

Boagパラメトリックモデルによる臨床的意義？

愛甲 孝，石神純也

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍制御学・消化器外科

論文要旨

Boagのパラメトリックモデルとは3つのパラメーターをもとに全治した割合を示す生存曲線であり，同グループの平均余命を引いたものと一致し，この統計学的な検討が，通常行われるノンパラメトリックなログランクテストと比較して，疾患特異的な生存曲線によりよく一致するとしている．これらの解析を二つの有名なランダム化比較試験で再検討した．

一つは胃癌のリンパ節郭清でD1 vs D2の差を検討するオランダの多施設共同のランダム化比較試験であり，D1とD2郭清群の有意差が認められず，かえって手術に起因した死亡率が高率で，D2郭清は常用すべきではないと結論していた．一方，筆者らの解析の結果は原文と大きく異なっており，筆者らによる検討ではD2の全治率はD1より10%高く，無再発生存年数は約半年長くなるとの結果であった．

二つめの臨床研究は日本で行われた漿膜露出胃癌術後における補助化学療法で，MMCとUFTの低用量，高用量の2群の効果を多施設で検討したランダム化比較試験であった．術後の再発の状態をログランク検定で検討すると有意差がないという結果

であったが，著者らのBoagモデルでの検討では層別化したリンパ節転移陽性・漿膜露出陽性の症例では有意に ($P < 0.01$) 高用量群が良好な予後を認めた．

このようにBoagモデルは，胃癌の治療の際の生命予後に関する統計の際には従来のノンパラメトリックなログランクテストと比較して，よりよく当てはまる，よい統計処理であると筆者らは考えている．

この事実を世界の統計の専門誌に投稿したが，その反応は冷ややかなものであった．このように従来の統計方法に固執したやり方は統計の評価法の進歩を遅らせる原因と考えられる．臨床の個々の患者のデータを著者らはオランダ多施設共同試験を行った教授より手に入れることはできず，十分な検討はできなかったが，今後は今までのRCTの個々のデータを入手し，どちらの手法がよく臨床状態を反映しているのか比較して，よりよい生存の解析方法を検討する必要があると述べている．

コメント

一流紙といわれる医学学術誌のランダム化比較試験の生存率が一般的なノンパラメトリックなログランクテストで評価された治

療成績を、著者らがBoagモデルに基づくパラメトリックな統計学的なアプローチで、改めて再評価したところ、2群間の生存に関する統計学的な有意差がみられなくなり、あるいは逆転した。現在用いられているノンパラメトリックな解析方法は臨床上不適切であると結論付けている。また、彼らの50年以上にわたる膨大な胃癌の治療成績をこのモデルに当てはめると、非常によく説明ができるという。

胃癌の標準治療は日々変化し、その進歩はとどまりを見せない。著者らは癌死を免れることのできなかった患者の一部が補助療法により、全治するとしているが、少なくとも胃癌の治療に関して、2000年以降に登場した新規抗癌剤には目を見張るべきものがある。この新規抗癌剤を2剤併用して50例弱の根治手術ができない遠隔転移を伴う胃癌症例に対して治療を行う機会を得た。数年前までは余命6か月以内であろうとお話してきた患者さんたちの遠隔病変が消えたり、著しく小さくなり、根治手術を行うことができる症例を経験するようになってきた。その後再発もなく長期生存される症例が増加し、その数も全体の10%を超えている。死を宣告しなければならなかった患者さんにわずかではあるが希望の光がさしてきた。

筆者らはヨーロッパで行われた胃癌のリンパ節郭清に関するエビデンスレベルの高い臨床研究の結果に統計学的再考を加えている。たとえランダム化比較試験でエビデンスレベルが高い研究としてとしても、胃癌手術後死亡率が10%を超えるような治療内容を全世界にむけて発信していくことは無理がありそうだ。D1郭清がD2郭清と同

等の治療効果だと統計学的な解析を行っているが、日常診療として安全に胃癌のD2リンパ節郭清を行っている日本や韓国の消化器外科医にとっては、治療背景が全く異なった無意味なデータの羅列に過ぎないのである。

しかし、手術手技と抗癌剤の治療効果をRCTという土俵で検討することには問題がある。手術手技の均一性は国内外で大きく異なるし、以前は当たり前とされた、体の中に広がった微小な転移もすべて取り除くD3と称される拡大郭清こそが外科医の腕の見せ所という考えは成立しなくなりつつあり、D2郭清+抗腫瘍剤といった考えかたが主流を成すのではないかと考えられる。

現在、厚生労働省がん研究助成金指定研究班を中心とする共同研究グループにてD2郭清対D3郭清で治療効果に差を見ようとした前向きの臨床研究が行われたが、手術（リンパ節郭清）による臨床効果だけを見ようとして、術後に抗腫瘍剤の使用は全面的に禁止された。しかしながら、胃癌にたいする最近の抗腫瘍剤の治療効果を考えると術後に補助療法の全面禁止の制限は一般的でなく、この厚生労働省が中心となつて行ったRCTの結果は、2006年現在のD2対D3の郭清効果の対比を正確に評価していないと考えてよい。

ティーエスワンや抗体療法など、胃癌治療に関する新規抗癌剤の登場とともに癌の治療における外科治療・リンパ節郭清の効果は時代の流れとともに大きく変化しつつあることが実感できる。いかにエビデンスレベルの高い臨床結果でも、時間の流れとともに、医療の進歩とともに重みのないデータに変化していくのである。