

腫瘍学勉強会

2005年5月10日 (火曜日)

## がん医療とEBM - 情報の吟味 -

渡辺 亨

twatanab@oncoloplan.com

渡辺内科医院 / 浜松オンコロジーセンター

http://www.oncoloplan.com

## 情報とEBM

- 皆さんが毎日、見たり聞いたりする情報は、「真実」「バイアス」「偶然」「虚偽」のいずれかに分類できます。
- 様々な情報の中から「真実」だけを選びすぎる作業は日常生活でも、また、学問の領域も重要な事です。
- その作業を、医学、医療に関して系統的に行なうための手順がEBMです。

## 情報の分類

情報

- 事実 (fact)
  - 真実 (truth)
  - バイアス (bias)
  - 偶然 (chance)
- 虚偽捏造 (fabrication)

「EBM実践ワークブック-よりよい治療をめざして-」 南江堂 1999

## 抗がん剤：専門医制度を創設

癌治療学会と臨床腫瘍学会、共同で認定基準

日本癌(がん)治療学会(北島政樹理事長、会員約1万4000人)と日本臨床腫瘍(しゅよう)学会(西條長宏理事長、約3000人)は、抗がん剤治療の専門医制度を、共同で作ることを決めた。両学会は別々の専門医制度創設を目指してきたが、一本化を求める患者の声に押され、制度を統合する。ただ、両学会の目指してきた専門医は内容が異なっており、具体的な認定基準作りには課題が残っている。抗がん剤治療を受ける患者は、年に30万人以上と推定されている。しかし、抗がん剤専門に研修を積んだ医師は全国で数百人程度。副作用が強い薬なのに、大半の医師が自己流で使っているのが現状で、専門医を増やして医療水準を上げるのが急務とされてきた。癌治療学会は外科医中心で、手術と抗がん剤治療の両方を行う専門医の育成を目指してきた。内科医中心の臨床腫瘍学会は手術をしない抗がん剤のスペシャリスト作りが目標だった。両学会は昨年、独自に専門医認定の準備を進めてきた。しかし、今年2月、がん患者11団体が一本化を求める要望書を厚生労働省に提出。これを受け、両学会の理事長が相互協力に合意した。来秋までに、抗がん剤の使用法や副作用の対処、緩和医療のあり方などについて共同で専門医試験を実施。合格した医師を専門医と認める。名称は「がん薬物療法専門医」などになる見通しだ。ただ、共通の専門医としてどのような医師を育てるか、今後、両学会が関係の他学会を交えて話し合う予定という。【山本建】毎日新聞 2005年4月21日 東京朝刊

## 加工肉と赤身の多量摂取が膀胱癌リスクを高める

ホットドッグやソーセージなどの加工肉のほか、牛肉や豚肉の赤身を多量に摂取すると膀胱癌リスクが増大することが、先ごろアナハイムで開かれた米国癌学会(AACR)で報告された。膀胱癌の原因は、食肉の脂質ないしコレステロール量によるものではなく、その加工方法に関係するという。

膀胱癌は特に進行性の高い癌であり、米国癌協会(ACS)によれば、米国での癌の死因において男性では第4位、女性では第5位を占めている。しかし、米ジョンズ・ホプキンス大学医学部腫瘍学、放射線科学、薬学および分子科学教授のWilliam Nelson博士は、世界のその他の地域では膀胱癌は比較的頻度の低い癌であることから、米国人の環境に膀胱癌リスクを高めるものが存在することが示唆されるという。

ハワイ大学癌研究センターのDie Nothlings氏は、今回の研究でハワイあるいはロサンゼルス在住の白人、ハワイ原住民、日系など5つの民族グループに属する男女計約20万例を対象として、食事と膀胱癌発生率との関係を検討した。その結果、平均7年間の追跡期間に膀胱癌が発生したのは482例であった。加工肉の摂取量が最も多いグループは最も少ないグループよりも膀胱癌リスクが67%高く、また赤身の豚肉および牛肉の摂取量が多いグループは約50%高かった。鶏肉、魚肉、乳製品および卵の摂取量のほか、脂質ないしコレステロールの総摂取量と膀胱癌リスクとの間には何ら関係は認められなかった。

このことから、食肉の加工過程で生じる何らかの化学反応が癌発生を招く可能性が示唆された。化学反応によって、ヘテロサイクリックアミンまたは多環芳香族炭水化合物などの発癌物質が発生する可能性があるという。Nelson博士はさらに研究を進める必要があるとしたうえで、この試験結果は「焼いたり蒸したりする安全な方法で調理した魚肉や鶏肉を摂取することが、妥当な選択として勧められるものである」と述べている。(HealthDay News 2005年4月20日)

## にがり成分に抗がん作用 熊本県立大教授ら説明

天然塩に含まれる「にがり」成分に抗がん作用があることを、熊本県立大学の奥田拓道教授(生化学)らの研究グループがマウスの実験で明らかにした。副作用はほとんどなく、研究が進めば、がん治療への応用も期待できるという。那覇市で15日から始まる日本体質医学会で発表する。

同大や愛媛大などの研究によると、「サルコマ180」というがん細胞を腹部の皮下に移植したマウス30匹に、天然のにがり成分0.5ミリグラムを薄めた液を1日1回、14日間、経口で与えた。15日目のがんの状態を調べたところ、にがり成分を与えなかった別の10匹に比べ、がんの成長が3分の1以下に抑えられていた。

従来の抗がん剤を使用したときのような免疫機能障害や体重減少などの副作用はほとんどなかったという。今回の実験ではがんの成長を抑制するメカニズムは分からなかったが、研究グループは、神経や免疫のシステムを増強させ、結果として抗がん作用につながっていると考えている。

にがりには、海水から取れる天然塩から塩分を抜いた残りの成分で、いわば副産物。マグネシウムやカリウムなどのほか、約60種類の微量ミネラルが含まれ、豆腐を作るときに使われる。昔から天然塩の生産が盛んな地域では切り傷、すり傷の消毒、皮膚病の治療などにも利用されてきたという。【江口一】毎日新聞2002年11月14日

**ビール1日1本で大腸がん抑止  
キリンビールなど研究**

適量のビールを毎日飲んでいると、大腸がんの発症が抑えられる可能性があることが、キリンビールと国立がんセンターのラットを使った共同研究で分かった。この「適量」を人間に当てはめると大瓶1本（633ミリリットル）程度になる。27日、仙台市で開かれている日本農芸化学会で発表する。ビールの成分に効果があると考えられるが、その仕組みは未解明で、今後の研究課題という。

研究グループは、ラット40匹に大腸がんを起こす物質を注射し、ビール（アルコール濃度5%）、ビールと同じ濃度のアルコール、水だけを飲ませる3グループに分け、1カ月後と10カ月後の大腸の様子を調べた。各グループとも、飲んだ量はラット1匹当たり1日平均約12ミリリットルだった。人間の大人（体重60キログラム）なら、ビール大瓶1本に相当する量になる。

1カ月後の検査では、がんになり得る病変数が、ビールだけを飲んだグループは、水だけを飲んだグループに比べ約30%少なかった。病状が進行した10カ月後では、ビールだけのグループの腫瘍（しゅよう）病変数は、水だけのグループのほぼ半分だった。一方、アルコールだけと水だけのグループの間に大きな差は出なかった。

厚生省（当時）の研究班は99年、1週間の平均アルコール消費量が79グラム（2日でビール大瓶1本に相当）の人の胃や肺、直腸などのがん死亡率が、全く飲まない人に比べて半分との疫学調査結果を発表している。

近藤康二・キリンビール基礎技術研究所主任研究員は「がん予防に適量のビールが有効なことが動物実験でも示唆できた。今後はビールに含まれる麦芽やホップがどう作用しているのか解明したい」と話している。【田中泰義】〔毎日新聞2002年3月27日〕



**適切な解釈とありがちな解釈**

事実	
適切な解釈	
一般人の解釈	

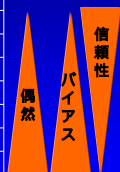
**「培養細胞や実験動物で効果がある」事の意味**

✗ ヒトの治療薬として有効である。

ヒトの治療薬として有望である。

**Levels of Evidence**

Level	Type of Evidence
1a	均質なランダム化比較試験のメタアナリシス
1b	症例数の多いランダム化比較試験
2a	均質なコホート研究のメタアナリシス
2b	コホート研究
3a	均質なケースコントロール研究のメタアナリシス
4	ケースレポート、ケースシリーズ
5	根拠不明な専門家の意見、生物学的理論、基礎研究の結果



RETROSPECTIVE vs. PROSPECTIVE

retrospective study (後向き研究)

同じ治療を受けた患者、あるいは同じ検査結果を示した患者をカルテから選び出し、集団として解析する研究

- ・ケースシリーズ
- ・ケースコントロール

ケースシリーズのチェックポイント

- 同じ治療を受けた全ての症例が報告されているのか？
- 同時に他の治療が行われていたり、直前の治療の影響が残っていたということはないか？
- 治療内容は均質か？
- 「効いた」という判定は確かなのか？
- 試験的治療を行う上で倫理的配慮はなされていたのか？

PROSPECTIVE vs. RETROSPECTIVE

prospective study (前向き研究)

事前に計画した研究の目的、対象となる症例、治療内容、観察内容に基づいて行う研究。

臨床的に治療方法の有効性、安全性を検討

臨床第II相試験

安全性・有効性試験

Safety and Efficacy Trial : SE trial

Cohort を設定してprospective に検討する

prospective study (前向き研究)

事前に計画した研究の目的、対象となる症例、治療内容、観察内容に基づいて行う研究。



cohort study (コホート研究)

試験計画書：プロトコール

cohort study (コホート研究)

cohort

- 1 (古代ローマの)歩兵隊 《300 ~ 600 人》
- 2 軍隊.
- 3 《米》 仲間, 相棒.
- 4 【生】 (分類上の)亜綱[亜科]の下位階級.
- 5 【統計】 同時出生集団等の群,

[研究社 新英和・和英中辞典]

## protocol (研究計画書)

protocol

- 1 外交上の儀礼, 典礼.
- 2 条約原案; 議定書, プロトコル.
- 3 (国家間の)協定.
- 4 《米》(実験・治療の)実施要綱[計画].
- 5 【電算】プロトコル(データ通信の手順)

[研究社 新英和・和英中辞典]

## 患者を対象とした治療効果の報告や発表をどのように解釈するか

Cohort Studyによる腫瘍縮小効果  
- prospective -

対象とした症例の事前登録はどのような方法で行ったか?

対象とした症例数は充分か?

全身状態のよい症例だけを選んではいないか?

腫瘍縮小がほこりやすい部位に転移のある症例を選んでいないか?

治療を途中でやめたり治療継続を望まない症例を解析から除いていないか?

「効いた」という判定は誰がしたか? 主治医? 第三者?

## 結腸癌に対する5FUの効果

発表者	症例数	奏効率(%)	発表者	症例数	奏効率(%)
Sharp	13	85	ECOG	48	26
Hall	19	63	Talley	271	21
Rochlin	47	55	Hyman	30	20
Allaire	17	47	Moore	80	19
Cornell	13	46	Ansfield	141	17
Every	12	41	Mayo	358	17
Field	37	41	Ellison	87	12
Bell	22	36	Kennedy	22	9
Weiss	37	35	Knoepp	11	9
Ferguson	12	33	Olson	12	8
Hurley	150	31			

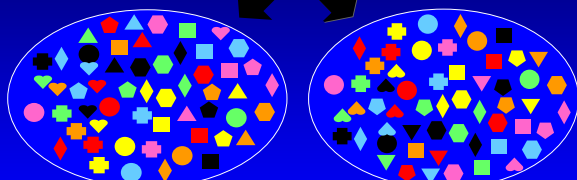
Docetaxel

phase II trial

(Br J Cancer 73,210,1996)

- phase I trial で決定された投与量60mg/m<sup>2</sup> を用いた。
- 閾値奏効率を20%、期待奏効率を35%、 $\alpha$ エラーを5%、 $\beta$ エラーを10%として必要症例数は80症例と算定した。
- 原則としてアンソラサイクリン使用済み転移性乳癌を対象に実施した。
- 登録された81症例のうち72症例が適格であった。
- 奏効率は44.4% (95% CI 33-57%)であった。

## ランダム割り付け random allocation

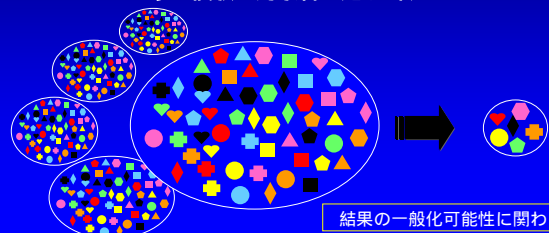


対照群と試験群が同じ特性をもつように試験の対象者を振り分けること

両群間の比較可能性に関わる

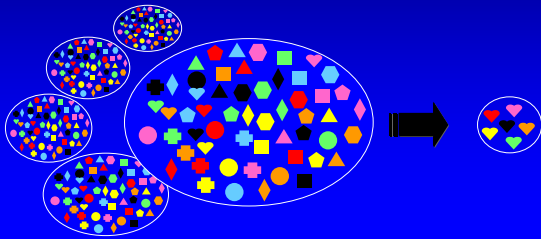
## ランダム抽出 (random sampling)

対象とする疾患の母集団全体の特性を代表するように試験の対象者を選び出すこと



結果の一般化可能性に関わる

random samplingになっていない



### 患者を対象とした治療効果の報告や発表をどのように解釈するか

「奏効率44.4%」をどう考えるか

物事の良し悪し、大小、高低、優劣などを判断する際に、何か比べるものがあると便利

桜開花：「平年にくらべ・・・」

娘の成績：「偏差値65、クラスで2番」

対照群の必要性

「物差し」

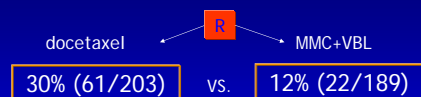
### 患者を対象とした治療効果の報告や発表をどのように解釈するか

「奏効率44.4%」をどう考えるか

1. 物差しである「対照群 (control)」を設定しない場合では44.4%が高いのか、低いのか、判断できないことが多い。
2. 過去の症例群を対照とする場合を「historical control」というが、診断精度、症例選択、治療内容、支持療法などが異なるので、比較することの妥当性にかなりの問題がある。
3. 同時期に治療を行った症例群を対照とすることを「parallel control」という。診断精度、支持療法などは同じだが、担当医師の思惑などが入り、比較することの妥当性にやや問題がある。

### ランダム化割付された対照群との比較はどうだろう

J Clin Oncol 17:1413,1999



1. ランダム割付された対照群を設置した臨床試験では、対照群と試験群の違いは「治療方法の違い」だけ。
2. 従って得られた効果の差は「治療方法の違い」によるもの、と結論づけることができる。

ランダム化比較試験は最も信頼できる研究方法である。

### ランダム化比較試験の倫理的根拠 - EQUIPOISE(平衡) -

AとBのふたつの治療方法が存在する  
このふたつの治療の総合的な優劣についてコミュニティのなかで意見が分かれている状態である  
これらのふたつを凌駕するような治療方法Cが存在しない

Clinical Equipoiseの状態

臨床試験で得られた信頼できるエビデンスはこの平衡状態を変化させる

### ランダム化比較試験は非倫理的という主張

関西の私立大学病院の教授は、この薬（イレッサ）を胃がん、大腸がん、乳がん、膀胱（ぼうこう）がん、膵臓（すいぞう）がん……など多くのがんの治療に使っている。いずれも末期の患者に免疫療法と併用している。

この私大教授は「末期がん患者を、薬を使うグループ、使わないグループに分けて臨床試験をすることは非倫理的」と説明する。

朝日新聞朝刊 2003年1月20日

### 関西の私立大学教授の主張

- EGF (epidermal growth factor)は細胞増殖因子である
- イレッサはEGF受容体の機能を阻害する
- 肺癌（主に扁平上皮癌）、乳癌、膀胱癌、膵臓癌ではEGF受容体が発現している
- これらの癌でイレッサを使用するのは当然である

でも・・・

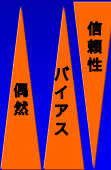
A phase II trial of gefitinib in Breast Cancer pts  
(2003 ASCO abstr # 23) one PR in 32 patients

### がん新免疫療法： 虚偽データで効果うたうと近大教授を告訴

東京都内のクリニックで近畿大腫瘍免疫等研究所の八木田旭邦教授が実施しているがんの新免疫療法を受けた患者の家族や日本がん患者団体協議会は10日、都内で会見し、「虚偽の治療成績データに基づいた診察行為だ」として、同教授を詐欺罪で告訴、告発することも明らかにした。会見したのは、同療法を受け死亡した乳がん患者の妹で東京都内在住の鈴木栄子さん(48)と、このクリニックに以前勤務していた梅沢充医師ら。同協議会によると、八木田教授は「11.5%の患者のがんが消え、3分の1の患者でがんが半減する」と効果をうたっていた。奏効率の算定には画像診断が必要だが、同教授はがん細胞があると異常値を示す「腫瘍マーカー」だけで判断していたという。また、梅沢医師は「自分が勤務していたころの患者のカルテをチェックすると効果があったのは1%程度だった」と証言した。同席した池原毅和弁護士は「低い効果にもかかわらず治療効果が高い」と説明し、患者を信じ込ませて、高額な医療費や健康食品代を払わせたといい、詐欺罪を考えた」と説明した。鈴木さんは「手術の必要はないと言われたが、普通に手術をしていれば効は助かったはずだ」と語った。新免疫療法はビタミン類やサメの軟骨などの健康食品、医薬品を組み合わせた独自のがん治療。日本がん治療学会は「公表していた治療成績は科学的に不十分な評価の可能性がある」として、八木田教授から事情を聴くとしている。これに対し、このクリニックは「奏効率では一部誤解を生じた点があり、現在は修正した。治療効果が10分の1という点については、どのような算定方法が不明なためコメントできない」としている。[吉川学] 毎日新聞 2004年8月18日

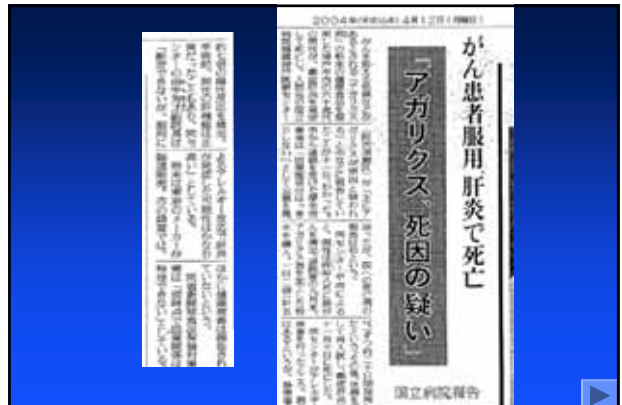
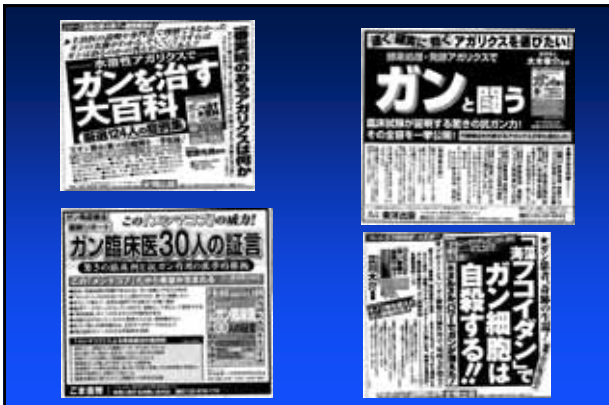
### Levels of Evidence

level	type of evidence
1a	均質なランダム化比較試験のメタアナリシス
1b	症例数の多いランダム化比較試験
2a	均質なコホート研究のメタアナリシス
2b	コホート研究
3a	均質なケースコントロール研究のメタアナリシス
4	ケースレポート、ケースシリーズ
5	根拠不明な専門家の意見、生物学的理論、基礎研究の結果



### 「アガリクスを使用してもいいですか」と聞かれたらどのように対応することが多いか。

- 効果もないが害もないから、気休めになるのなら使用しても構いません。
- 抗癌剤などの治療期間中だけはやめてください。
- そんなことまで私にきかないでください。
- 効果はないので使用しないで下さい。
- 効果がないばかりか害悪があるのでやめて下さい。
- その他





書籍の体裁をとりながら、実質的に健康食品を販売促進するための誇大広告として機能することが予定されている出版物（いわゆるバイブル本）の健康増進法上の取扱いについて

平成 15 年 8 月 29 日に、健康増進法の一部を改正する法律（平成 15 年法律第 56 号）が施行されたことにより、食品として販売に供する物に関して行う健康増進効果等に関する虚偽誇大広告等の表示が禁止されることとなり、厚生労働省、地方厚生局及び都道府県等において食品広告等の表示の適正化に向けた取組を行っているところです。

健康増進法の施行に当たっては、「特定の食品又は成分の健康増進効果等に関する書籍の形態をとっているが、その説明の付近に当該食品の販売業者の連絡先やホームページへのリンクを一般消費者が容易に認知できる形で記載しているもの」については、同法第 32 条の 2 に規定する「広告その他の表示」として取締りの対象となる旨の判断基準を示しております。

さて、今後、この基準に合致するものとして、がん等の重篤疾病が自己治療できるかのような誇大表示を内容とする書籍を企画・編集し、その中に健康食品販売業者の連絡先を記載することで、読者等を健康食品の販売に誘引する書籍（以下「バイブル本」という。）を出版してきた出版社に対し、当該連絡先表示の削除等を求める行政指導を行い、改善を求めたところです。

特定の食品又は成分を摂取することにより重篤疾病が自己治療できるかのような情報は科学的根拠に乏しく、一般的に同条に規定する「著しく人を誤認させるような表示」に該当すると考えられます。このような虚偽誇大広告等を行うことは、同法、薬事法等関係法令に基づき禁止されているところであり、健康食品販売業者がこの規制を免れようとバイブル本（連絡先を巻末等に表示する場合のみならず、しおり状の紙片に表示し、挟み込む場合を含む。）を出版し

ても、当該書籍は広告であり、これらの関係法令に違反するものであります。

また、バイブル本を刊行してきた出版社の中には、出版の依頼元である健康食品販売業者等が販売する商品を誇大に推奨する内容を盛り込んだ書籍広告を新聞紙上に掲載し、書籍広告という体裁でありながら実質的には健康食品販売業者における販売促進効果を期待できるとの名目で、新聞広告掲載料を健康食品販売業者に負担させていた者が認められており、国民の健康増進に重大な影響を与えていることが懸念されるところであります。

指導の対象となった出版社のほかにも、同様の方式により、実質的に健康食品販売を目的とする書籍を出版していると指摘されている出版社が見受けられるところです。

つきましては、この規定の具体的なガイドラインとして、別添のとおり、「食品として販売に供する物に関して行う健康増進効果等に関する虚偽誇大広告等の禁止及び広告等適正化のための監視指導等に関する指針（ガイドライン）」及び「食品として販売に供する物に関して行う健康増進効果等に関する虚偽誇大広告等の禁止及び広告等適正化のための監視指導等に関する指針（ガイドライン）に係る留意事項について」を示しておりますので、貴協会会員に対する御周知をお願いするとともに、食品広告等の取扱いについて本法の趣旨に添った運用に御協力いただきますようお願いいたします。

## アガリクス等のいわゆる健康食品について

더 이상 먹지 마.



- 有効性を検証したエビデンスはない
- 安全性を検証したエビデンスもない
- 有効だという風評が無数にある
- 危険だ、という報道もある
- 売れば大変儲かる
- ヤクザや北朝鮮の資金源になっている

## 情報の分類

- 情報
- 事実 (fact)
    - 真実 (truth)
    - バイアス (bias)
    - 偶然 (chance)
  - 虚偽捏造 (fabrication)

## 医療従事者における情報処理

### 自らの目的にかなった

目前、現代、および将来の患者に最善の医療を提供すること

### 正確で信頼できる情報を取得し

真実・バイアス・偶然（ランダムエラー）から、真実を選び出すこと

### 活用すること

診療を行なうこと  
情報を提供すること

## 情報処理とは

### • 玉と石とを選び分ける こと

玉とは: **真実** (truth)

石とは: **バイアス** (bias)

偶然 (by chance) 生じる  
**ランダムエラー** (random error)

## 情報は玉石混淆 (ぎょくせきこんこう)

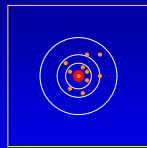
すぐれたものとつまらないものが入りまじって  
区別がつかないこと

### 情報処理とは:

自らの目的にかなった正確で信頼できる情報を  
取得し活用すること

つまり、雑多な情報の中からすぐれたもの (正しいもの)、  
つまらないもの (まちがったもの) を  
識別することである

## ランダムエラーとバイアス



的の中央に真実の値があるとす。しかし、それは神様しか知らない。

- 点ひとつを一つの臨床試験にたとえとしよう

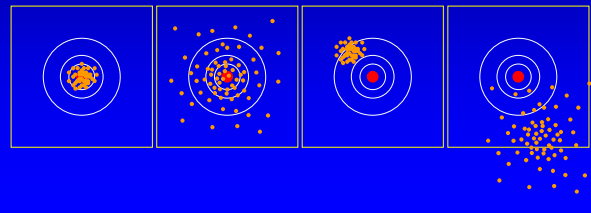
## ランダムエラーとバイアス

ランダムエラー

小 大 小 大

バイアス

小 小 大 大



## 信頼できるEvidence

情報(EVIDENCE)には、様々なものがあることが理解  
できたと思います。

では、どのようにしたら信頼できるEVIDENCEを取得  
できるのでしょうか？

また、取得したEVIDENCEをどのようにして日常診療  
に活用すればいいのでしょうか？

「実践 EBM」

次回の講義  
5月24日 (火曜日)

ASCOの話題 を含めた最新の話