jap* **49** : 45-60, 1986.
- 12) Macheda ML, Rogers S, Best JD : Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol* **202** : 654-662, 2005.
- 13) Takamori H, Hiraoka T, Miyauchi Y, et al. : Enhancing effect of insulin on invasion of pancreatic cancer cell line via activated glucose metabolism. *Kumamoto Med J* **45** : 71-88, 1996.
- 14) 高森啓史, 平岡武久, 宮内好正, ほか : 膵癌の高浸潤能と膵ホルモン環境. *胆と膵* **16** : 427-433, 1995.

\* \* \*

---

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くな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ボ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150 mg (575人) か100 mg (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。