

た4群からなる2×2要因試験(2×2 factorial trial)を行って, BEV継続維持療法の意義とPEM継続維持療法の意義を一度に解決できるデザインとしてほしかったが, 継続投与なし群を設定するのが難しいという事情もあったのかもしれない。BEVの継続投与をなし崩しに認めてしまった副作用であろう。

最後になるが, 継続維持療法の主要評価項目も切替継続療法と同様, 全生存期間にすべきであると考え。導入化学療法に対してSD以上の, すなわち抵抗性を示していない症例を対象にしているので, もともと維持化学療法で制御がしやすい(PFSも伸ばしやすいであろう)集団にenrichされている可能性が高く, そのような集団にはPFSの2~3カ月延長でなく, やはりOSの延長を望むべきではないかと考える。また, 一般論として, 維持療法を実施するためには無治療期間(treatment-free interval)を治療期間に費やさなければならない。OSの長さが同じであるとすれば, PFSの延長はQOLの向上を伴ってこそ意味をもつと思うが, もともと導入化学療法により腫瘍の増大が制御できている集団を対象としているので, 無治療期間を薬物療法に費やすことによりQOLが有意に向上することはなかなか期待しにくい。腫瘍制御がなされている集団に無治療期間を削って維持療法を行った結果, PFS延長, OS同程度, QOL同程度, 医療費増加に至るのであれば, やはり標準治療にはなりにくいのではないだろうか。継続維持療法の試験の主要評価項目にはOSが適しているように思われる。また, 日本ではあまり研究は進んでいないが, PEMやBEVなど的高額な薬剤を使用することによる費用対効果の分析をより積極的に推し進

めていく必要がある。

文献

- 1) Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521-9.
- 2) Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-40.
- 3) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
- 4) Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 591-8.
- 5) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103.
- 6) Coudert B, Ciuleanu T, Park K, et al. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2012; 23: 388-94.
- 7) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01328951>
- 8) Pérol M, Zalcman G, Monnet I, et al. Final results from the IFCT-GFPC 0502 phase III study: maintenance therapy in advanced NSCLC with either gemcitabine (G) or erlotinib (E) versus observation (O) after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy (CT), with a predefined second-line treatment. *Ann Oncol (Meeting Abstracts)* 2010; 21 (suppl 8): 370PD.
- 9) Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued

- platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer : results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 753-60.
- 10) Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer : a phase III trial. *Lung Cancer* 2006 ; 52 : 155-63.
 - 11) Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H, et al. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standard combination therapy with gemcitabine-carboplatin (G-Cb) for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2010 ; 28 : 7506.
 - 12) Paz-Ares L, Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT : final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2012 ; 30 : LBA7507.
 - 13) Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT) : a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 247-55.
 - 14) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2542-50.
 - 15) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer : AVAIL. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1227-34.
 - 16) Barlesi F, de Castro J, Dvornichenko V, et al. AVAPERL (MO22089) : final efficacy outcomes for patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) randomised to continuation maintenance (mtc) with bevacizumab (bev) or bev + pemetrexed (pem) after first-line (1L) bev-cisplatin (cis)-pem treatment (Tx). *European Multidisciplinary Cancer Congress (Meeting Abstracts) 2011* : 34LBA.
 - 17) <https://upload.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000005040&language=J>
 - 18) <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=666482&version=HealthProfessional>
 - 19) Miller VA, O'Connor PG, Soh C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009 ; 27 (suppl 18) : abstr LBA8002.
 - 20) Kabbinarar FF, Miller VA, Johnson BE, et al. Overall survival (OS) in ATLAS, a phase IIIb trial comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy (chemo) with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2010 ; 28 (suppl 15) : abstr 7526.
 - 21) Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 2331-40.
 - 22) Zhang L, Ma S, Song X, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM ; C-TONG 0804) : a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 466-75.
 - 23) Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, et al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 499-506.

24) Belani CP, Barstis J, Perry MC, et al. Multicenter, randomized trial for stage III B or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2933-9.

ABSTRACT

Points to Consider in Interpreting Clinical Trials of Maintenance Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Takeharu YAMANAKA *

Non-small cell lung cancer accounts for approxi-

mately 80% of all lung cancer and most of them are deemed inoperable at diagnosis because of extensive malignancy or severe comorbidities. A total of 4 to 6 cycle administration of platinum-based chemotherapy remains the standard front-line treatment for patients with advanced NSCLC, but the role of maintenance therapy after the treatment is currently a topic of ongoing debate. There have been so far reported several results of randomized phase III trials to evaluate maintenance therapy and this review will provide points to consider in interpreting the results of those trials.

(Author's)

**Biostatistics Group, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa*

Pharmacogenomics For Cancer Therapy

結腸がん Onco type DX の現状

Current status of Onco type DX colon cancer assay

山中 竹春 Takeharu Yamanaka / 吉野 孝之* Takayuki Yoshino

国立がん研究センター東病院臨床開発センター室長 / 消化管内科医長*

Summary

ステージⅡ結腸がんでは術後補助化学療法から得られるメリットが明確でない。一般臨床では臨床病理学的因子に基づいて再発リスクを予測し、個々の症例ごとに術後補助化学療法の適否を経験的に判断しているのが現状であるが、臨床病理学的因子のみでは再発リスクの予測に限界があることはやむを得ない。そのため、遺伝子発現情報を利用した精度の高い再発予測が志向されるようになってきている。本稿では近年、ステージⅡ結腸がんに対する再発リスクの予測能が検証され、今後の発展が期待される multi-gene アッセイ Onco type DX の現状について概説する。

Key Words

■ Onco type DX ■ 結腸がん ■ 術後補助化学療法 ■ DNA ミスマッチ修復

はじめに

複数の遺伝子の発現情報から再発リスクを予測する検査、Onco type DX[®](Genomic Health 社)が普及してきている。実地臨床では再発リスクの高低に応じて、術後補助化学療法(以下、術後化療)の実施が検討されることが多い。したがって、Onco type DX は術後化療施行の決定に分子レベルで役に立つ検査であるといえる。現在、Onco type DX は乳がん、結腸がん、前立腺がんの3がん種に対して開発がなされており、うち乳がん Onco type DX については2008年度よりNCCN乳がんガイドラインにアルゴリズムの一部として組み込まれ、米国臨床腫瘍学会(ASCO)や欧州臨床腫瘍学会(ESMO)でも使用が推奨されるマーカーに位置づけられた¹⁾⁻³⁾。乳がん Onco type DX はすでに国内外から多

くの文献が出版され、わが国でも専門医・患者の間で広く認知された検査に成熟しつつある(たとえば、邦文では文献4)、5)などを参照)。本稿では、ここ数年で相次いで検証研究(validation study)の結果が発表されるようになり、今後の発展が期待される結腸がん Onco type DX について概説する。

1)

ステージⅡ結腸がんに対する 術後補助化学療法の選択

現在、欧米ではステージⅢ結腸がんに対する術後化療として、FOLFOX(またはXELOX)療法が推奨されている。わが国でも、使用する化学療法レジメンに違いはあれ、術後化療を施行することが標準的である。

一方、ステージⅡ結腸がんについては「再発高リスク因子を有するときは術後化療を考慮すべき」という認識が一般的となる⁹⁾⁷⁾。何が再発高リスク因子であるか？ が問題になるが、たとえば、NCCNの結腸がんガイドラインをみると、表1⁹⁾のような臨床病理学的因子が挙げられている。リンパ節転移の検索個数以外はわが国の臨床でもほぼ妥当と思われるが、これらの因子を「個々の医師が⁸⁾、「個々の患者ごとに」、「総合的に判断して」術後化療の適否を決めているというのが現状である。

一般にマーカーに求められる要件には、分析妥当性(analytical validity)、臨床妥当性(clinical validity)、臨床有用性(clinical utility)の3つがある⁹⁾。大まかにいえば、分析妥当性とはマーカーの測定に信頼性や再現性があること、臨床妥当性とはマーカーとアウトカム(今の場合、再発)の間に相関があること、臨床有用性とはマーカーの利用が患者にベネフィットをもたらす、実地臨床での意思決定に影響を及ぼすことを意味している。表1⁹⁾の因子のうち、臨床妥当性や分析妥当性を一定程度満たしていると考えられるのは壁深達度T因子のみではないかと思われる。たとえば、グレードやリンパ管侵襲・静脈侵襲は分析妥当性の点で問題があることが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。腸閉塞や穿孔についての臨床妥当性は経験則によるものと思われ、データに基づく客観的評価はあまりなされていない。このように多くの臨床病理学的因子の再発マーカーとしてのエビデンスレベルはあまり高くない。分子生物

表1 ステージⅡ結腸がんの再発高リスクと考えられる臨床病理学的因子

■ T4
■ グレード3-4
■ リンパ管侵襲・静脈侵襲
■ 腸閉塞
■ 神経周囲浸潤
■ 検索リンパ節個数(12個未満)
■ 穿孔
■ 切除断端陽性

(文献6)より引用)

学的バイオマーカーの探索も活発に行われているが、DNAミスマッチ修復(mismatch repair; MMR)遺伝子を除けば、エビデンスレベルは同様に高くない。MMRの再発マーカーとしての意義については以前より示されてきたところであるが¹¹⁾、最近もPETACC-3試験やQUASAR試験などを通じて、ミスマッチ修復機構異常(MMR deficient; MMR-D)の大腸がんはミスマッチ修復機構正常(MMR proficient; MMR-P)の大腸がんに比べて再発率が低く、予後良好であることが報告されている¹²⁾¹³⁾。

現時点で分析妥当性と臨床妥当性のある程度有すると期待できる再発マーカーは、T因子とMMRとによってよいかもしれない。欧米では、T4かつMMR-P(高リスク)であれば、FOLFOXなどを中心とする術後化療を施行し、T3かつMMR-D(低リスク)であれば、経過観察のみという治療戦略も考えられている。ただしその場合、T4やMMR-Dの割合(%)からみて、70~80%の症例は中間リスクとなるT3かつMMR-Pに分類されるので、これらの集団に対する術後化療適否の判断が問題となる。さらにわが国では手術単独の成績が欧米に比べて良好であることや、MMRの検査が一般に行われていないなどの事情から治療戦略はより混沌としている。ここ10年来、さまざまながん種において、複数の遺伝子の発現情報を組み合わせる再発や予後に関する予測精度を高めようとする研究が活発になり、特に乳がん領域では、現在Oncotype DXやMammaPrintを筆頭に複数の検査が商品化されて一般臨床で用いられるようになってきている。結腸がんにおいても近年、Oncotype DXの検証結果が報告されたことで、そのような時代の到来となった。

2

結腸がん Oncotype DX : 候補遺伝子の探索

結腸がんの術後再発を予測するOncotype DXの開発¹⁴⁾¹⁵⁾にあたっては、まず、NSABPC-01/C-02試験の手術単独アーム(n=270)ならびにNSABP C-04試験の術後5-FU/LVアーム(n=308)のデータを用いて候補

遺伝子の探索が行われた。約25,000遺伝子のなかから既存文献、マイクロアレイ、追加の基礎実験、データベースなどをもとに761個の候補遺伝子を抽出した後、C-01/C-02試験とC-04試験でホルマリン固定パラフィン包埋切片 (formalin-fixed paraffin-embedded; FFPE) が利用可能な登録例を対象としてリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (real time polymerase chain reaction; RT-PCR) により遺伝子発現情報が測定された。無再発期間をエンドポイント、RT-PCR 値を共変量とする単変量 Cox 回帰を行ったところ、C-01/C-02試験では143/761個、C-04試験では142/761個の遺伝子が5%有意になった。この単変量 Cox 回帰の結果や分子生物学的な知見に基づき、761遺伝子のなかから375個が候補遺伝子として抽出されたが、さらなる絞り込みを行うために Cleveland Clinic の手術単独コホート (以下、CC コホート; n=765) および NSABP C-06試験の術後5-FU/LV アーム (n=508) のデータに対して同様の単変量 Cox 回帰が行われ、CC コホートでは119/375個、C-06試験では169/375個が5%有意になった。これらの結果をもとに「C-01/C-02試験およびCCコホートでともに有意である」、かつ「C-04またはC-06試験のいずれかまたは両方で有意である」という2つ

の条件を満たす遺伝子48個が最終候補として抽出された(図1)¹⁵⁾。

結腸がん Onco^{type} DX の遺伝子探索には計1,851例の検体が投じられている。乳がん Onco^{type} DX の遺伝子探索に用いられた計447例と比べてみると¹⁶⁾、より多くの検体数に基づいた結果であることがわかる。さらに選択された遺伝子が偽陽性 (false-positive) であることを回避するため、最終候補の遺伝子を選択するまでにいくつかのステップが踏まれていることも重要である。慎重なステップを踏んだ結果、48個のなかで偽陽性遺伝子は1個未満と推定された。すなわち、48遺伝子の(ほとんど)すべてが無再発期間に相関していると考えてよいということである。過去にも遺伝子発現情報を用いた大腸がん術後再発の予測の試みはあったが¹⁷⁾⁻¹⁹⁾、いずれも Onco^{type} DX のような検証まで至らなかったのは、抽出された遺伝子群のなかに偽陽性のものが多く含まれていたためと思われる。

最終的に結腸がん術後の再発予測に有用と考えられた遺伝子48個のなかから、無再発期間との相関(ハザード比)の大きさとその4研究にわたる一貫性、ステージII/IIIの間での結果の一貫性、クラスタリングの結果などに基づき、7遺伝子を選択された。さらに発現値

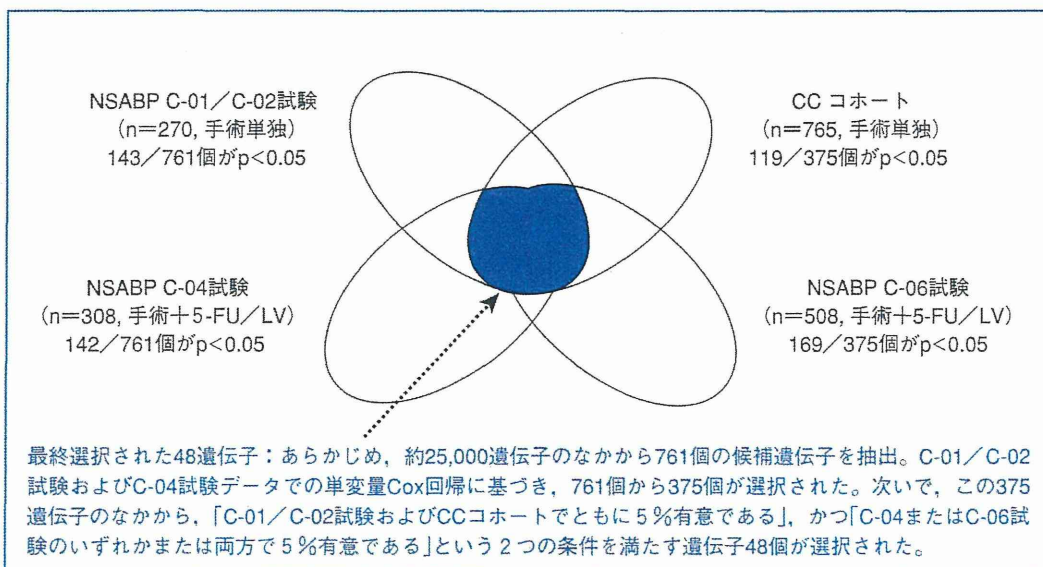


図1 結腸がん Onco^{type} DX における候補遺伝子の探索

(文献15)より改変・引用

に関するリファレンス遺伝子の目的で5遺伝子を選択され、これを加えた合計12個の遺伝子が結腸がん OncoType DX の構成遺伝子として決定された¹⁴⁾¹⁵⁾。12個の発現量から求められる再発スコア (Recurrence Score; RS) の計算は図2¹⁴⁾の通りである。再発スコアはさらに0から100までの値をとるように基準化され、0~29が低リスク、30~40が中リスク、41~100が高リスクに分類される。

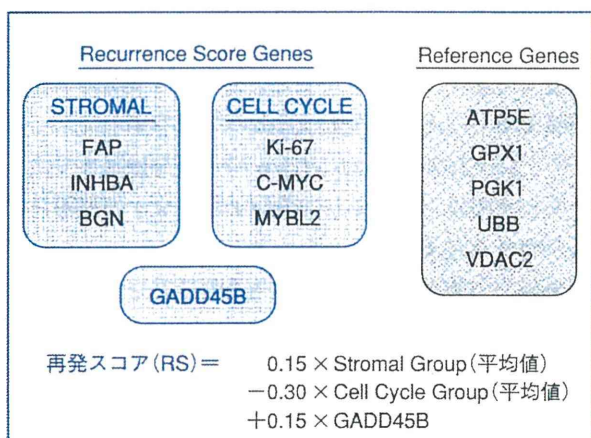


図2 再発スコア (RS) の計算式

(文献14)より改変・引用)

3

結腸がん OncoType DX : 臨床妥当性の検証

結腸がん OncoType DX の検証は QUASAR 試験のデータを用いて行われた²⁰⁾²¹⁾。QUASAR 試験は5-FU/LV ベース術後化療 vs. 手術単独を比較するために3,239例が登録された大規模な第Ⅲ相臨床試験であるが、このなかのステージⅡ、結腸がんでアッセイに十分なFFPE が利用可能な1,436例を対象としてRSが計測され、OncoType DX の再発予測能が検討された。低リスク群(全体の43.7%)、中リスク群(30.7%)、高リスク群(25.6%)の3年再発率は順に12%、18%、22%と推定され(図3)²⁰⁾、RSの調整済みハザード比(RS 25単位の増加ごと)は1.61(95%CI: 1.13-2.29, p=0.008)であった。また、T4かつMMR-P症例はRS低値でも再発率は高く、逆にT3かつMMR-D症例はRS高値でも再発率は低いという結果となり、さらに全体の74%を占めるT3かつMMR-P症例の再発リスクの評価にRSは特に有用であると考えられた(図4)²⁰⁾。この結果をもとに12遺伝子からなるRSは2010年2月にOncoType DX[®] Colon Cancer Assayとして製品化されるに至った。

続いて、ASCO2011において、CALGB 9581試験(結

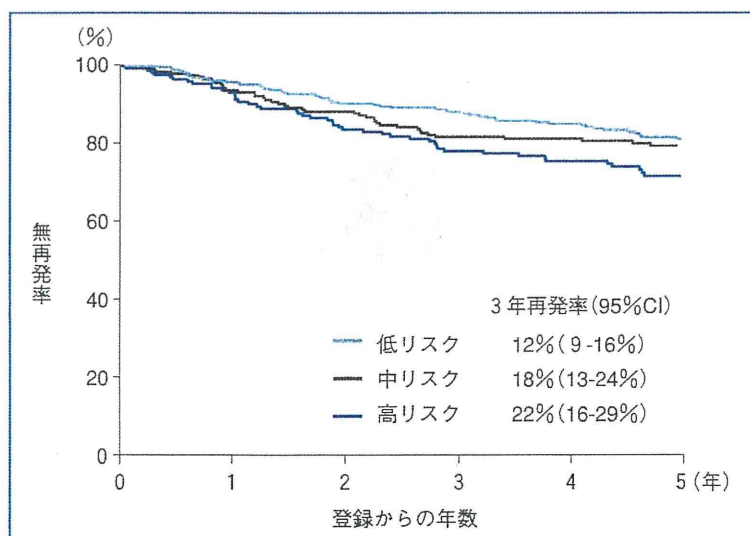


図3 結腸がん OncoType DX の検証 (QUASAR 試験のデータ)

(文献20)より改変・引用)

腸がん切除例を対象とした手術単独 vs. 抗 EpCAM 抗体療法)に登録されたステージⅡ 690例を対象とした結腸がん Oncotype DX の2回目の検証結果が報告された²²⁾。低リスク群, 中リスク群, 高リスク群の5年再発率は順に13%, 13%, 18%であり, RSの調整済みハザード比(RS 25単位の増加ごと)は1.68(95%CI: 1.18-2.38, $p=0.004$)と推定された。低リスク群と中リスク群の分離はやや不十分であったものの, QUASAR試験での検証結果はほぼ再現されたといえる。また, T3かつ MMR-P 症例における低リスク群, 中リスク群, 高リスク群の5年再発率は順に13%, 16%, 21%となり, ステージⅡの多くを占めるこの集団での再発予測能が再確認された。

4

結腸がん Oncotype DX : 分析妥当性および臨床有用性について

QUASAR 試験と CALGB 9581試験のデータを用いた計2回の検証により, 結腸がん Oncotype DX のRSが再発予測能を有すること, すなわち, 臨床妥当性についての確認はなされたといえる。

次に, 結腸がん Oncotype DX の分析妥当性については, RSの再現性が高いレベルにあるという報告は若

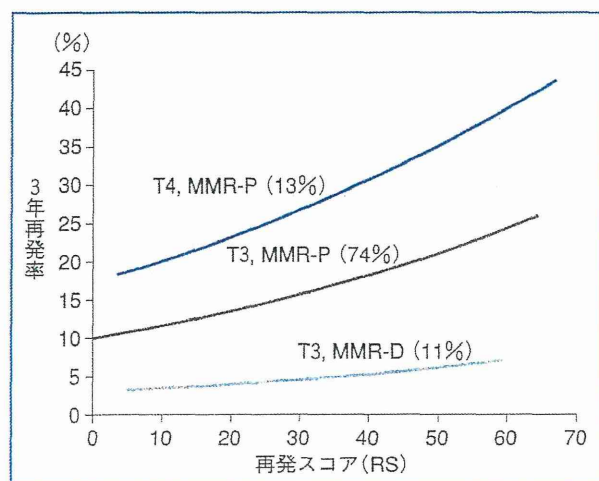


図4 T因子・MMRステータス別の再発リスク(QUASAR試験のデータ)

(文献20)より改変・引用)

干ながら存在する²³⁾。しかし, これは Oncotype DX の特徴になるが, Oncotype DX はキット化された商品ではなく, 開発元の Genomic Health 社で一括して行われる中央ラボ検査であり(わが国では株式会社エスアールエルが Genomic Health 社の総代理店として, Oncotype DX の受託を行っている。結腸がん Oncotype DX は2012年2月より受託が開始された), RS測定までの具体的な詳細は必ずしもすべて明らかになっている訳ではない。そのため, 分析妥当性については現時点で評価不可能というのが筆者の正直な感想である。

最後に臨床有用性について述べる。冒頭に述べたように Oncotype DX は分子レベルで再発リスクを予測することにより, 術後化療の適否を決定しようとするものである。Oncotype DX を利用することで実際に患者にベネフィットがもたらされるかどうかについては, 従来は術後化療を施行する対象であったが Oncotype DXにより低リスクと診断されて術後化療を省略した集団の再発率の検討などが必要になる。ここで予測マーカー(predictive marker)と予後マーカー(prognostic marker)の違いについて述べておくと, 一般に Oncotype DX のRSと再発リスクの関係が図5Aのような関係になっていれば, Oncotype DX は臨床に役立てられる。低リスクのときは術後化療の効果は小さい, 高リスクのときは術後化療の効果は大きいなどの判断が可能になるからである。この場合, RSは術後化療の効果に関する予測マーカーであるといえる。一方, 図5Bのような関係になっているときはどうであろうか? RSが高いほど再発リスクも高くなるので予後マーカー(再発マーカー)と呼ぶことは差し支えないが, 低リスクであれ, 高リスクであれ, 術後化療がもたらす効果は一様に存在するので, RSの値にかかわらず術後化療を施行すべき, という結論が妥当である。「再発リスクが高い(低い)と判断されれば, 術後化療の実施(未実施)を検討すべき」という意思決定は一見もっともらしいが, RSが単なる予後マーカーの場合には正しくない。

乳がん Oncotype DX のRSは, 図3²⁰⁾のような予後マーカー(再発マーカー)としての検証に加え, 図5Aのような予測マーカーであることの確認, 統計学的に

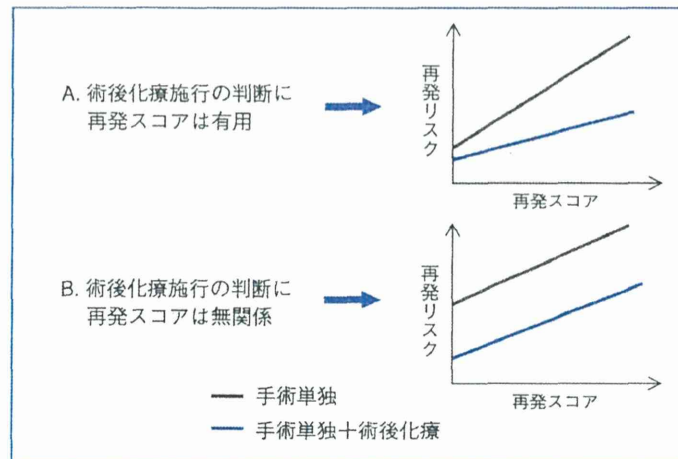


図5 予測マーカー(A)と予後マーカー(B)

例えば、治療×RSの量的交互作用の存在が確認され、低リスク群には術後化療を実施しなくても差し支えないことが判明している²⁴⁾。これらの結果に基づき、乳がんOncotype DXが臨床現場の術後化療施行の決定に影響を与えていることを示した文献はすでに海外から多く報告されており、また、わが国からもそのような報告が出はじめたところである²⁵⁾。乳がんOncotype DXの臨床有用性が確立されている現状が読みとれよう。結腸がんOncotype DXについては上述のように予後マーカー(再発マーカー)としての性能は証明されたといえるが、その臨床有用性を確立するためには今後、予測マーカーとしての性能を何らかの形で示していくことが重要になる。

おわりに

術後化療の使用が一律に推奨されるエビデンスが存在すればよいが、ステージII結腸がんのように全体としてのメリットは不明確な場合がある。一般臨床では個々の症例ごとに術後化療の適否が判断されているのが現状であるが、年齢、腫瘍径、リンパ節転移、グレードなどに代表される臨床病理学的因子のうち、1つでも該当すれば再発高リスクと判定されて、ややもするとovertreatmentになっている可能性は否めない。膨大なデータベースやメタ解析の情報を統合して術後の再発リスクをコンピューター予測する「Adjuvant! On-

line」のようなツールも提供されているが²⁶⁾、従来の臨床病理学的因子のみでは限界があることはやむを得ないし、分子生物学の発展に伴い、遺伝子情報に基づいた精度の高い再発予測が志向されることは当然である。上述したように、欧米の乳がん診療ではFFPEを用いたRT-PCRに基づくOncotype DXや、新鮮組織を用いたマイクロアレイに基づくMammaPrintなどの再発リスク検査が日常臨床に導入されるようになってきており、結腸がんでも本稿で解説したOncotype DX、さらにColoPrint²⁷⁾などが検証を終えて登場しつつある。これらの検査商品を正しく利用して術後化療の適否を適性化していくという流れはますます加速化していくと予想される。ただし、いずれの検査も高額であるため(日本円にして約40万円前後)、今後の医療経済的な評価は必須であろうと強く考える。また、本稿の目的は結腸がんOncotype DXの概説であったため言及は割愛したが、これらの検査商品、特に米国での中央ラボ検査という形態をとるOncotype DXなどをわが国の薬事や保険償還の枠組みのなかでどのように捉えていくかは今後の大きな課題といえる。

文献

- 1) Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al: American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J

- Clin Oncol 25 : 5287-5312, 2007
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) : Breast Cancer Version 1. 2012
 - 3) Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al : Primary breast cancer ; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21 (Suppl. 5) : v9-v14, 2010
 - 4) 上野貴之, 戸井雅和 : Oncotype DX. 腫瘍内科 2 : 440-445, 2008
 - 5) 小野田敏尚, 中村清吾 : Oncotype DX と TAILORx-治療予測はどこまで可能か? 医学のあゆみ 230 : 77-81, 2009
 - 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) : Colon Cancer Version 3. 2012
 - 7) 大腸癌研究会 編 : 大腸癌治療ガイドライン 医師用 (2009年版). 東京, 金原出版, 2009
 - 8) Simon R : Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. Per Med 7 : 33-47
 - 9) Compton CC : Optimal pathologic staging ; defining stage II disease. Clin Cancer Res 13 : 6862s-6870s, 2007
 - 10) 下田忠和, 谷口浩和, 味岡洋一, 他 : 転移・予後因子としてのリンパ管・静脈侵襲程度の再評価. 第74回大腸癌研究会, 福岡, 2011
 - 11) Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al : Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 349 : 247-257, 2003
 - 12) Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al : Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer ; results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. J Clin Oncol 28 : 466-474, 2010
 - 13) Hutchins G, Southward K, Handley K, et al : Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. J Clin Oncol 29 : 1261-1270, 2011
 - 14) O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al : Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. J Clin Oncol 28 : 3937-3944, 2010
 - 15) Kerr D, O'Connell MJ, Lavery IC, et al : Considerations in the Development and Validation of Genomic Tests for Cancer Recurrence and Treatment Benefit. 35th ESMO Congress : Milan, 2010
 - 16) Paik S, Shak S, Tang G, et al : A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 351 : 2817-2826, 2004
 - 17) Wang Y, Jatkoe T, Zhang Y, et al : Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. J Clin Oncol 22 : 1564-1571, 2004
 - 18) Eschrich S, Yang I, Bloom G, et al : Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients. J Clin Oncol 23 : 3526-3535, 2005
 - 19) Arango D, Laiho P, Kokko A, et al : Gene-expression profiling predicts recurrence in Dukes' C colorectal cancer. Gastroenterology 129 : 874-884, 2005
 - 20) Kerr D, Gray R, Quirke P, et al : A quantitative multigene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer ; Selection of the genes in four large studies and results of the independent, prospectively designed QUASAR validation study. J Clin Oncol 27 (suppl, abstr 4000) : 15s, 2009
 - 21) Gray RG, Quirke P, Handley K, et al : Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. J Clin Oncol 29 : 4611-4619, 2011
 - 22) Venook A, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al : Validation of a 12-gene colon cancer recurrence score (RS) in patients (pts) with stage II colon cancer (CC) from CALGB 9581. J Clin Oncol 29 (suppl, abstr 3518) : 2011
 - 23) Clark-Langone KM, Sangli C, Krishnakumar J, et al : Translating tumor biology into personalized treatment planning ; analytical performance characteristics of the Oncotype DX Colon Cancer Assay. BMC Cancer 10 : 691, 2010
 - 24) Paik S, Tang G, Shak S, et al : Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 24 : 3726-3734, 2006
 - 25) Yamauchi H, Nakagawa C, Yamashige S, et al : Decision Impact and Economic Evaluation of the 21-gene Recurrence Score (RS) Assay for Physicians and Patients in Japan. 36th ESMO Congress : Stockholm, 2011
 - 26) Adjuvant! Online (<http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>)
 - 27) Salazar R, Roepman P, Capella G, et al : Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. J Clin Oncol 29 : 17-24, 2011

ベッドサイド 泌尿器科学

改訂第4版

Bedside Urology, 4th Edition

監修 吉田 修 *Osamu YOSHIDA*

編集 小川 修 *Osamu OGAWA*
岡田裕作 *Yusaku OKADA*
荒井陽一 *Yoichi ARAI*
寺地敏郎 *Toshiro TERACHI*
松田公志 *Tadashi MATSUDA*
笈 善行 *Yoshiyuki KAKEHI*
羽瀨友則 *Tomonori HABUCHI*

南江堂

⑤副腎褐色細胞腫	477	I. 後腹膜腫瘍(大網, 腸間膜に発生する腫瘍を 含む)	556
⑥神経節性神経腫	479	①脂肪肉腫	556
⑦骨髓脂肪腫	479	②平滑筋肉腫	559
B. 腎腫瘍	480	③悪性線維性組織球腫(MFH)	559
①成人良性腎腫瘍	480	④消化管間葉性腫瘍(GIST)	559
②成人悪性腫瘍	484	⑤腹膜線維腫症(PF)	560
③小児腎腫瘍	493	⑥孤立性線維性腫瘍(SFT)	562
④非上皮性腎腫瘍	496	⑦線維形成性小円型細胞腫	563
C. 腎盂, 尿管, 膀胱, 尿道腫瘍	498	⑧神経芽細胞由来の腫瘍: 神経芽腫, 神経節 芽腫, 神経節腫	563
①正常尿路上皮	498	⑨胚細胞腫(GCT)	566
②尿路上皮腫瘍	499	⑩炎症性筋線維芽細胞性腫瘍(IMT)	566
③尿路上皮腫瘍の細胞診	512	⑪中皮腫	566
④非上皮性膀胱腫瘍	512	⑫平滑筋腫	568
⑤尿道腫瘍	514	⑬脂肪腫	569
D. 前立腺・精囊腺腫瘍	517	⑭血管筋脂肪腫	569
①前立腺の肉眼所見と前立腺摘除術標本の病 理学的検査法	517	3. 癌の疫学	571
②組織像(Gleason 分類)	518	A. 疫学研究方法論 吉村健一, 山本精一郎	571
③ Gleason 分類の臨床的意義	519	①疫学研究	571
④前立腺生検スコアにおける所見と前立腺全 摘標本にみられる所見との関係	519	②曝露	571
⑤前立腺外進展と外科的切除縁の陽性・陰性 の臨床的定義	521	③疫学研究の代表的なデザイン: コホート研 究とケース・コントロール研究	572
⑥前立腺癌における神経内分泌細胞とその臨 床的意義	522	④バイアス	573
⑦ Neoadjuvant combination endocrine therapy による前立腺および前立腺癌における形態学 的变化	523	⑤交絡と交絡因子	574
⑧管細胞型前立腺癌	523	⑥交絡への対処	574
⑨小細胞癌	524	B. 登録・検診・予防 祖父江友孝	575
⑩前立腺癌との鑑別診断に重要な病変	525	①癌登録	575
⑪非上皮性前立腺腫瘍	530	②癌予防	576
⑫精囊腫瘍	530	③癌検診	576
E. 精巣および精巣上体腫瘍	532	4. 臨床試験	577
①胚細胞腫(GCT)	532	A. 臨床試験デザインと科学的評価 柴田大朗, 中村健一	577
②精巣間質由来の腫瘍	541	①個々の試験特有の問題を考える	577
③精巣への転移性腫瘍	544	②治療法開発の全体の流れ(開発戦略)を考える	577
④精巣上体, 鞘膜由来の腫瘍	544	③臨床試験結果を評価する際に議論されるポ イントに想像を巡らす	577
F. 陰茎腫瘍	548	④社会的インパクト・社会の視点について想 像を巡らす	578
①尖圭コンジローマ	548	B. 倫理性の担保と品質管理 福田治彦, 山本精一郎	578
②陰茎癌	548	①研究と一般診療の区別	578
③非上皮性腫瘍	551	②わが国で行う臨床試験が従うべき倫理規範	579
G. 陰嚢腫瘍	551	③研究倫理の7要件	579
①陰嚢癌	551	④臨床試験の品質管理	581
② Paget 病	552	5. 腫瘍薬物療法学	582
H. 副甲状腺機能亢進症: 尿路系における結石 症を中心として	553	A. 化学療法総論 寛 善行	582
①尿路系における結石症	553		
②副甲状腺機能亢進症	553		

をも調べるということでもある。そのため治療法の開発段階に応じて、対象の設定、セカンダリエンドポイントの設定、臨床試験実施体制等が適切かについても検討する必要がある。

たとえば人に初めて投与される医薬品と、各国の規制当局から承認され臨床現場で使用されている医薬品とでは想定外の事態が生じる可能性はまったく異なる。そのため、第 I 相試験は以降の相に比べ少数施設でより密に被験者を観察しつつ実施されるのである。臨床試験の方法論や一般的な開発戦略の成り立ちの裏には、こういった論点が隠れている。第 I 相～第 III 相試験のデザインや考え方を天下一の受け入れるのではなく、そのような評価方法が治療開発の標準として受け入れられるに至った経緯を理解するとともに、自らが評価する治療法の臨床試験デザインや治療開発戦略がどうあるべきか、慎重に検討した上で臨床試験を計画・実施する必要がある。

4 社会的インパクト・社会の視点について想像を巡らす

臨床試験結果を受け入れる側の視点で検討を加えること、すなわち自らの臨床試験計画・開発戦略を客観的に批判的吟味(critical review)することも重要である。

高く評価される非対照の臨床試験もあれば、評価されないランダム化比較試験もある。こういった評価は事前の批判的吟味の有無・程度にも依存する。熟考された価値ある臨床的仮説・臨床試験デザイン・治療開発戦略に基づく臨床試験結果であれば、仮に結果がネガティブでも(新治療の既存治療に対する優越性を証明しようとして証明できなかった場合であっても)、高く評価され医療の現場にインパクトを与える研究となり得る。

新たな治療法の良さを主張するのであれば、その良さを主張する側が挙証責任を負うのが科学的な主張をする際の基本である。

もし新規性の高い画期的な治療法を確立したいのであれば、その個性の高さ故、通常の開発戦略立案・臨床試験デザイン方法の基礎を押さえた上で、さらに一歩踏み込んだ議論が必要となる。これは容易なことではないが、画期性が高い治療法の開発に常につきまとう宿命でもある。

既存の方法論では評価ができないと言い訳をして根拠を示さない・自説が受け入れられないのを他者のせいにするといった態度を取るのか、その画期性が明確になる臨床試験計画・開発戦略を経て得られたデータに基づき新規治療法の良さを主張するのか、どちらが科学的な評

価であるかはいうまでもないであろう。

文 献

- 1) 福田治彦, 新美三由紀, 石塚直樹(訳): 米国 SWOG に学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調を目指して—, 医学書院, 東京, 2004
- 2) 大橋増雄, 荒川義弘(編): 臨床試験の進め方, 南江堂, 東京, 2006
- 3) 大橋増雄(監修), 辻井 敦(著): 臨床試験アータナジェメント, 医学書院, 東京, 2004

B. 倫理性の担保と品質管理

1 研究と一般診療の区別

臨床研究に関する倫理規範として世界で最も広く用いられている世界医師会の「ヘルシンキ宣言(2008年10月改訂: 日本医師会訳¹⁾)」には、「7. 人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症、および影響を理解し、予防、診断ならびに治療行為(手法, 手順, 処置)を改善することである。(以下略)」とあり、臨床研究の目的は「将来の患者(人々)」によりよい医療を行うことであるといえる。しかし、「8. 医学の実践および医学研究においては、ほとんどの治療行為にリスクと負担が伴う²⁾」ため、研究の対象となる「今の患者・被験者(以下, 患者)」は、研究に参加することによって、自己ではない他人である不特定多数の「将来の患者(人々)」の利益、もしくは社会の利益のためにリスクと負担を負うことになる。ある人(集団)が他の人(集団)のために犠牲になることは一種の「搾取(exploitation)」と解釈できることから、臨床研究は常にこの「搾取」の可能性を有すると考えるべきとされる²⁾。臨床研究における「倫理性の担保」とは、研究が不当な搾取にならないようにする、もしくはその不当性を最小化する行為であると定義できる。

研究の倫理性を考えるにあたってまず必要なことは、「研究」と(非研究的)「一般診療」の区別を認識することである。ヘルシンキ宣言を含む国際的倫理規範での考え方に基づけば、医療行為が当該患者に最善の医療を行うことのみを目的としている場合を「一般診療」、医療行為が将来の患者の診療に活かすことを目的としている場合を「研究」と整理できよう。たとえば、医師が担当患者に最善の医療を行う目的のみで文献を検索するなどして、まだ標準治療として確立されていない「試験的治療」を、その患者には最適と判断して行った場合、その行為は「研究」ではなく「一般診療」である。標準治療ではない治療(=最善である十分な証拠がない治療)を

行うことの是非は問われるが、それは「研究倫理」の問題としてではなく、その医療行為が医師の裁量権の範囲内であったかどうか、すなわち、一般診療としての医学的妥当性が問われる問題である。一方、同様に試験的治療を行った場合に、(一人の患者の結果であれ複数の患者の結果であれ)その結果を学会なり論文なりで公表する意図の下に行ったのであればそれは当該患者以外の将来の患者の利益のために行った行為とみなされることから、それは「研究」であって、研究倫理の倫理規範の枠組みで議論されるべきである。

上記は臨床試験、すなわち、なんらかの実験的な医療行為を行って評価する「介入研究」についてのロジックである。一般診療として標準治療を行った結果を二次的にまとめて検討する「観察研究」も臨床研究であって、その倫理性(プライバシー保護等)は担保されなければならないが、本章の範ちゅうを超えるため、本章では臨床試験(=介入研究)に限って述べることにする。

このように整理すると、「研究」と「一般診療」の境目とは、(結果として公表されたかどうかは別として)「公表の意図」の有無であると明確化できよう。依然我が国の学会で多く見られる「当科の〇〇例の治療経験」といった発表は、その治療が標準治療である場合には「観察研究」であって、観察研究としての倫理性が問われるのみであるが、治療が標準治療ではない場合には、その医療行為は「一般診療」ではなく「研究(的診療)」であることから立派な“介入研究”であって、研究計画書の第三者審査やインフォームド・コンセント等、臨床試験としての倫理性の担保が必要である。

② わが国で行う臨床試験が従うべき倫理規範

欧米、特に米国では治験と研究者主導臨床試験の区別なく1960年代から整備がされてきた倫理規範は、わが国では製薬企業が行う「治験」について先行して整備された。2003年(平成15年)に厚生労働省から「臨床研究に関する倫理指針」³⁾が出されて、ようやく研究者主導臨床試験に関する公式の倫理規範ができた。「臨床研究に関する倫理指針」は、平成20年7月に改正されたものが平成21年4月から施行されるが、これがわが国での研究者主導臨床試験が従うべき規範である。平成20年の改正では、有害事象報告や年次審査等の倫理審査委員会の監視機能の強化と国への報告義務の付与、臨床試験登録の義務化、研究者教育の義務化、倫理審査委員会委員に対する教育の努力義務等が追加され、より国際標準の倫理規範に近づいたといえる。臨床試験に携わる医師にとって

この「臨床研究に関する倫理指針」の遵守は義務であるため各自で原文を読みたい³⁾。また、「臨床研究に関する倫理指針」はその前文でも謳っているようにヘルシンキ宣言¹⁾を踏まえたものであることからヘルシンキ宣言も一読しておく必要がある。和文とともに英文も一読することをお奨めする。

その他、厚生労働省のウェブサイト「医学研究に関する指針一覧」³⁾には、遺伝子解析研究のための「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、疫学研究(観察研究と位置付けられる臨床研究を含む)のための「疫学研究に関する倫理指針」、遺伝子治療研究のための「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、手術材料を用いた研究のための「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方」が掲載されているため、それぞれ該当する研究を行う場合には参照されたい。

③ 研究倫理の7要件

ただし、「臨床研究に関する倫理指針」はページにして23ページ、「ヘルシンキ宣言」も35項目に及ぶ文書であり、これらをすべて頭に入れて個々の研究の倫理性を検討することは困難である。2000年にEmanuelらは、既存の国際的倫理規範で謳われている倫理要件を7つの短いキーワードで整理した研究倫理の7要件(The 7 Ethical Requirements)を公表した²⁾。個々の研究の計画段階や研究計画書の審査において、この7要件それぞれについて考察を行うことはきわめて有用であることからここに紹介する。

Emanuelらによれば、この7要件は順序も重要であり、試験の計画から実施に渡るプロセスの順に並べられている。実際、経験的にも、個々の研究の研究計画書を検討する際にもこの順序で検討すると便利である。このJAMA論文では実例を用いた要件の活用例も述べられているため簡単に紹介する。事例は、抗悪性腫瘍薬に併用される制吐薬であるセロトニン阻害薬のプラセボ対照二重盲検ランダム化試験に対して、プラセボ対照が妥当かどうかをこの7要件を用いて吟味する例であり、私見も交えて概説する。

① Social/scientific value : 価値

抗悪性腫瘍薬と併用する既存の標準的な制吐薬には錐体外路症状(metoclopramide)や高血糖、易感染性(ステロイド)等の副作用があり、これらに比して同等以上の制吐効果があるのであれば、副作用の少ないセロトニン阻害薬の開発を行うことは抗悪性腫瘍薬治療を受ける多くの癌患者にとっての利益となり得る。試験を行うこと自体の「value」は高いといえる。しかし、催吐作用のあ

る抗悪性腫瘍薬の支持療法の標準治療は当然「プラセボ」ではないため、プラセボ対照に対するセロトニン阻害薬の制吐作用の優越性を示すことは“valuable”といえない。よって「プラセボ対照」の部分が「価値」要件を満たさないと判断され、倫理審査委員会審査では「実薬対照とすべし」という意見が出されることになる。「現在の標準治療よりもよい治療かどうか？」を評価する臨床試験が「value」を持つ。

②Scientific validity : 科学的妥当性

実際の科学的妥当性の吟味においては、エンドポイントの定義や解析方法の詳細が妥当かどうかまで含めた検討が必要であるが、ここでは「二重盲検ランダム化比較試験」というデザインに限って考察する。制吐作用の評価は「嘔気」や「嘔吐」という主観的な有害事象評価に寄らざるを得ないため、たとえば共通毒性規準に基づく担当医評価による嘔気の種類と頻度や、患者の自記式アンケートというソフトな指標を用いた評価となる。こうしたソフトな指標による評価の場合、患者と担当医の先入観が評価結果に及ぼす影響が無視できないことは周知の事実であり、この試験を「二重盲検(double-blind)」で行うことは“(scientifically) valid”であると考えられる。

③Fair subject selection : 適正な被験者選択

被験者選択の適正性の吟味とは患者選択規準の妥当性の吟味にほかならない。原案のままプラセボ対照試験か、変更して実薬対照試験にするかによっても選択規準は異なるはずだが、もしプラセボ対照試験であれば、嘔吐によって脱水や電解質異常をきたしやすい経口摂取不良患者は試験に含めるべきではないだろう。つまり、全身状態や経口摂取状況に関する選択規準は実薬対照試験よりもプラセボ対照試験でより厳しく設定されるべきである。また、いずれの群においても、制吐が無効だった場合の救済治療として二次的に使う制吐薬が何か(たとえば大量ステロイド)によって、その制吐薬が適切でない医学的条件を有する患者(たとえば糖尿病患者)は適切に除外される必要があるだろう。被験者選択の吟味においては「社会的弱者」に対する配慮以外にも、このような科学的・医学的考察が必要である。

④Favorable risk-benefit ratio : 望ましいリスクベネフィットバランス

「価値」の項と重なるが、この例の場合、実薬対照試験という別の妥当な選択肢があるにもかかわらずプラセボ対照試験とすることは、プラセボ投与を受ける患者は標準的な制吐治療以下の治療しか受けられない不必要なリスクを負うと判断され、「被験者のリスクが最小化されている」とはいえない。よってプラセボ対照試験は倫理

的ではない、と判断することになる。実薬対照試験とする場合には、実薬対照群、試験治療群、両群での治療の規定が、「リスクの最小化」、「ベネフィットの増大」、「リスクとベネフィットのバランス」の3つの観点からそれぞれ適切かどうかを吟味することになる。

⑤Independent review : 第三者審査

上記の①～④の倫理要件を満たすように試験を計画し、プロトコールを作成することが、研究者の倫理的責務であり、それが果たされているかどうかを判断するのが「第三者審査」である。「第三者」とは、その試験に利害関係(conflict of interest)を持たない者ととらえられ、通常は各施設の倫理審査委員会がその役割を担うことになる。「第三者」が、その試験が①～④の要件を適切に満たしているかと判断されていればその試験の実施を「承認」し、いずれかの要件を満たしていないと判断されればその試験を承認しない。もしくは、試験のどこが、どの要件に、どのように違反しているのかを指摘する審査意見を述べる。

倫理審査における「第三者」とは「無責任な傍観者」を意味しない。倫理審査委員会は当該医療機関の研究者がその試験を科学的倫理的に行えることを担保する義務を有し、それがために研究者が提案する研究計画を不承認にしたり異議を述べたりできるのである。試験計画に異議を述べる場合は、どういう倫理要件に合致しないかを説明する義務があり、「個人的好み」の域を出ない意見は控えるべきである。

⑥Informed consent

①～④の要件を満たすことが第三者審査で認められた試験はその開始が承認され、試験が開始されて実際に個々の患者に対するインフォームドコンセントのプロセスが始まる。この要件は、説明文書が適切であることはもちろんだが、個々の患者のインフォームドコンセントが適切になされているかどうか、というプロセスの適正性も含めた要件である。

⑦Respect for potential and enrolled subject

⑥の要件が主に患者登録の時点のプロセスをさすのに対して、7つめのこの要件は、被験者候補の選定に際して個人情報を探る段階から、患者の治療が終わった以降まで含む、患者の試験参加の全プロセスにわたる要件である。そのため“enrolled” subjectだけでなく“potential” subjectと表現されており、また試験の結果わかった知見を試験参加患者に伝えることまで含めて倫理性の確保と考えるのである。

⑧8つめの要件 : Collaborative partnership

Emanuelらはのちに、発展途上国における臨床試験に

表1 7つの倫理要件と品質管理

倫理原則	品質管理の例
Social or scientific value 社会的/科学的価値	・「価値」のある研究仮説のみを採択する仕組みを構築・維持 (例：プロトコルコンセプトの審査・採択の仕組み) ・臨床試験登録制度への登録：無駄な重複の回避、排除
Scientific validity 科学的妥当性	・生物統計家、データマネージャーの支援体制の確保 ・解析やデータ管理の標準業務手順書(SOP) ・モニタリングや施設訪問監査
Fair subject selection 適正な被験者選択	・適格規準・除外規準の適正性のチェック ・不適格例の登録を最小化する仕組み：事前事後の適格性確認
Favorable risk-benefit ratio 適切なリスク/ベネフィット バランス	・治療方法・治療変更規準の適正性のチェック ・適切な有効性・安全性の評価、有害事象報告システム ・プロトコル遵守のモニタリング ・適切な中間解析
Independent review 第三者審査	・倫理審査委員会審査の適正性の確保 ・倫理審査委員に対する教育
Informed consent インフォームドコンセント	・適切な説明文書 ・インフォームドコンセント(IC)に関する研究者教育/訓練 ・臨床研究コーディネーター(CRC)によるIC支援
Respect for potential and enrolled subjects 候補者と被験者の尊重	・プライバシー保護の徹底 ・十分な情報提供の体制(新たに判明した情報、研究結果) ・プロトコル治療中止後の医療提供体制

も適用できる倫理要件として「collaborative partnership」をこれら7要件に加えた8要件を提唱した⁴⁾。「collaborative partnership」とは、「臨床試験を実施することが社会で受け入れられていること」、「その研究を通じてコミュニティが利益を受けること」等を意味し、発展途上国における臨床試験以外にも一般化できるとされている。ただ、多少概念的に難解であることと、日本国内で個々の臨床試験の倫理性を吟味する上では必須ではないと思われるため詳細は割愛する。

4 臨床試験の品質管理

臨床試験における狭義の「品質」とは、データの品質、すなわちデータと解析結果の正確性と捉えられるが、広義に捉えれば、まさに上記の7つの倫理要件そのものが「品質」といえる。臨床試験の品質管理とは、試験が7つの倫理要件を満たして計画、実施されるように行われる活動に他ならない。7つの倫理要件それぞれについての品質管理の活動を表1にまとめた。

「科学」と「倫理」は対立的に捉えられがちだが、7要

件に見るように、少なくとも研究倫理に関する限りは、科学性は倫理性の一部もしくは前提であり、研究者の責務としてより強く自覚すべきは科学性の担保であることを認識することが重要である。

なお、本稿の内容は臨床研究に関する e-learning サイト ICRweb (<http://icrweb.jp/>) の初級編に掲載している。また、同サイトには本稿で引用した Emanuel 氏の講演も掲載されているので、興味ある方はご参照いただきたい。

なお、本稿の執筆に際して、国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-16 「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」 班の助成を受けた。

文献

- 1) 日本医師会：http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html
- 2) Emanuel EJ, Wendler D, Grady C: What makes clinical research ethical?. JAMA 283: 2701-2711, 2000
- 3) 厚生労働省「医学研究に関する指針一覧」：<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>
- 4) Emanuel EJ, Wendler D, Killen J et al: What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. J Infectious Disease 189: 930-937, 2004

ベッドサイド泌尿器科学 (改訂第4版)

1986年3月1日	第1版第1刷発行	監修者	吉田 修
1991年4月10日	第2版第1刷発行	編集者	小川 修, 岡田裕作, 荒井陽一,
2000年1月15日	第3版第1刷発行		寺地敏郎, 松田公志, 寛 善行,
2004年3月20日	第3版第3刷発行		羽瀨友則
2013年5月25日	改訂第4版発行	発行者	小立鉦彦

発行所 株式会社 南江堂
〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号
☎(出版)03-3811-7236 (営業)03-3811-7239
ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>
振替口座 00120-1-149
印刷 三報社印刷/製本 中條製本

© Osamu Yoshida, Osamu Ogawa, Yusaku Okada, Yoichi Arai, Toshiro Terachi,
Tadashi Matsuda, Yoshiyuki Kakehi, Tomonori Habuchi, 2013

定価はカバーに表示してあります。
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

Printed and Bound in Japan
ISBN 978-4-524-25037-0

本書の無断複写を禁じます。

SCOPY ((社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@scopy.or.jp)の許諾を得てください。

本書をスキャン、デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。

IX章. 泌尿器科腫瘍学(総論)

3. 癌の疫学

ご確認のうえ
お返却願います

A. 疫学研究方法論

1 疫学研究

英国人医師 Snow は、ロンドンのソーホー地区で 1854 年に発生したコレラの流行に際してコレラ死亡者の散らばり(分布)を図 1 に、その頻度を表 1 にまとめるなど、精緻な評価により特定の水道会社による給水がリスク因子となっていることを明らかにした。このきわめて初期の偉大な“疫学研究”の後、病原体であるコレラ菌の発見がドイツ人医師 Koch によってなされるまで 30 年以上もの時間を要し、この“疫学研究”によって行われたコレラ予防に対する早期の重要な貢献は特筆されるべきものである。

現代の疫学研究においても、疾病の罹患など健康に関連する事象(event)の頻度や分布を調査することでリスク因子を明らかにし、疾病予防を可能とすることが主たる目的である。国際疫学会による詳細な定義は以下であるが、本質的には 2 世紀も以前の Snow による研究と変わらないことが分かる。

“Epidemiology” 疫学

Study of the occurrence and distribution of health-related diseases or events in specified populations, including the study of the determinants influencing such states, and the application of this knowledge to control the health problem¹⁾.

特定の集団における健康に関する状況あるいは事象の、分布あるいは規定因子に関する研究。また、健

康状態を制御するために疫学を応用すること。(日本疫学会訳より)

2 曝露

疫学研究では興味のある事象(結果)に対してリスクを生じさせる候補因子のことを曝露(exposure, 曝露因

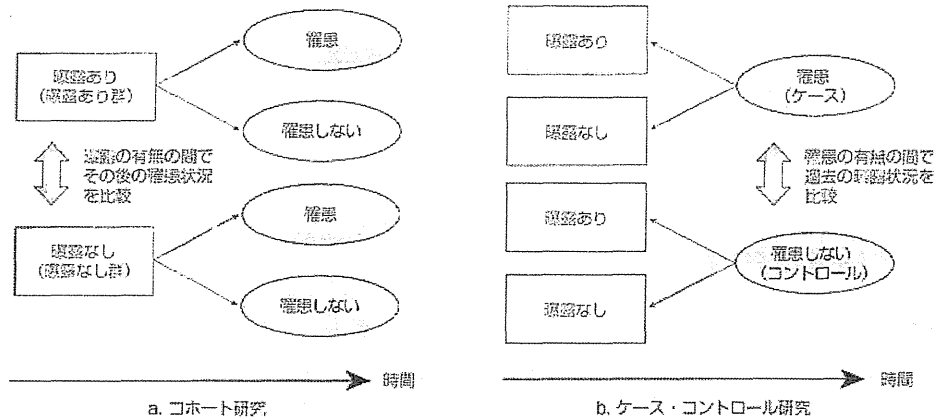


図 1 Snow による地図: John Snow Map
ロンドン・ソーホー地区で 1854 年に発生したコレラ死亡の分布を記述することを目的として Snow により作成された地図である。地図上の黒点はそれぞれコレラ死亡者に対応する。コレラ死亡が特定の地域(通り)に集積している傾向が観察された。(Snow J: On the Mode of Communication of Cholera. John Churchill, New Burlington Street, England, 1855 より)

表 1 水道供給会社別のコレラ死亡数

水道供給会社	世帯数	コレラ死亡者数	10,000 世帯あたり コレラ死亡者数
Southwark	40,046	1,263	315
Lambeth	26,107	98	37
Rest of London	256,423	1,422	59

各世帯に水道供給を行った会社ごとにコレラ死亡者数を実際に集計したものである。Snow により水道供給を行った特定の会社がリスク因子として疑われた。実際に Southwark 社から水道供給を受けた世帯は Lambeth 社から水道供給を受けた世帯に比べて $315/37=8$ 倍以上もコレラ死亡リスクが高いという傾向をみる事ができる。



【図2】 コホート研究とケース・コントロール研究

a: コホート研究. 興味のある疾患への罹患を現象として曝露の有無の間で比較する. b: ケース・コントロール研究. 興味のある疾患への罹患を現象とし, 事象の有無の間で過去の曝露状況を比較する.

子ともいう)と呼ぶ。前述の Snow の疫学研究では、特定の水道会社による給水を曝露として、結果であるコレラ死亡への影響を評価したものである。

曝露は Snow が評価したような生物学的因子(細菌、ウイルスなど)に限られず、栄養学的因子(脂質、炭水化物、ビタミン、その他栄養素)、環境因子(天候、大気・水質・食品に対する汚染物質など)、社会的因子(職業、ストレス、社会経済学的状況、ライフスタイル、居住地域など)、遺伝学的因子(遺伝子など)なども興味の対象となりうる。疫学研究では、これら曝露が興味のある事象の頻度や分布に影響を与えているか、影響を与えている場合にはその影響がどの程度であるかを評価することが興味の中心となる。

③ 疫学研究の代表的なデザイン：コホート研究とケース・コントロール研究

疫学研究の曝露と結果の因果関係を評価することを目的として用いられる代表的なデザインとして、コホート研究(cohort study)とケース・コントロール研究(case-control study, 患者対照研究ともいう)の2つをあげることができる。

④ コホート研究デザイン

コホート研究は、図 2a に示すように、選ばれた研究対象者の曝露情報を測定することからはじまり、その後測定された罹患状況を曝露の有無の間で比較する研究である。具体例をあげるならば、ある地域の 60 歳以上の男性を研究対象者として脂質摂取習慣を調査し、その後前立腺癌罹患を追跡調査するデザインを採用し、標準

摂取群に比べて多量摂取群において前立腺癌罹患が多いか否かを評価するといった研究などである。脂質の多量摂取が前立腺癌罹患のリスク因子であるならば、標準摂取群に比べて多量摂取群において前立腺癌罹患が多くなるため、その頻度を比較することになる。

⑤ ケース・コントロール研究デザイン

ケース・コントロール研究は、図 2b に示すように、興味のある疾患に罹患した者(これをケースと呼ぶ)と罹患していない者(これをコントロールと呼ぶ)の両者を研究対象者として選び、罹患の有無(ケースとコントロール)の間で過去の曝露の有無を比較する研究である。具体例をあげるならば、ケースとなる前立腺癌患者が発生した時点において前立腺癌に罹患していない者をコントロールとして選び、ケースとコントロールの双方からその時点以前の脂質摂取習慣を調査する研究などである。脂質の多量摂取が前立腺癌罹患のリスク因子であるならば、コントロール群に比べてケース群の方に多量摂取者が多くなると考えられるので、その頻度を比較することとなる。

ケース発生時点では 1 名のケースに対して 1 名以上の複数のコントロールを選択できる。実施可能性にも依存するが、ケース数が同じであれば、1 名のケースに対して 3~5 名のコントロールを選択することが精度・効率の観点から望ましいとされている。

ケース・コントロール研究ではデザイン上の大きな特徴として前述のようにコントロールを選択することがあげられるが、ケースとの偏り(バイアス、後述)のない比較を行えるという意味において比較可能性のあるコン

表2 典型的なコホート研究とケース・コントロール研究の主な特徴の対比

コホート研究 数万～数十万	対象者数	ケース・コントロール研究 百～千
同一	母集団	ケースとコントロールで異なりうる場合には注意 (選択バイアス)
発症前の情報収集 継続的に情報収集可能 解析時点では既にある情報に限定	曝露情報	発症後の情報収集 思い出しバイアスの影響 最新の仮説に基づく詳細な情報を取得可能
複数 稀な疾患は検出困難 (検出力不足)	対象疾患	1つ まれな疾患に有利
原因→結果(前向き)	観察の方向	結果→原因(後向き)
長期間 (10年以上)	調査期間	短期間 (数年以内)
高コスト (億単位)	費用 (円)	低コスト (数百～数千円)

ロールを選択することが重要となる。発生したケースと同一集団からのランダムサンプリングによりコントロールを選択することが理想である。例として、高齢者に多い前立腺癌罹患を対象として、脂質多量摂取の影響と評価を目的としたケース・コントロール研究を考えてみよう。結果として、コントロールに比べてケースの方に脂質多量摂取者が多かったとしても、同時にケースに高齢者が多いとすると、脂質多量摂取により前立腺癌罹患が増加したのか、あるいは単に加齢による影響であるのかが区別できない。便宜的なコントロールを用いるなど安易なコントロールの選択は研究の質の大きな低下につながりうる。

④ コホート研究とケース・コントロール研究の特徴

コホート研究とケース・コントロール研究の典型的な特徴をそれぞれ対比したものを表2にまとめた。コホート研究、ケース・コントロール研究の双方の利点欠点をよく理解したうえで研究を計画・実施し、その後の研究結果を適切に解釈することが重要となる。

近年では、コホート研究とケース・コントロール研究の双方の利点を共に併せもつようなハイブリッド型デザインに相当するコホート内ケース・コントロール研究デザイン(nested case-control study design)やケース・コホート研究デザイン(case-cohort study design)なども提案され、実際に応用も多くなされている。

④ バイアス

バイアス(bias)とは、データ収集・解析・解釈・公表・データレビューの際に生じ、系統的に真実とは異なる結論に導きうる傾向のことをいう¹⁾。ランダム誤差に対応する偶然(chance)とは異なり、バイアスは系統的な誤差に対応する。偶然によって生じた誤差は対象者数(サンプルサイズ)を増やすに従って互いにキャンセルしあって減じられていく一方で、バイアスによって生じた系統的な誤差は対象者数を増やそうとも減ずることができない。偶然は精度(precision)に影響を与えて不精確な結果を導くものであり、バイアスは正確性(accuracy)に影響を与えて不正確な結果を導くものである。

疫学研究で特に考慮すべき代表的なバイアスに、選択バイアス(selection bias)がある。選択バイアスとは対象者の選択に関連して生じるバイアスである。前述した脂質多量摂取と前立腺癌罹患との関連を評価したケース・コントロール研究においてケースよりも若いコントロールを選択したという例は選択バイアスの問題そのものであり、ケースに対して比較可能性のないコントロールを選択したことで生じた選択バイアスであると整理することができる。表2では選択バイアスの影響を受けづらいことをコホート研究の特徴としてあげているが、コホート研究においても群間で追跡不能が不均等であるような場合には選択バイアスが生じるために注意が必要である。一般に、重症度が高い対象者ほど追跡不能になりやすい傾向があり、また頻回な介入を伴う群ほど追跡精度が高