

EBMと臨床試験

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

見聞きする情報は

虚偽捏造	に分類できる
事実だけど偶然	
事実だけどバイアス	
真実	

判断や決断の根拠として

様々な情報を活用するが
正しい判断、決断をするためには
真実に基づくことが大切

虚偽捏造に基づいて行動した結果、
フィリピンの日本大使館はえらい
目にあったことは、記憶に新しい

根拠に基づく医療

正しい根拠、理由に基づいて判断
することが大切である、というの
は医療の領域でも同じ事

しか~し、思いこみや、伝聞に基づ
いて行われている医療が結構多い

そこで、ちゃんとした根拠に基づいて
医療を実践しよう、というのがEBM

evidence based medicine

ちゃんとした根拠に基づいて医療
を実践すること

えっ!? 根拠のない医療なんてあ
るの? いままで、お医者さんがや
ることは全部、根拠があると思っ
ていた。

言っていることは真実か?

乳癌の患者で肺転移が出た場合は、手術で取
る方が長生きしますよ。私がこの病院に来て
から10年になりますが、この病院で肺転移を
手術した人は、皆さん、お元気です。大学で
も、肺転移を取った人は予後がいいって、先
輩も言っています。骨や肝臓に転移が出た場
合も同様です。ですから、私は転移がとれる
場合には取るようにしています。それが長期
生存のためには必要なんですよ。

言っていることは真実か？

X 乳癌の患者で肺転移が出た場合は手術で取る方が長生きします。
X 私がこの病院に来てから10年になりますがこの病院で肺転移を手術した人は皆さん、お元気です。
X 大学でも肺転移を取った人は予後が良いって先輩も言ってます。
X 骨や肝臓に転移が出た場合も同様です。
X ですから私は転移がとれる場合には取るようにしています。
X それが長期生存のためには必要なんですよ。

Clinical Scenario in 1990

26才 木 子さん
 22才時、右乳癌と診断、乳房切除術+腋窩郭清
 浸潤性乳管癌、grade 2, n=2/24
 ER(+), PgR (+)
 Tamoxifen 2年間、UFT 2年間で内服
 術後のフォローアップで：
 右肺S6末梢に直径2cmの結節1個、境界明瞭
 腫瘍マーカー(CEA, CA15-3, ST439)正常

乳癌手術後患者の単発肺結節の本態

報告者	症例数	組織学的診断 (%)		
		肺がん	乳がんの転移	結核など
Cahan et al. (1)	78	63	30	5
Casey et al. (2)	42	52	43	5
Mentzer et al. (3)	59	47	34	8

1. J Thorac Cardiovasc Surg 1974 68:546
 2. Surgery 1984 ;96:801
 3. 1999 (in preparation)

Disease of the Breast 2nd ed. LWW Oncology

EBMの5つのステップ

1. 患者の問題の定式化(PECOを立てる)
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(真実、バイアス、偶然)
4. 情報の患者への適用
5. 1-4のステップの評価

step 1 問題の定式化

Patient	Exposure	Comparison	Outcome
乳癌術後4年 26才女性 n=2/24 ER, PgR陽性 肺単発結節陰影	肺結節を 外科的に切除	全身的薬物療法	延命

転移性乳癌

一般に予後の良い癌と言われる。
 - 確かに、膀胱癌、胃癌、肺癌などに比べれば転移後の生存期間は長い。
 - 確かにホルモン剤、抗がん剤などの薬物、放射線照射などが有効である。

しかし、転移後、治癒する症例は3-5%であり、大部分の症例は死亡に至る。

治療の目標は、症状緩和、QOL向上である。

step 2 情報収集

データベース：
医学中央雑誌
http://www.jamas.gr.jp/

キーワード：
乳癌 AND 肺転移

結果	95件
症例	45
総説	22
症例シリーズ	20
基礎研究	6
疫学	1
診断	1

データベース：
PubMed
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/

キーワード：
breast cancer AND lung metastases
AND surgical resection

結果	43件
症例	18
症例シリーズ	7
総説	12
基礎研究	2
疫学	1
診断	3

step 3 批判的吟味

→ランダム化比較試験はない

→ケースシリーズ以下のevidenceで何が言えるか

→結語の傾向：

- ✓ DFI(乳癌手術 肺転移)の長い症例は肺切除後の予後は良い
- ✓ 孤立性結節は肉芽腫、肺癌との鑑別が必要である
- ✓ 切除検体の免疫染色(ER, TTF-1)は有用性である
- ✓ 鑑別のためには積極的な手術適応がある
- ✓ 胸腔鏡による低侵襲切除は有用である

step 3 批判的吟味

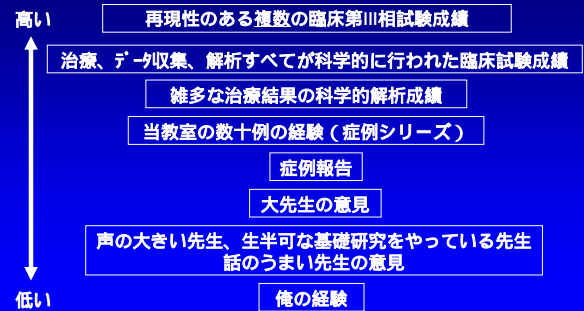
Levels of Evidence

Level	Type of Evidence
I	よくデザインされた複数の臨床試験のメタアナリシス 症例数の多いランダム化比較試験
II	症例数の少ないランダム化比較試験
III	単独群試験、コホート研究、ケースコントロール研究
IV	ケースシリーズ
V	ケースレポート、臨床経験



step 3 批判的吟味

LEVELS OF EVIDENCE



step 3 批判的吟味

情報の分類

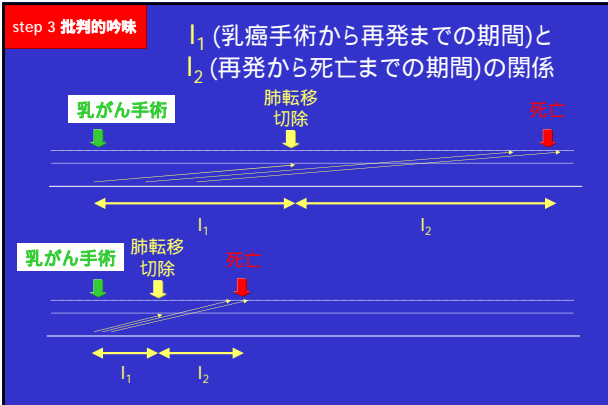
- 情報
- 事実 (fact)
 - 真実 (truth)
 - バイアス (bias)
 - 偶然 (chance)
 - 虚偽捏造 (fabrication)

「EBM実践ワークブック-よりよい治療をめざして-」 南江堂 1999

step 3 批判的吟味

この文は正しいですか？

無病期間（乳がん手術から肺転移出現までの期間）の長い症例は肺転移切除後の予後がいい



step 3 批判的吟味

Length Bias

DFI(I_1)の長い症例は、増殖、進展速度が遅いため、肺転移が明らかになった後の臨床経過(I_2)も長い。

だからと言って積極的に手術する方がいい、とは言えない。

肺転移を切除してもしなくても予後のいい症例は予後がいい。

step 3 批判的吟味

このステートメントは正しいですか？

手術で肺転移が取りきれた患者は予後がいい

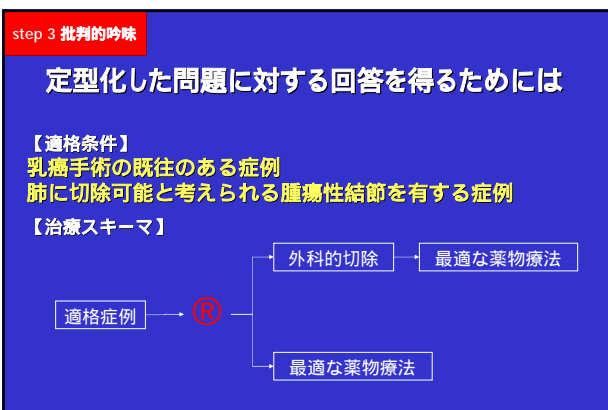
step 3 批判的吟味

Selection Bias

手術で肺転移が取りきれるといことは単発、圧迫性の増大、など、生物学的におとなしいがんであることを物語っている。

だからと言って積極的に手術する方がいい、とは言えない。

手術は単なる「リトマス試験紙」のような検査である、という考え方も成り立つ。



step 3 批判的吟味

randomized evidenceがない以上
バイアスと偶然の荒海を溺れないように
泳いでいくしかない

step 3 批判的吟味 The Surgical Treatment of Metastatic Tumors in the Lung
Neil R. Thomford et al.
(J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 49 : 1965)

Primary Sites	lesions
Colon	42
Breast	29
Rectum	23
Kidney	17
Cervix	14
Testes	9
Melanoma	6
Head and Neck	5
Endometrium	4

step 3 批判的吟味 The Surgical Treatment of Metastatic Tumors in the Lung
Neil R. Thomford et al.
(J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 49 : 1965)

- 205例の肺転移切除を施行し5年生存率が30.3%と報告
- 肺転移切除の適応基準
 - 手術に耐えること
 - 原発巣がcontrolされていること
 - 肺以外に遠隔転移がないこと
 - 肺転移が一側肺に限局

↓

肺転移切除が積極的に展開され適応拡大の方向へ

step 3 批判的吟味 Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases
The International Registry of Lung Metastases
J Thorac Cardiovasc Surg 1997, 113: 37

I DFI ≥36 mo. and single met
II DFI < 36 mo. or multiple mets
III DFI < 36 months and multiple mets
IV unresectable

Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the international registry of lung metastases
Eur J Cardio-thoracic Surg 2002, 22: 335

step 3 批判的吟味

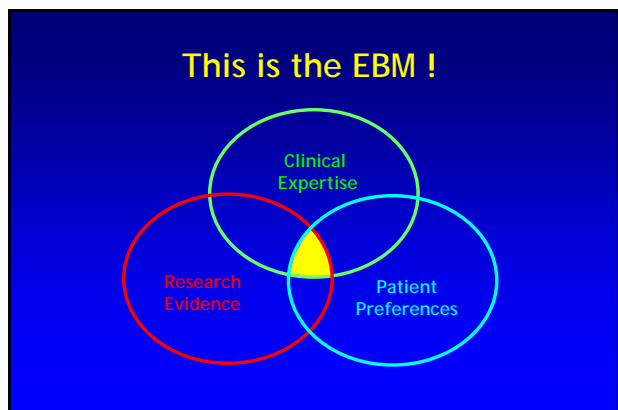
I DFI ≥36 mo. and single met
II DFI < 36 mo. or multiple mets
III DFI < 36 months and multiple mets
IV unresectable

Kaplan-Meier

step 3 批判的吟味 Pulmonary Resection for Metastatic Breast Cancer
Ann Thorac Surg 1994, 58: 1599

— complete resection (n=40)
- - - incomplete resection (n=20)

P = NS



step 3 批判的吟味

乳癌術後症例の肺結節

単発で、肉芽腫、原発肺癌との鑑別が困難な場合には確定診断をつけるため切除も必要な場合あり。

乳癌が強く疑われる場合でも、ER, PgR, HER2に関する情報が必要な場合には切除が必要な場合あり。

外科切除の治療的意義は不明なれど乏しそう。

Life threatening ではないので、原発病巣検索結果からホルモン感受性がある場合には、ホルモン療法を1-2ヶ月実施するという手もある。

step 4 患者への適用

Clinical Scenario in 1990

26才 木子さん

22才の時、右乳癌と診断、乳房切除術+腋窩郭清
浸潤性乳管癌、grade 2, n=2/24

ER(+), PgR (+)

Tamoxifen 2年間、UFT 2年間で内服

術後のフォローアップで:

右肺S6に直径2cm大結節1個、境界明瞭

腫瘍マーカー(CEA, CA15-3, ST439)正常

step 4 患者への適用

木子さんの経過

肺結節の手術はせずZoladex開始(治験)。2ヶ月後にはCRとなった。以降、102回のZoladex(約8年)投与。肝転移出現したためAC6サイクル実施しCR後、タモキシフェン内服。2年後に肝転移増悪のためweekly paclitaxel実施しCR。以降アリミデックス内服。約1年半で肝転移増悪し肝不全で死亡。肺結節出現から14年。肺手術をしなくても長く生きた。

recall bias (思い出しバイアス)



私は、臨床試験も実施しますし、エビデンスに基づいた診療も行っています。

この2つは、両立するのでしょうか？

次回に続く...