

〔雑報〕

# 連続症例研究から臨床試験へ

関根 郁夫

(2017年4月27日受付)

医学の教科書をよく読んで医師国家試験に合格してもすぐには医師として十分に力を発揮することが出来ないのは、決してその研修医の医学部における習熟度が低かったからではない。教科書の記載は典型例についてであって、実地診療で遭遇する特殊な病態や他の疾患を合併しているような非典型例も含めた疾患概念が、研修医の中にはまだ十分には育っていないからである[1]。きちっとした疾患概念を確立できるよう、様々な病態を持った患者を経験できるように教育環境を整える必要がある。現在の卒前教育は教科書中心の座学ではなく臨床実習に重きがおかれているが、多くの医学生にとってごく限られた数の症例を担当するのがやっとなであり、多くの症例を経験させてその広がりを実感してもらうのは主に卒後教育の役目になる。

## I. 小規模連続症例研究の意義

ところが、多くの疾患を学ぶ研修医に、典型例に加えて非典型例も経験させるのは容易ではない。2%の頻度で認められる非典型的な病態は、患者を50例診療すれば1例経験する計算だが、たった1例ではそれがその疾患と関連した病態だと気づかないかもしれない。500例診療すれば10例経験できることになるが、そこに達する前にとっくに研修期間は終わっているだろう。ところが、その病院で過去に診療した症例を連続症例研究 case series studies としてまとめてみれば、20-30例くらいすぐに経験できる(図1)。

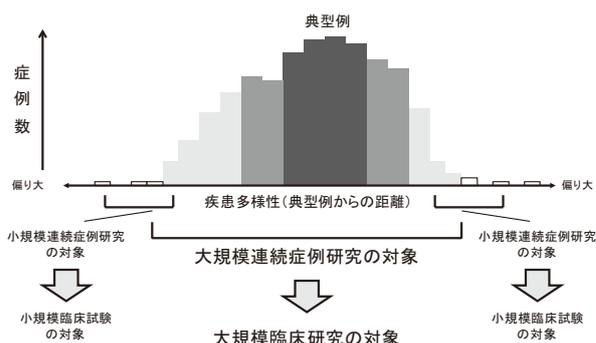


図1 連続症例研究と臨床試験の規模と対象症例

私が国立がんセンター東病院のレジデントとして赴任すると、小細胞肺癌患者の長期生存例という研究テーマが与えられた。前身である国療松戸病院で1977-1991年に診療された小細胞肺癌278例のうち、34例(12.2%)が2年経った時点で癌の再発がない状態 disease-free であった。そのような治療成功例の特徴を抽出するためにカルテを調べてみると34例中28例(82%)が診断時に限局型、すなわち遠隔転移を認めない症例であった。さらに90%以上の患者さんが全身状態良好で化学療法に加えて胸部放射線療法か肺葉切除術が加えられていた。これらは、当時発表されたメタ解析の内容と一致していたので十分納得する結果であったが[2,3]、同じような論文が日本からすでに3報も出ていた[4-6]。そこで症例をまとめた表をよく眺めてみると、13例がその後に再発していることに気がついた。再発後に化学療法を受けた9例中に腫瘍縮小が得られたのはわずかに2例のみ、残りの4例は緩和療法のみであった。治療が効果的であったとは言えないにも拘わらず、生存

筑波大学医学医療系臨床腫瘍学

Ikuo Sekine. From case series studies to clinical trials.

Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki 305-8575.

Phone: 029-853-3014. Fax: 029-853-6387. E-mail: isekine@md.tsukuba.ac.jp

Received April 27, 2017.

期間中央値は7.4ヶ月もあった。小細胞肺癌の再発形式は2次化学療法に対する感受性によって2つに分けられるが、それは再発の時期が治療後3ヶ月以内かそれ以降かが決め手になっている。今回の検討から、それに加えて晩期再発という第3の形式があって、元々癌細胞の増殖速度が遅い集団であるために化学療法の感受性に関わりなく予後が良好な傾向にあることが示唆された[7]。特徴的な症例をまとめた小規模連続症例研究は、系統的に多くのカルテを読み、希な病態をまとめて経験できるので疾患概念を確立するのに大いに役立つ。さらに症例をじっと眺めていると小さいけれども新しい発見があって、楽しい経験となる。

小規模連続症例研究は「研究」であるので、当然のことながら研究計画書を作らなければならない。別に決まった書式があるわけではないが、簡単ではあっても臨床試験に準じた構成にするのがよい(図2)。ここに挙げた例では、目的を「胸腺癌に対するプラチナ製剤と第3世代抗癌剤の2剤併用化学療法の効果を後方視的retrospectiveに観察すること」とした。臨床試験の選択基準selection criteriaは、目的に沿った結果を導き

出すことができ、治療法の有効性が示された場合にはその治療を適用することが妥当とみなせる(外的妥当性)対象集団を定義する適格基準eligibility criteriaと、その研究に参加する患者の安全性・倫理性を担保し、有効性・安全性の評価にバイアスを及ぼすと判断される患者を除外する(内的妥当性)ための除外規準exclusion criteriaに分けられるが[8-10]、後方視的研究では後者は必要ない。方法には診療情報の匿名化と保管場所、収集される診療情報の項目、解析方法などをできるだけ具体的に記載する。倫理事項の要諦は、一般の臨床研究と同様にインフォームド・コンセントと施設倫理委員会による審査である。どのような内容が必要かは時代が下ればどんどん変わるので、その時々々の臨床研究に関わる倫理指針や法規を参照し、施設倫理委員会と相談しながら記載していくのがいいと思う。この研究計画書に従って、2000年から2009年の間に治療された16例の胸腺癌患者についてカルボプラチン+パクリタキセル療法の効果が評価された。病理診断は扁平上皮癌75%、低分化癌13%であった。病期IVbが56%を占めている患者集団で奏効率(95%信頼区間)37.5(15.2-64.6)%,無増悪生存期間中央値8.6(1.8-15.3)ヶ月、全生存期間中央値49.4(30.1-68.8)ヶ月、および2年生存率73%であった[11]。

| 胸腺癌に対する化学療法の連続症例研究        |   |
|---------------------------|---|
| 研究計画書                     |   |
| 目次                        |   |
| 0. 概要 .....               | 3 |
| 0.1. 目的 .....             | 3 |
| 0.2. 対象 .....             | 3 |
| 0.3. 方法 .....             | 3 |
| 0.4. 研究組織と研究の実施予定期間 ..... | 3 |
| 1. 目的 .....               | 4 |
| 2. 背景 .....               | 4 |
| 3. 選択基準 .....             | 5 |
| 3.1. 適格基準 .....           | 5 |
| 4. 方法 .....               | 5 |
| 4.1. 診療情報の匿名化 .....       | 5 |
| 4.2. 収集される診療情報 .....      | 5 |
| 5. 倫理事項 .....             | 5 |
| 5.1. 患者の人権保護 .....        | 5 |
| 5.2. 同意の取得 .....          | 6 |
| 6. 予定症例数と研究実施予定期間 .....   | 6 |
| 7. 研究組織 .....             | 6 |
| 7.1. 研究代表者と事務局 .....      | 6 |
| 7.2. 研究担当医師 .....         | 6 |
| 8. 研究結果の公表 .....          | 7 |
| 9. 文献 .....               | 7 |

図2 連続症例研究のために作成された研究計画書の例

総頁数8頁の小さな計画書であるが、臨床試験の研究計画書に準じて書かれている。

## II. 大規模連続症例研究への発展

初回治療が手術になる患者の割合とか手術を受けた症例の5年生存率などの人口統計学的数値demographicsを得るには、偏り無く各施設を網羅し十分な症例数を確保できる全国規模の連続症例研究が必要で、地域がん登録が十分に機能していない現状では最も信頼の置けるデータ源と言える。小規模連続症例研究では解析中のちょっとした気づきが新しい発見に繋がるが、大規模連続症例研究では教科書に記載されている記述疫学descriptive statisticsのデータを時代に合わせて更新updateし、診療の改善に役立てることが目的であるので、基本的な方策として対象がその疾患全体であることと解析よりも計画に重きが置かれていることが大きく異なる(図1)。まず、地域や規模に偏り無く多くの施設に協力してもらわ

なければならないが、その動機づけが難しい。大規模連続症例研究には学会主導と多施設共同臨床試験グループによる例があるが[12,13]、後者の方が上手く行く印象がある。これは、臨床試験グループの先生方は他にも臨床研究を行っているため、このような研究の手順に慣れていること、意義がよく分かっていること、以前に自分が中心となって研究をしたことがあるので他人の研究への協力を惜しまないことなどが関係していると思われる。彼ら彼女らにとって論文を書くことが一番の報奨incentiveになっているので、論文や学会で発表する著者を決めるルールをあらかじめ設定しておくことが大切である。臨床データを欠損や偏り無く収集するのも非常に難しい。研究の計画時にはあれも解析したいこれも重要だと項目を多目に設定する傾向にあるが、実地診療であまり取られていないデータは欠損値だらけになって使い物にならない。一方、後から項目を新たに追加しようと思っても手間、費用、信頼性の点でまず無理である。

このような研究の計画や解析に実際に参加することは、旅行ガイドを読むのと実際に現地を旅行するのでは違うのと同様、医学の教科書や論文をただ読むのとは大きく異なる。記載されているデータの成り立ちに触れてその偏りの由来や信頼性を体感することは、客観的事実とされている内容の「正しさの程度」を把握し、自分の診療能力を発展させるのに大きな助けとなるであろう。

### Ⅲ. 小規模臨床試験の特徴

連続症例研究を実際に行ってみると、その症例選択や解析に恣意性がある結果を変えてみせることが出来るなど、信頼性に乏しいことが分かる。そこで、臨床試験で前向き prospective に評価して小さなエビデンスを作ることを試みる。何かを作るというのは面白いことであるし、僅かながらも医学的意義がある。

「小規模臨床試験」という枠組みは筆者の提案であるが、表1のような特徴があると考えている。小規模臨床試験は、次に述べる大規模臨床試験では通常無視されている因子を考慮した集団、あるいは過去に試されていない新しい治療法に着

表1 小規模臨床試験の特徴

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 希な病態、疾病を対象とし、症例が少なく大規模臨床試験が困難な場合、あるいは新しい治療法を試すために行う。</li> <li>2. 他の癌腫・病態に於いて、すでに方法・安全性が確立した治療法を用いる。</li> <li>3. 同様の治療がすでに実地診療で行われていることもある。従って、試験のアイデアは実地診療の中にある。</li> <li>4. 効果を探索的に評価する第Ⅱ相試験の形式をとることが多い。</li> <li>5. 症例適格規準、抗がん剤の投与・減量規準などは、すでに確立している標準的な臨床試験の規準を採用する。</li> <li>6. 使用する抗がん剤の保険適応がない場合でも、55年通知の対象として保険償還されることが多い。</li> </ol> |
|--|

目している。インパクトファクターの高い医学雑誌には採択されず、ゴミのような臨床試験だと揶揄されることも多いが、大切なのはその「結果」としての論文ではなく、実地診療で見つけた疑問を研究にしていくという探究心 research mind を養うことと臨床試験の方法論を学ぶという「過程」である。研究は多段階を経て完成する。新しい研究のアイデアは誰でも思いつくわけではないが、最も難しいのは、そのアイデアの面白みを周りの人たちに伝えて協力を得る第2段階である。そのために作成するのがコンセプトシートで、分かりやすいように研究のシェーマ、目的、背景、患者選択基準、治療法、エンドポイントと研究デザインなどを手際よくまとめる必要がある[14]。ここが勝負所なので、背景は手を抜かずにきちんと書くが、それがそのまま研究計画書 protocol や論文の背景になるので労力は決して無駄にはならない。研究について廻りの人たちの賛同を得たら、施設の症例集積能力などの実行可能性や研究デザインについても討論しておく。必要症例数 sample size を単施設で集められない場合には他施設との共同研究を検討する。これらの検討が上手く行けば、研究計画書を書くのは比較的容易である。最近では研究計画書のひな形を用意してある施設もあるので、それに従って必要事項を埋めていけばよい。

小規模臨床試験の例として、西日本臨床腫瘍グループ West Japan Oncology Group (WJOG) 21

施設で行われた進行胸腺癌に対するカルボプラチン+パクリタキセルの第Ⅱ相試験を挙げてみる。主要評価項目は奏効率で、期待奏効率40%、無効奏効率20%、有意水準0.1、統計学的パワー0.85と仮定し2段階法を用いて必要症例数40例が設定された。病理診断は3人の病理医による独立した評価委員会で確認され、診断にコンセンサスが得られない症例については、thymic cancer, not otherwise specified (NOS)とされた。2年半で39例が登録され、そのうち病期IVbが67%を占めていた。最終病理診断は、扁平上皮癌23%、低分化癌23%、NOS 36%で、1例(2.6%)は他癌腫の転移であると判断された。抗腫瘍効果(95%信頼区間)は、奏効率36(21-53)%、無増悪生存期間中央値7.5(6.2-12.3)ヶ月、全生存期間中央値は未到達で2年生存率71%であった。先に述べた単施設の小規模連続症例研究と比べると成績が似ているように見えるが、病理診断が中央判定で確認されていること、この治療が有効であると判断する基準を前もって決めてあること、有害事象がきちんと評価されていることなど、研究結果や解釈の信頼性は遙かに高い[15]。この論文を読んでみると先の小規模連続症例研究が引用されているので、この臨床試験を計画した時に参考にされたことが分かる。連続症例研究の医学における役割はそこにあるわけで、それ自体がエビデンスであるわけではない。

#### IV. そして大規模臨床試験へ

小規模臨床試験である第Ⅱ相試験で良好な成績が得られたら、次は第Ⅲ相試験に進む。これは大げさに言えばコペルニクスの転回Kopernikanische Wendungであって、エビデンスを使う側から作る側へと立場が180度変わることを意味する。このような大規模臨床試験を行うには、日本臨床試験グループJapan Clinical Oncology Group (JCOG)のようなしっかりとした臨床試験グループで新しい臨床試験の提案をする必要がある。JCOGの班会議は全国レベルの癌治療専門家が集まる非公開の会議で、社交辞令に終始しがちな学会とは異なりいつも白熱した議論がされている(表2)。

表2 第Ⅲ相試験を計画する時に話し合われる内容

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 標準治療群として何が適切か           <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 実地診療で多く使われている治療</li> <li>・ 実地診療における高齢者や他疾患の合併など特殊な場合の取り扱い</li> <li>・ 過去の臨床試験結果とそれに影響を与えた研究デザイン</li> <li>・ 標準治療の問題点と限界</li> </ul> </li> <li>2. 試験治療群として何が適切か           <ul style="list-style-type: none"> <li>・ アイデアの由来と生物学的考察</li> <li>・ 類似・関連した治療の臨床試験のデザイン、結果と解釈</li> <li>・ 予想される効果(利点)、毒性(欠点)と実行容易性</li> <li>・ 探索的臨床試験の進捗状況、結果と解釈</li> <li>・ 研究デザイン: 無限の症例数が集まったら狙い通りの結果が得られるか</li> <li>・ 必要症例数と症例集積能力: 他臨床試験グループと共同する必要はないか</li> <li>・ 狙い通りの結果が得られた時に、実地臨床で広く使われる治療となるか</li> <li>・ 狙い通りの結果が得られなかった時に、次へのステップとなる解釈が出来るか</li> </ul> </li> <li>3. 全く別のアイデアはないか           <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 対象疾患における臨床試験の進捗状況</li> <li>・ 新規抗がん剤の開発状況</li> </ul> </li> </ol> |
|---|

一つの例として、EGFR変異陽性進行肺癌に対してゲフィチニブ投与中にシスプラチン+ドセタキセル療法を挿入する治療法を取り上げてみる。ゲフィチニブによって肺癌細胞の大部分にアポトーシスが誘導されてもそのうち耐性細胞が出てきて最終的には制御不能になる。そこで、ゲフィチニブによって癌が叩かれている時に化学療法によって残っている耐性細胞を完全に叩いてしまおう、というのがこの治療法のアイデアである。国立がんセンター中央病院単施設で行われた第Ⅱ相試験では5年の時点で無増悪生存割合22%、全生存割合36.5%と、極めて期待の持てる結果が得られた[16]。そこで、この治療とゲフィチニブ単独療法を比較する第Ⅲ相試験がJCOG班会議で提案された(図3A)。まず、標準治療群としてゲフィチニブでいいかが討論された。その当時、対象が多少異なるけれどもゲフィチニブ対エルロチニブの比較試験が進行中で、その結果を待つべきという意見があった。またアファチニブも使用可能であったが、ゲフィチニブやエルロチニブとの比較試験は無かった。日本で最も使用経験が豊富なのはゲフィチニブであったが、欧米の標準治療はエ

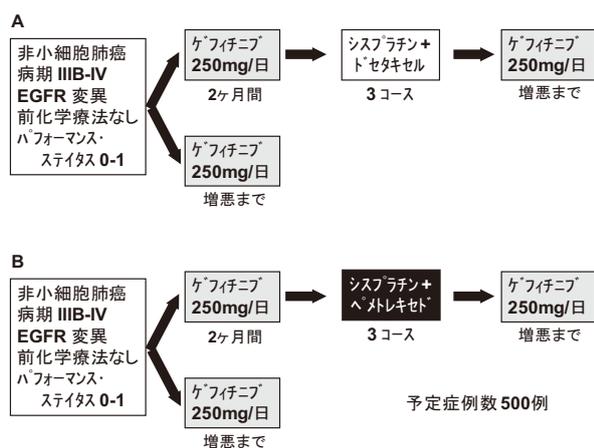


図3 JCOG班会議で討論された第Ⅲ相試験提案時 (A) と決定された (B) 研究デザイン。

ルロチニブであった。各研究者の好みも様々であったが、最終的にはゲフィチニブを標準治療群とすることでコンセンサスを得た。試験治療群で挿入される化学療法については、第Ⅱ相試験が計画されたときはシスプラチン+ドセタキセル療法が標準治療であったのでそれが採用されたが、その後シスプラチン+ペメトレキセド療法が保険診療として使えるようになり、骨髄毒性が軽度である印象もあって、現在ではシスプラチン+ペメトレキセド療法がシスプラチン+ドセタキセル療法よりも実地診療でより多く使われているという指摘があった。この2つの化学療法の比較試験は無い。もしもシスプラチン+ドセタキセル療法を採用して良好な結果が得られた時、実地診療でこの治療法が使われるであろうか？もしもシスプラチン+ペメトレキセド療法を採用する場合には、再度第Ⅱ相試験から始めるべきであろうか？それとも、先の第Ⅱ相試験はシスプラチン+ドセタキセル療法ではなく、化学療法を挿入することの意義を問うていたので、シスプラチンを含んだ化学療法であれば代替可能と考えるべきであろうか？さらに、全く別のコンセプトとしてエルロチニブ+ペバシズマブ療法があるが、比較第2相試験で有望な無再発生存期間が得られていたので[17]、この治療法も採用して3群比較試験とするべきであろうか？その場合、必要症例数はどのくらいであろうか？JCOGだけで完遂できるだろうか、それとも他の臨床試験グループと共同研究にするべきであろうか？

討論は半年以上かけて数回行われ、最終的に図3Bの研究デザインでJCOGとWJOGの共同試験とすることに落ち着いた。

### V. 臨床試験の教育効果

根拠に基づく医療evidence based medicineというのは、第Ⅲ相試験の結果を重視して個々の患者に合わせて治療方針を決めていくことであるが、根拠となった臨床試験と同じように実地診療を行って初めてその根拠を再現できる。すなわち、実地診療で行う治療の適応規準、治療内容、評価方法、治療開始・修正規準などを、出来るだけ臨床試験の方法に準拠する必要がある。見方を変えれば、臨床試験は実地診療の手本となっているわけで、教育効果があるということである。例えば、一般に化学療法の臨床試験に見られる適格規準にはパフォーマンス・ステータス performance status (PS) 0-2という項目がある。従って、PS 3-4の患者さんには化学療法の適応はなく、緩和療法が勧められる。化学療法開始規準は白血球数3,000/ $\mu$ L以上または好中球数1,500/ $\mu$ L以上なので、それ以下の場合には原則として治療を延期する。もちろん実地診療に於いてはこのような規準に当てはまらなくても化学療法を行うことがあるが、それはあくまで例外なのだと強く認識する必要がある。

実地診療を行っている時に感じた疑問を追求していくと連続症例研究を経て臨床試験に発展し、その結果が新たなエビデンスとなる。臨床試験で採用されている治療の適応や方法は実地診療のお手本となり、実地診療のレベルを上げることに繋がる。実地診療と臨床試験は、糾う縄のごとくお互いに密接に関係しながら医師の診療力向上と医療の進歩に寄与している。

### 文 献

- 1) 関根郁夫. 医学教育における症例報告の意義. 千葉医学雑誌 2017; 93: 31-3.
- 2) Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med 1992; 327: 1618-24.
- 3) Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation

- improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890-5.
- 4) Oshita F, Tamura T, Kojima A, et al. Late toxicities and complications in three-year survivors of small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 427-30.
  - 5) Masuda N, Fukuoka M, Takada M, et al. Redevelopment of small-cell lung cancer nine years after the start of therapy. A case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 322-7.
  - 6) Ohnoshi T, Hiraki S, Fujii M, et al. Mortality and morbidity in two-year disease-free survivors of small cell lung cancer after treatment with combination chemotherapy with or without irradiation. *Acta Med Okayama* 1993; 47: 209-14.
  - 7) Sekine I, Nishiwaki Y, Kakinuma R, et al. Late recurrence of small-cell lung cancer: treatment and outcome. *Oncology* 1996; 53: 318-21.
  - 8) 福田治彦. プロトコルの作成と審査 (後編). *The MEDICAL Oncologists* 2008; 4: 21-8.
  - 9) 中村健一, 福田治彦. 臨床試験プロトコルの書き方 3. *腫瘍内科* 2009; 3: 357-64.
  - 10) Piantadosi S. *Clinical Trials A Methodological Perspective* 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. 2005: 314-6.
  - 11) Furugen M, Sekine I, Tsuta K, et al. Combination chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced thymic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 1013-6.
  - 12) Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H, et al. Japanese lung cancer registry study of 11,663 surgical cases in 2004: demographic and prognosis changes over decade. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1229-35.
  - 13) Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2549-56.
  - 14) 福田治彦. コンセプトの作成と審査. *The MEDICAL Oncologists* 2007; 3: 25-32.
  - 15) Hirai F, Yamanaka T, Taguchi K, et al. A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma: WJOG4207L. *Ann Oncol* 2015; 26: 363-8.
  - 16) Kanda S, Horinouchi H, Fujiwara Y, et al. Cytotoxic chemotherapy may overcome the development of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) therapy. *Lung Cancer* 2015; 89: 287-93.
  - 17) Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1236-44.
-