

IAG療法で、10人がDAG療法で治療された。IAG群では、予想通りにGrade 3/4の骨髄抑制が頻度高く認められ、IDR 12mg/m<sup>2</sup> (第1-3日)+Ara-C+GO 5mg/m<sup>2</sup> (第4日)のレベル3では3人中3人にDLTが発現した。DAG群では、Grade 3/4の骨髄抑制は認められたが、DNR 50mg/m<sup>2</sup> (第1-5日)+Ara-C+GO 3mg/m<sup>2</sup> (第6日)のレベル3では、DLTを認めなかった。しかし、GO 5mg/m<sup>2</sup>の併用はIAGの結果より毒性が強いと判断されたため、効果安全性評価委員会の指示を受けてレベル4は施行しなかった。DAGで治療された1人が、治療効果を認めずAMLの進行で30日以内に死亡したが、IAG群およびDAG群では、致死的な肝機能障害やveno-occlusive disease(VOD)は認められなかった。

## 2. 急性前骨髄球性白血病 APL204 試験

有害事象は、急送有害事象24例、通常有害事象22例である。急送有害事象は寛解導入療法では、A群3例(脳出血、肺出血、急性膵炎)、B群4例(膵酵素上昇、脳出血、分化症候群DS+脳出血)、C群7例(脳梗塞+DS、白血球数著明高値+脳出血、脳出血+RA症候群が2例、敗血症+DIC+脳出血、DIC+脳出血2例)、D群2例(RA症候群+感染症、RA症候群+小脳出血)、である。地固め療法では、A群4例(消化管血管奇形による一時的出血、敗血症+肺炎、肺炎)、B群2例(敗血症、感染症+体液貯留+多臓器不全)、C群1例(敗血症+ARDS)、である。維持療法ではAm80群1例で胆石性急性膵炎であるが治療との関連はないと思われた。

急送有害事象は24例で、うち19例が死亡している。寛解導入中では4.0%(14/349)、地固め療法中では1.5%(5/330)であり、APL97に比し多い傾向はない(4.6%;13/283、4.0%;10/250)。しかしながら、寛解導入療法では出血予防管理やレチノイン酸症候群の早期診断治療が、地固め療法では骨髄抑制期の感染症対策がきわめて重要である。さらにAPL204の地固め療法のdose intensityはAPL97とほぼ同等に設定されて

いることから骨髄抑制は同等と思われる、特に地固め療法3コース目の骨髄抑制は遷延する傾向にあり注意が必要である。また地固め療法期に死亡した5例中3例は60歳以上の高齢であった。したがって地固め療法の2コース目と3コース目では、若年者はもちろん高齢者では特に注意深い治療が必要である。

通常有害事象は22例であり、A群13例(一時的腎機能障害、腹腔内感染症、薬剤性肝障害、頸部蜂窩織炎、蜂窩織炎+網膜下出血、薬剤性腎障害、肛門部潰瘍、上室性頻拍、高Ca血症、del 20の染色体異常、肺出血、発熱性好中球減少症、中心静脈カテーテルによる血栓症)、B群5例(白血球上昇、肺炎、RA症候群+敗血症、RA症候群による呼吸不全、敗血症+G-CSFによる骨痛)、C群4例(白血球上昇+脳出血、RA症候群が2例、中枢神経系 toxoplasma 感染症)で、いずれも臨床的に管理可能であったが、APLに伴うDICとATRA治療による白血球上昇、地固め療法中の感染症コントロールは重要である。

維持療法では、現在ATRA群111例、Am80 123例である。寛解導入療法登録から維持療法割付までの期間中央値は195日(123-886)であった。有害事象の規定には該当しないが、Am80群で、1コース目にみられた軽度の発疹が2コース目に軽度増強したため被験者の希望により中止した1例があった。またFDPおよびDダイマーの一過性の上昇を認めたが臨床的には何も異常を認めない症例があった。現在、維持療法施行中の症例でDICマーカーの変化を調査中である。その他試験継続上問題となる有害事象の報告はない。

## 3. 高齢者急性骨髄性白血病 GML208 試験

2009年12月に米国(SWOG S0106試験)で行われた研究の成果が発表された。未治療AMLを対象に、初回寛解導入療法でダウノルビシン塩酸塩とシタラビンの併用療法(DA療法)への本剤(GO)6mg/m<sup>2</sup>の併用効果、及び、大量シタラビン療法による地固め療法後の本剤の

追加投与の効果が検討された。寛解導入期に治療との関連性を否定できない致死性有害事象の発現率は、本剤併用群で有意に高いという結

果であった。この結果に基づき、米国では本剤の承認が製造・販売会社により自主的に取下げられることが決定した。

厚生労働省がん研究助成金

『成人白血病の難治機構の分子レベルでの解明とそれに基づく分子標的治療の開発に関する研究』班 (直江班)  
厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究事業

『難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究』班 (大西班)

## 平成 22 年度第 1 回合同班会議プログラム

日時：平成 22 年 6 月 19 日 (土) 10:00-16:15

場所：名古屋大学医学部附属病院新中央診療棟 3 階講堂

## 《午前部 10:00-12:15》

10:00-10:10 班長挨拶 直江 知樹先生、大西 一功先生

10:10-11:15 座長：宮崎 泰司先生

\* ( ) は発表+質疑応答時間

1. Evi-1 白血病発症における C/EBP $\beta$  の機能解析 (20 分)

大河内 直子、鶴田 貴子、吉見 昭秀、荒井 俊也、正本 康介、篠原 明仁、北浦 次郎、今井 陽一、北村 俊雄、黒川 峰夫 (東京大学 血液・腫瘍内科学、東京大学 医科学研究所)

## 2. MLL 関連白血病の分子メカニズムの解明及び分子標的薬の開発 (15 分)

横山 明彦 (国立がん研究センター 分子腫瘍学部)

## 3. 耐性 ABL キナーゼを中心とした分子標的療法の開発：CML Path to Cure (15 分)

田内 哲三、大屋敷 一馬 (東京医科大学 血液内科)

## 4. T315I BCR-ABL を発現したフィラデルフィア染色体陽性 ALL 細胞株、SK-9 の樹立 (15 分)

岡部 聖一、田内 哲三、大屋敷 一馬 (東京医科大学 血液内科)

11:15-12:15 座長：黒川 峰夫先生

## 5. T315I 遺伝子変異を持つ CML に対するオーロラキナーゼ阻害剤、AT9283 の開発について (20 分)

前川 平、田中 瑠璃子、木村 晋也 (京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部、佐賀大学 血液・呼吸器・腫瘍内科)

## 6. がん診療の経済的な負担に関するアンケート調査について (20 分)

伊藤 道哉、濃沼 信夫 (東北大学大学院医学系研究科 医療管理学分野)

## 7. 白血病に対する WT1 ペプチド免疫療法 (20 分)

杉山 治夫 (大阪大学大学院医学系研究科)

## 《昼食休憩 12:15-13:10》

## 《午後部 13:10-16:20》

13:10-13:50 座長：宮脇 修一先生

## 8. 第一寛解期急性白血病に対する造血幹細胞移植の決断 (20 分)

神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科)

## 9. AML206 phase I study の進捗状況について (5 分)

薄井 紀子 (東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科)

## 10. AML209 プロトコールの進捗状況について (5 分)

清井 仁 (名古屋大学医学部 難治感染症部)

## 11. CS-07 研究の進捗状況と次期 CS 研究について (10 分)

宮崎 泰司 (長崎大学 原研内科)

13:50-14:40 座長:麻生 範雄先生

12. 正常核型急性骨髄性白血病における臨床病態と遺伝子異常の相互関係 (15分)

富永 信也、宮崎 泰司 (長崎大学 原研内科)

13. APL204 プロトコールの進捗状況について (5分)

品川 克至 (岡山大学 血液・腫瘍内科)

14. ALL202 プロトコールの進捗状況について (5分)

早川 文彦 (名古屋大学医学部 血液内科)

15. 次期 ALL プロトコールについて (10分)

竹内 仁 (日本大学 血液膠原病内科)

16. 次期 Ph+ALL210R プロトコールについて (10分)

水田 秀一 (藤田保健衛生大学 血液内科)

17. Dasatinib による LGL アンケートについて (5分)

坂巻 壽 (都立駒込病院 血液内科)

《休憩 14:40-14:55》

14:55-15:40 座長:竹内 仁先生

18. Ph+ALL208 プロトコールの進捗状況について (5分)

秋山 秀樹 (都立駒込病院 血液内科)

19. 小児 ALL 予後不良因子 GSTM1 によるステロイド抵抗性のメカニズム (20分)

細野 奈穂子、岸 慎治、山内 高弘、上田 孝典 (福井大学 血液・腫瘍内科)

20. MDS206 プロトコールの進捗状況について (5分)

松田 光弘 (PL病院 内科)

21. GML208-P1 プロトコールの進捗状況について (5分)

伊藤 良和 (東京医科大学 血液内科)

22. CML207 プロトコールの進捗状況と MRD 測定の保険適応について (10分)

宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院)

15:40-16:20 座長:大竹 茂樹先生

23. CML-DR1(イマチニブ間歇投与)プロトコールの進捗状況について (5分)

石川 真穂 (埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科)

24. CML210R イマチニブ耐性 CML プロトコール開始について (5分)

藤巻 克通 (藤沢市民病院 血液膠原病内科)

25. CML202 長期成績について (10分)

大西 一功 (浜松医科大学 腫瘍センター)

26. 支持療法委員会報告 (5分)

吉田 稔 (帝京大学溝口病院 血液内科)

27. 臨床試験で用いられる用語の解釈について (5分)

今西 大介、宮崎 泰司 (長崎大学 原研内科)

28. 臨床試験における患者登録 (10分)

熱田 由子、兵 理絵、鈴木 律朗 (名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理・生物統計学)



厚生労働省がん研究助成金

『成人白血病の難治機構の分子レベルでの解明とそれに基づく分子標的治療の開発に関する研究』班（直江班）  
厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究事業

『難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究』班（大西班）

### 平成 22 年度第 2 回合同班会議プログラム

日時：平成 22 年 12 月 18 日（土）10：00－16：00

場所：名古屋大学医学部附属病院新中央診療棟 3 階講堂

#### 《午前の部 10：00－11：55》

10：00－10：15 班長挨拶 直江 知樹先生、大西 一功先生

10：15－10：45 座長：宮崎 泰司先生

\*（ ）は発表＋質疑応答時間

1. 難治性 ABL キナーゼを中心とした白血病の分子標的療法の開発（15 分）

田内哲三、大屋敷一馬（東京医科大学 血液内科）

2. Hedgehog 阻害剤（GDC-0449）及び Dasatinib の Ph 陽性白血病に対する併用効果（15 分）

岡部聖一、田内哲三、大屋敷一馬（東京医科大学 血液内科）

10：45－11：15 座長：大屋敷 一馬先生

3. MLL 関連白血病の分子標的（15 分）

横山明彦（国立がん研究センター 造血器腫瘍研究分野）

4. 転写因子異常を標的とした難治性白血病に対する新規治療法の開発（15 分）

中川正宏（東京大学 血液・腫瘍内科学）

11：15－11：45 座長：麻生 範雄先生

5. CML202 の長期成績について-ASH2010 報告（10 分）

中世古知昭（千葉大学 血液内科）

6. 次期 ALL210R プロトコールについて（10 分）

水田秀一（藤田保健衛生大学 血液内科）

7. AML209 プロトコールの進捗状況について（10 分）

清井 仁（名古屋大学医学部 難治感染症部）

11：45－11：55 座長：宮脇 修一先生

8. MDS206 プロトコールの進捗状況について（10 分）

松田光弘（PL 病院 内科）

#### 《昼食休憩 11：55－12：55》

#### 《午後の部 12：55－16：00》

12：55－13：30 座長：宮脇 修一先生

9. APL97 年齢因子の解析 -ASH2010 報告（10 分）

小野孝明、竹下明裕（浜松医科大学 第三内科）

10. APL204 プロトコールの進捗状況について (10分)

品川克至 (岡山大学 血液・腫瘍内科)

11. 次期 APL プロトコールについて (15分)

竹下明裕 (浜松医科大学 第三内科)

13:30-14:00 座長: 大竹 茂樹先生

12. ALL202 プロトコールの進捗状況について (10分)

早川文彦 (名古屋大学医学部 血液内科)

13. Ph+ALL208 プロトコールの進捗状況について (10分)

秋山秀樹 (都立駒込病院 血液内科)

14. 次期 ALL プロトコールについて (10分)

竹内 仁 (日本大学 血液膠原病内科)

14:00-14:30 座長: 栗山 一孝先生

15. GML208 プロトコールの進捗状況について (10分)

伊藤良和 (東京医科大学 血液内科)

16. CS-07 研究の進捗状況について (10分)

宮崎泰司 (長崎大学 原研内科)

17. 次期 CS プロトコールについて (10分)

白杵憲祐 (NTT 東日本関東病院 血液内科)

《休憩 14:30-14:50》

14:50-15:20 座長: 竹内 仁先生

18. CML207 プロトコールの進捗状況と PK 試験について (10分)

宮村耕一 (名古屋第一日赤病院)

19. CML-DR1(イマチニブ間歇投与)プロトコールの進捗状況について (10分)

石川真穂 (埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科)

20. CML210R プロトコールの進捗状況について (10分)

藤巻克通 (藤沢市民病院 血液膠原病内科)

15:20-16:00 座長: 大西 一功先生

21. Dasatinib 投与後のリンパ球増多に関するアンケート調査結果 (10分)

大橋一輝、坂巻 壽 (都立駒込病院 )

22. 支持療法委員会報告・AML201 における感染症のまとめ (10分)

秋山 暢 (帝京大学医学部附属病院 内科)

23. データセンターの活動報告 (10分)

今西大介 (長崎大学 原研内科)

24. 血液疾患患者を対象とした生存解析における注意点 (10分)

熱田由子、兵理絵、鈴木律朗 (名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理・生物統計学)

**JALSG(Japan Adult Leukemia Study Group) -  
KSH (Korean Society of Hematology)  
AML/MDS WP joint symposium**

**-Toward cooperative study between Japan and Korea-**

**Date: Dec 19 (Sun) 2010**

**Venue: Nagoya University Hospital**

**Korean society of Hematology (KSH)  
Japan Adult Leukemia Study Group(JALSG)**

**AML/MDS WP joint symposium**

Date: Dec 19 (Sun) 9:00-12:00

Venue: Nagoya University Hospital

Subtitle: Toward cooperative study between Korea and Japan

9:00-9:05 **Opening remarks**

**Tomoki Naoe** (Nagoya University)

9:05-9:45 **Session 1: Chromosomal abnormalities in AML**

Chairman: Chul Soo Kim & Kazunori Ohnishi

**Tomohiko Taki**

Chromosomal abnormalities in Japanese AML patients

**Hyeoung Joon Kim**

Clinical characteristics and prognostic significance of genetic variants in acute myeloid leukemia patients

9:45-10:25 **Session 2: AML genome**

Chairman: Hyeoung Joon Kim & Yasushi Miyazaki

**Dong Soon Lee** (Seoul National University)

Application of bio-cell chip technology on investigation of the genomic changes in leukemias

**Seishi Ogawa** (University of Tokyo)

High-throughput genomic analysis of genetic basis of myeloid neoplasms

10:25-10:45 **Coffee break**

10:45-11:45 **Session 3: Prognostic stratification of CBF-AML**

Chairman: Yoo Hong Min & Shuichi Miyawaki

**Ho-Jin Shin** (Pusan National University)

Prognostic model in AML patients with t(8;21)

**Norio Asou** (Kumamoto University)

Clinical implication of KIT and FLT3 mutations in patients with t(8;21) and inv(16) acute myeloid leukemia

**Dong Hwan Kim** (Sungkyunkwan University)

Unfavorable prognostic impact of D816 C-KIT mutation on survival and preliminary results of genome-wide single-nucleotide polymorphism-array based karyotyping in core-binding factor (+) acute myeloid leukemia

**Closing remarks**

**Yoo-Hong Min** (Yonsei University)





## 臨床試験の結果を吟味する —統計学的検定をやめよう—

東京北社会保険病院 臨床研修センター  
名郷直樹

## 自己紹介

- ※1986年 自治医大卒
- ※同年 名古屋第二赤十字病院研修医
- ※1988年 作手村国保診療所
- ※1992年 自治医大地域医療学
- ※1995年 作手村国保診療所
- ※2003年 社)地域医療振興協会  
東京北社会保険病院臨床研修センター
- ※2011年 東京西国分寺で開業予定
- ※専門領域 地域医療、家庭医療、医学教育

## 今日お話しすること

- ※1人の患者さんを例にEBMの実践例
  - ☐EBMの5つのステップ
  - ☐PECO
  - ☐情報収集の実際
  - ☐歩きながら論文を読む
  - ☐相対危険、治療必要数、信頼区間
  - ☐患者さんにいかに情報を提供するか
    - ☐サブグループ分析、F、LHH

## 患者シナリオ

- ※50歳男性、5年前から糖尿病で治療中。今回、名古屋から転勤のため、当院を受診した
- ※身長162cm、体重68kg、血圧126/70mmHg
- ※HbA1c 6%台、父が心筋梗塞で50代で死亡
- ※心筋梗塞、脳卒中の既往、Triopathyはない
- ※メトフォルミン、スタチン、ACEの投与を受けている

## 患者シナリオ続き

- ※アスピリンの投与も受けている
- ※毎年胃の検査が必要だといわれ、内視鏡検査を毎年受けているが、できればしたくない
- ※胃潰瘍になりやすいというのも心配である
- ※転院を期にアスピリンやめることができないか相談しようと思っている

## EBMの5つのステップ

- 1.患者の問題の定式化
- 2.問題についての情報収集
- 3.情報の批判的吟味
- 4.情報の患者への適用
- 5.1-4のステップの評価



## EBMの5つのステップ

1. 問題の定式化 ←
2. 問題についての情報収集
3. 得られた情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適用
5. 1-4のステップの評価

## Step1.問題の定式化

- ⌘ Patient: どんな患者に
- ⌘ Exposure: どのような治療、検査をしたら
- ⌘ Comparison: どんな治療、検査と比べ
- ⌘ Outcome: どうなるか

## Step1.問題の定式化 治療編

- ⌘ Patient: 2型糖尿病患者で
- ⌘ Exposure: アスピリンを投与して
- ⌘ Comparison: 投与しないのと比べて
- ⌘ Outcome:
  - ☐ 糖尿病性合併症が減少するか
  - ☐ 心筋梗塞、脳卒中が減少するか
  - ☐ 死亡が減少するか
  - ☐ 幸せになるか

## UGDP研究

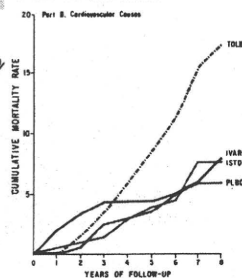
(2型糖尿病最初の大規模試験)

- ⌘ P: 2型糖尿病患者
- ⌘ E: トルブタミドを投与して
- ⌘ C: プラセボと比べて
- ⌘ O: 心血管死亡が減少するか  
(心筋梗塞、脳卒中、末梢血管疾患)
  - ☐ Diabetes. 1970;19:Suppl:789-830.

## UGDP研究の結果

⌘ 結果

☐ト: 17.6% プ: 6.0%

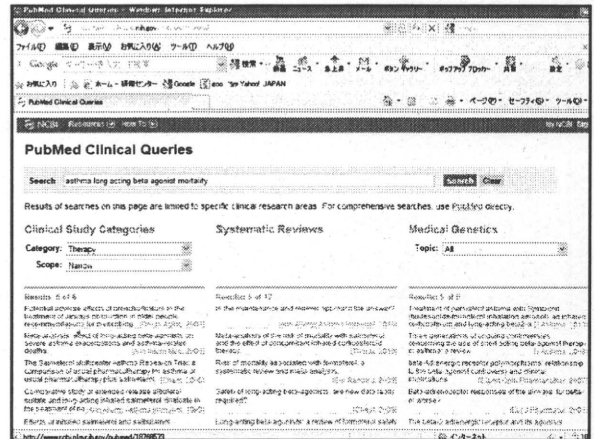
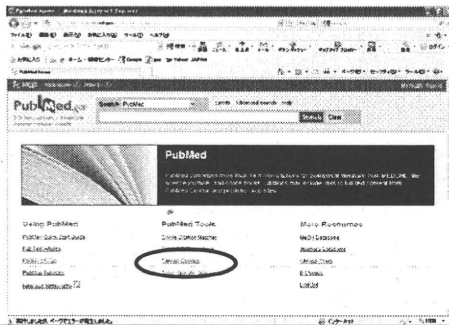


血糖は下がったが心血管死亡は増加した！

## EBMの5つのステップ

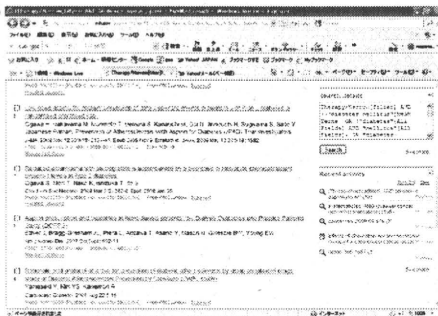
1. 問題の定式化
2. 問題についての情報収集 ←
3. 得られた情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適用
5. 1-4のステップの評価

## PubMedの実際の画面



## PubMedのClinical Queries

- ⌘ Diabetes
- ⌘ Aspirin
- ⌘ Japan



## 検索された論文

- ⌘ **Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial**
- ⌘ *JAMA. 2008;300(18):2134-2141*

## EBMの5つのステップ

1. 問題の定式化
2. 問題についての情報収集
3. 得られた情報の批判的吟味 ←
4. 情報の患者への適用
5. 1-4のステップの評価

## 3つの批判的吟味

- ⌘ 研究方法は妥当か
- ⌘ 結果は何か
- ⌘ 患者に役立つか

## 批判的吟味パート1

研究方法は妥当か？

## 歩きながら論文を読む:ステップ1

- ※研究方法は妥当か？
  - ☐論文のPECOを読む
  - ☐ランダム化かどうか読む
- ※結果は何か？
  - ☐一次アウトカムの結果を読む

## 歩きながら論文を読む:妥当か？

- ※JAMAの抄録は読みやすい
  - ☐構造化抄録
- ※PECO
  - ☐P: Patientsから
  - ☐E&C: Interventionsから
- ※アウトカム
  - ☐Primaryという単語を探す
  - ☐表の1行目

## 論文のPECO: JPAD

- ※ P: 動脈硬化性疾患既往のない2型糖尿病患者2539人(日本の163施設)
- ※ E: アスピリン(81mg or 100mg)を投与
- ※ C: 投与しない
- ※ O: 動脈硬化性疾患  
(虚血性心疾患、脳卒中、末梢血管疾患)
- ※ RCT

## 批判的吟味パート2

結果は何か？  
ここが今日の肝です

## 結果を評価する指標

- ※相対指標: 相対危険(Relative Risk: RR)
  - ☐割り算の指標
- ※絶対指標: 治療必要数  
(Number Needed to Treat: NNT)
  - ☐引き算の指標

## RRとNNTでの治療効果の評価例

※各群での脳卒中の発生率(例)

治療群 5/1000 プラセボ群 10/1000

治療群 25/100 プラセボ群 50/100

※RRはどちらも **0.5**

※NNTは **200と4**

## 抄録から結果を見ている

※動脈硬化性疾患の罹患と死亡

☐RR 0.80 (0.58-1.10) P=0.16

※心筋梗塞、脳卒中による死亡

☐RR 0.10 (0.01-0.79) P=0.0037

※罹患と死亡で結果が食い違う？

※どう解釈すべきだろうか

※隣同士で話し合ってみよう

## 統計学的な有効性の判定

※相対危険 0.6 (0.34-0.72)

※相対危険減少 40% (28-66) p=0.01

※治療効果の判定のための2つの目安

☐推定

☐母集団における真の値が95%の確率で存在する範囲

☐検定

☐危険率が有意水準より小さければ統計学的に有意な差

☐通常有意水準を0.05に設定

## 信頼区間

※研究結果は一部の対象からのデータ

※一部のデータから全体を類推する

☐世の中の糖尿病患者全体で検討したらどれくらいの範囲に収まるか

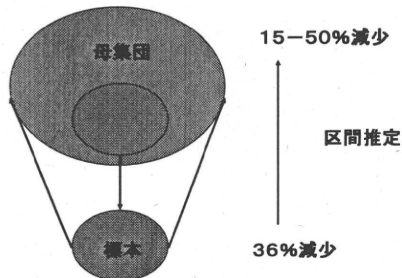
☐95%の確率で収まる範囲

☐95%信頼区間

☐有意水準0.05に対応する

※母集団における真の値を類推する

## 標本から母集団を類推する



## 危険率(p値)

※まぐれで勝った可能性

※優れていない薬も、まぐれでプラセボに勝つ

※まぐれで勝った可能性が小さいとき、本当に勝ったと判定

※難しくいうと

☐危険率が有意水準より小さいため、帰無仮説を棄却し、差があると判定

## 危険率0.05の直感的理解

- ※ 中日と巨人とどちらが強い？
  - ☐ 帰無仮説: 中日と巨人は強さに差はない
  - ☐ 勝つ確率はどちらも1/2
- ※ 中日が巨人に3連勝した!  $(1/2)^3=1/8=0.125$
- ※ 中日が巨人に4連勝した!  $(1/2)^4=1/16=0.0625$
- ※ 中日が巨人に5連勝した!  $(1/2)^5=1/32=0.03125$
- ※ 5連勝すれば中日が強いといっていだらう
  - ☐ (危険率0.05未満、片側検定)
- ※ 6連勝すれば中日が強いといっていだらう
  - ☐ (危険率0.05未満、両側検定)

## 危険率と信頼区間: 読み方のまとめ

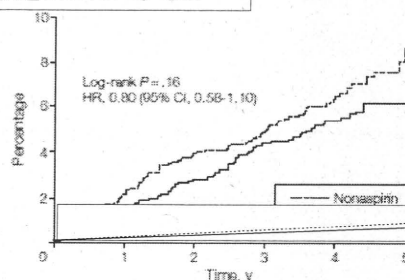
- ~~※ Pの見方~~
  - ~~☐ 0.05未満なら有意差あり~~
- ※ 95%信頼区間の見方
  - ☐ 上限・下限のチェック
  - ☐ 有意な差あり→有効ではない
  - ☐ 有意な差なし→無効ではない

## 結果をもう一度見る

- ※ 動脈硬化性疾患の罹患と死亡(一次アウトカム)
  - ☐ RR 0.80 (0.58-1.10) P=0.16
- ※ 心筋梗塞、脳卒中による死亡
  - ☐ RR 0.10 (0.01-0.79) P=0.0037

## 結果をグラフで見る

### ※ 縦軸を100%にすると



## NNTを計算する

- ※ Table2のデータを使って一次アウトカムについてのNNTを計算
- ※ 動脈硬化性疾患の罹患と死亡(一次アウトカム)
  - ☐  $1 / (86/1277-68/1262) = 75$  (-197~32)
- ※ 心筋梗塞、脳卒中による死亡
  - ☐  $1 / (10/1277-1/1262) = 142$  (83-510)
  - ☐ 平均追跡期間4.37年でのNNT
  - ☐ NNTは必ず追跡期間とペアで評価する

## RRとNNTの両方で評価する

- ※ 動脈硬化性疾患の罹患と死亡(一次アウトカム)
  - ☐ RR 0.80 (0.58~1.10) P=0.16
  - ☐ NNT 75 (-197~32)
- ※ 心筋梗塞、脳卒中による死亡
  - ☐ RR 0.10 (0.01~0.79) P=0.0037
  - ☐ NNT 142 (83~510)
- ☐ NNTでみるとまったく違って見える

## Outcomeと偶然の影響

### ※ Primary Outcome

- ☐ 偶然の影響が最も少ない
- ☐ 仮説検証的

### ※ Secondary Outcome

- ☐ Predefined (前もって計画されたもの)
  - ☐ 偶然の影響が大きくなる
- ☐ Post hoc (事後的になされたもの)
  - ☐ 仮説としては採用できるが、検証された仮説ではない
  - ☐ 仮説生成的解析

## Outcomeの優先順位と検定

### ※ 有意水準0.05

- ☐ 1回の検定であるときのみ有意水準は0.05
- ☐ 一次アウトカムのみには適用可能、それ以外には適用不可
- ☐ 一次アウトカムが複数のときは有意水準を厳しくすべき

### ※ 一次アウトカム以外に適応する場合、有意水準は実質的にもっと高くなっている

- ☐ 複数回検定すると、偶然有意差が出る危険が高くなる

## 偶然の影響を計算する

### ※ 1回の検定であれば 0.05

### ※ 5回の検定なら、少なくとも1つ有意になる確率は(それぞれの因子が独立と仮定)

$$1 - (1 - 0.05)^5 = 0.23$$

### ※ 10回の検定で少なくとも1つ有意になる確率は

$$1 - (1 - 0.05)^{10} = 0.4$$

- ☐ 一次アウトカム以外の結果は偶然の影響が大きい!

## ボンフェローニ補正

### ※ 横並びで検定する数を危険率にかけて、危険率を補正

### ※ 横並びで10個検定

- ☐ 危険率が0.01の場合  $0.01 \times 10 = 0.1$
- ☐ 有意差なし
- ☐ 危険率が0.004の場合  $0.004 \times 10 = 0.04$
- ☐ 補正後も有意

## ボンフェローニ補正の一例

	p値	補正值
脳卒中	<b>0.0003</b>	<b>0.003</b>
心血管事故	<b>0.02</b>	<b>0.2</b>
死亡	<b>0.06</b>	<b>0.6</b>
痴呆	<b>0.20</b>	-
うつ	<b>0.15</b>	-
副作用	<b>0.63</b>	-
入院、入所	<b>0.03</b>	<b>0.3</b>
転倒	<b>0.08</b>	<b>0.8</b>
骨折	<b>0.06</b>	<b>0.6</b>
QOL	<b>0.01</b>	<b>0.1</b>

※ 同時に検定する数10をp値にかける

※ 補正前では4項目有意、補正後は1項目のみ

## この論文の結果で

### ※ ボンフェローニ補正を試みる

- ☐ 12の横並び検定だから、P値に12をかける
- ☐  $0.037 \times 12 = 0.0444$  ぎりぎり有意差あり

Table 2. Adverse Events

	Aspirin Group		Nonaspirin Group		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No. (%)	No. per 1000 Person-Years	No. (%)	No. per 1000 Person-Years		
Stroke and pain: all strokes/serious events	48 (6.6)	12.6	88 (6.7)	17.0	0.60 (0.28-1.30)	.16
Cerebral and myocardial infarction	11 (1.5)	2.8	13 (1.0)	2.6	0.50 (0.21-1.16)	.032
Life-threatening bleeding	28 (3.8)	7.1	32 (2.7)	6.4	0.81 (0.49-1.32)	.32
Fatal MI	0	0	1 (0.3)	0.2		
Myocardial infarction	17 (2.3)	4.3	10 (0.7)	2.0	1.31 (0.53-3.19)	.52
Stroke - ischemic	4 (0.5)	1.0	10 (0.8)	2.0	1.50 (0.49-4.83)	.42
Stroke - nonfatal	17 (2.3)	4.3	10 (0.8)	2.0	0.94 (0.53-1.70)	.84
Fatal stroke	11 (1.5)	2.8	1 (0.3)	0.2	0.30 (0.03-3.74)	.11
Nonfatal stroke						
Ischemic	20 (2.7)	5.0	10 (0.8)	2.0	0.29 (0.12-0.70)	.002
Hemorrhagic	3 (0.4)	0.7	0 (0.0)	0.0	1.00 (0.00-1.00)	.98
Transient ischemic attack	2 (0.3)	0.5	0 (0.0)	0.0	0.53 (0.01-1.96)	.42
Cerebrovascular disease*	7 (0.9)	1.8	11 (0.8)	2.2	0.54 (0.21-1.36)	.18



## 抄録の結論の正確性

※NEJM、Lancet、JAMA、BMJ、AIM、CMAJ

※一次アウトカムの結果と結論が一致しているか

- ☐A 18%
- ☐B 43%
- ☐C 30%
- ☐D 45%
- ☐E 32%
- ☐F 68%

JAMA 1999; 281: 1110

## 結果を読むポイント

※アウトカムを詳細に読み込む

- ☐一次アウトカムか、それ以外か

※有意差検定はしない

- ☐有効/無効と簡単に決められない

※信頼区間で読む

- ☐あいまいさをそのまま読む

## EBMの5つのステップ

1. 問題の定式化
2. 問題についての情報収集
3. 得られた情報の批判的吟味 ←
4. 情報の患者への適用
5. 1-4のステップの評価

## 批判的吟味パート3

結果は患者に役立つか？

## 患者シナリオ

※50歳男性、5年前から糖尿病で治療中。今回、名古屋から転勤のため、当院を受診した

※身長162cm、体重68kg、血圧126/70mmHg

※HbA1c 6%台、父が心筋梗塞で50代で死亡

※心筋梗塞、脳卒中の既往、Triopathyはない

※メトフォルミン、スタチン、ACEの投与を受けている

## 患者シナリオ続き

※アスピリンの投与も受けている

※毎年胃の検査が必要だといわれ、内視鏡検査を毎年受けているが、できればたくない

※胃潰瘍になりやすいというのも心配である

※転院を期にアスピリンやめることができないか相談しようと思っている

## 患者への適用の公式

1. 論文の患者と目の前の患者は結果が適用できないほど異なっていないか？
2. 临床上重要なすべてのアウトカムが評価されたか？
3. コストや害を上回る効果が期待できるか？

## 論文の患者と目の前の患者のギャップ

### ※論文

☑平均年齢65歳、男性56%

☑日本人

☑HbA1c 7.1%、BMI 24

### ※目の前の患者

☑50歳、男性、日本人

☑HbA1c 6%台、BMI 26

☑さらに低リスクかもしれない

☑日本人だからといって当てはまるわけではない

## 論文の患者と目の前の患者をつなぐ

### サブグループ分析とSackettのF

## 論文患者と目の前の患者をつなぐ

### ※サブグループ分析

☑目の前の患者に似た患者を取り出して解析

☑一次予防だけ

☑二次予防だけ

☑男だけ

☑女だけ

☑高齢者だけ

☑若年者だけ

## サブグループ分析の結果

### ※65歳以上では有効？

Age, y	Events, No./Total No.		Hazard Ratio (95% CI)	Favors Aspirin	Favors No Aspirin
	Aspirin Group	Nonaspirin Group			
≥65	45/719	59/844	0.68 (0.46-0.99)	●	
<65	23/643	27/853	1.0 (0.57-1.70)		●

## サブグループ分析の問題点

### ※対象数減少によるβエラー

(差があるのにないとする)

→ぼんやりベータと覚える

### ※多重比較によるαエラー

(差がないのにあるとする)

→あわてんぼうのアルファと覚える

※サブグループ分析は、差が出やすく出ていく

## サブグループ分析の結果の検定

※A formal test of interaction with age did not show a significant result ( $P=.27$ )

☑年齢による効果の違いに有意差はない

Age, y	Events, No./Total No.		Hazard Ratio (95% CI)	Favors Aspirin	Favors No Aspirin
	Aspirin Group	Non-aspirin Group			
≥65	45/719	59/544	0.68 (0.46-0.99)	●	
<65	22/343	27/633	1.0 (0.57-1.70)		●

## ベースラインリスクでNNTを補正

※ 目の前の患者での心筋梗塞についてのNNT

※ Sackettの「F」

☑目の前の患者の心筋梗塞のリスクがF倍

☑ $F=1/10$ とすると

☑ $NNT/(1/10) = 10 \times NNT$

☑ $119/(1/10) = 1190$

## 論文中の疾患罹患率とNNT

※動脈硬化性疾患罹患率 17/1000人年

※NNT 75/4.37年

☑平均年齢 65歳

☑BMI 24

☑HbA1c 7.1%

☑網膜症 15%

☑腎症 13%

☑目の前の患者よりややハイリスク

## 目の前の患者で

※DMのコントロールはHbA1c6%台

※年齢50歳

※BMIは26とやや高め

☑論文の平均的日本人に比べて $F=1/2 \sim 1/3$ ?

☑1年のNNT

☑ $75 \times F = 75 \times 2 \sim 75 \times 3 = 150 \sim 225$ くらい

☑有意差がない上に100を超える

## 患者への適用の公式

1. 論文の患者と目の前の患者は結果が適用できないほど異なっていないか?
2. 临床上重要なすべてのアウトカムが評価されたか?
3. コストや害を上回る効果が期待できるか?

## その他のアウトカム

※そもそもイベント発生が少ない

☑一次アウトカムで2%に達しない

※腎症や網膜症についてはどうか不明

Table 2. Atherosclerotic Events

	Aspirin Group		Nonaspirin Group		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No. (%)	No. per 1000 Person-Years	No. (%)	No. per 1000 Person-Years		
Primary end point of atherosclerotic events	86 (3.4)	3.9	88 (3.7)	3.9	0.93 (0.68-1.25)	.69
Stroke and cardiovascular mortality	1 (0.04)	0.4	16 (0.69)	7.0	0.05 (0.01-0.79)	0.02*
Stroke (fatal + nonfatal)	26 (1.0)	1.1	38 (1.7)	1.7	0.61 (0.45-0.83)	.002*
Stroke MI	0	0	5 (0.21)	2.2		
Stroke non-MI	12 (0.4)	0.5	9 (0.4)	0.4	1.36 (0.57-3.19)	.50
Stroke angina	4 (0.16)	0.2	19 (0.83)	0.8	0.40 (0.15-1.10)	.13
Stroke angina	12 (0.4)	0.5	11 (0.4)	0.5	1.10 (0.56-2.14)	.82
Nonstroke cause (stroke fatal + nonfatal)	28 (1.1)	1.2	22 (0.9)	1.0	0.84 (0.53-1.35)	.44
Myocardial infarction	1 (0.04)	0.4	6 (0.26)	2.6	0.20 (0.024-1.74)	.10
Myocardial infarction	22 (0.8)	0.9	24 (1.0)	1.0	0.93 (0.52-1.66)	.80
Myocardial infarction	1 (0.04)	0.4	3 (0.13)	0.1	1.96 (0.40-9.54)	.49
Transient ischemic attack	3 (0.12)	1.3	8 (0.35)	3.5	0.25 (0.07-0.94)	.04
Peripheral artery disease*	7 (0.28)	3.0	11 (0.48)	4.8	0.64 (0.28-1.48)	.35

## 患者への適用の公式

1. 論文の患者と目の前の患者は結果が適用できないほど異なっていないか？
2. 临床上重要なすべてのアウトカムが評価されたか？
3. コストや害を上回る効果が期待できるか？

## コストと害

※代表的なアスピリンの薬価

☐バイアスピリン 6.1円

※副作用

☐脳出血 RR 1.68 (0.40-7.04)

☐出血性イベント

☐アスピリン群 34

☐非アスピリン群 10

## NNHを計算する

※NNH: Number Needed to Harm

☐害必要数

※出血イベント

☐脳出血 5 3

☐消化管出血 12 4

☐その他 22 6

☐ $1 / (39/1262 - 13/1277) = 49$  (32~103)

## NNTとNNHの比をとる:LHH

※Likelihood of being Helped vs Harm: LHH

☐ $LHH = (1/NNT) : (1/NNH)$   
 $= (1/75) : (1/49) = 0.64$

☐調整LHH =  $(1/NNT) \times ft \times s : (1/NNH) \times fh$

ft: 目の前の患者のイベントリスク

若い、コントロール良好 1/2?

fh: 目の前の患者の副作用リスク

胃の症状がよくあるという 1.5?

s: イベントの副作用に対する重み付け

$= (1/75) \times 1/2 \times 5 : (1/49) \times 1.5 = 1.07$

☐心筋梗塞を出血より5倍重要と考えて、効果と害がつりあう

## 実際の患者で

※アスピリンを投与するかどうか

※自分が患者だったとしたら

※自分が主治医だったとしたら

☐どうするか周囲の人と話し合ってみよう

## EBMの5つのステップ

1. 患者の問題の定式化
2. 問題についての情報収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適用
5. 1-4のステップの評価