

主論文の要旨

**Postoperative DAV-IFN- β therapy
does not improve survival rates of
stage II and stage III melanoma patients significantly**

〔 術後補助療法の DAV-IFN- β は悪性黒色腫 stage II と
stage III の患者の生命予後を有意には改善しない 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
運動・形態外科学講座 皮膚病態学分野

(指導：秋山 真志 教授)

松本 高明

【緒言】

DAV- interferon (IFN)- β 療法は dacarbazine (DTIC)、nimustine (ACNU)、vincristine (VCR)に IFN- β の局所皮下注射を加えた多剤併用化学療法であり、日本においては悪性黒色腫の術後補助療法として広く用いられている。しかし DAV-IFN- β 療法の有効性が無作為化比較試験で確認されたことはなく、その効果が十分に証明されたとは言い難い。本研究では当施設における DAV-IFN- β 療法の術後皮膚悪性黒色腫に対する生命予後改善への寄与を評価した。治療選択に関わる偏向を補正するため、propensity score を用いた。

【対象及び方法】

1998年1月から2009年12月までに名古屋大学医学部附属病院を受診した皮膚悪性黒色腫の患者で、StageII と StageIII の患者を対象とした。

DAV-IFN- β 療法の手順を Fig.1 に示す。この投与方法を1コースとして、原則として4週毎に StageII には3回、StageIII には5回施行している。全ての患者は少なくとも6ヶ月毎に診察、採血、CTもしくはPET/CTで術後経過観察されている。

年齢、性別、初診年月日、原発巣の部位、腫瘍の厚さ、潰瘍の有無、センチネルリンパ節生検もしくは郭清術の有無、重篤な合併症の有無、術後活動指標の記録を当施設の診察記録から収集した。

全ての解析で、DAV-IFN- β 療法群と未施行群で患者を分類した。

本研究の第一のエンドポイントは病因死であり、もうひとつのエンドポイントは再発・転移の出現である。追跡期間は初診日から2011年12月までの直近の受診日もしくは死亡日である。

連続変数は平均値と標準偏差を表示して、Student's *t*-test で比較した。名義的、順序的な変数はその数とパーセンテージを表示して Chi-squared test で比較した。統計処理にあたり、DAV-IFN- β 療法を選択するか否かに関する交絡因子の差異を軽減するために propensity score を用いた。ここでの propensity score とは治療前の患者の背景因子に基づいた、DAV-IFN- β 療法が選択され得る尺度である。各患者の propensity score は、DAV-IFN- β 療法を受ける確率としてロジスティック解析により算出した。患者を propensity score 四分位でグループ分けした。

DAV-IFN- β 療法と治療結果の関係を以下の3つの方法 - (i) propensity score を用いない単純比較、(ii) propensity score 四分位でグループ分けした階層解析、(iii) propensity score によるマッチング解析 - で評価した。マッチング解析ではペアの数は DAV-IFN- β 療法群か未施行群どちらかの、患者数が少ない方の数に一致する。数の多い群からは、少ない群の数に合わせて無作為に患者を選択した。

生存率の計算には Kaplan-Meier 法を用い、その有意差検定には log-rank test を使用した。

全ての統計処理は SPSS を使用し、有意水準は5%とした。

【結果】

82名のStageII患者と60名のStageIII患者が対象として該当した。StageIIでは44名(53.7%)、StageIIIでも44名(73.3%)の患者がDAV-IFN- β 療法を受けた。平均治療回数(±標準偏差)はStageIIで3.25(±1.26)コース、StageIIIで3.84(±1.48)コースで、全患者の平均経過観察期間は58.4(±38.9)ヶ月であった。患者の基礎データをTable.1に示す。

マッチング前の単純比較では、StageIIの平均(±標準誤差)無病5年生存率はDAV-IFN- β 療法群で30.0±21.6%、未施行群で58.4±9.2%(ハザード比(HR)0.87; 95%信頼区間(CI)0.42-1.81; P=0.71)(Fig. 2a、Table 2)であり、疾患特異的5年生存率はDAV-IFN- β 療法群で71.1±8.6%、未施行群で74.5±8.9%(HR 0.72; 95% CI 0.26-1.99; P=0.53)(Fig. 2b、Table 2)であった。同様にStageIIIの無病5年生存率はDAV-IFN- β 療法群で37.8±8.3%、未施行群で29.2±11.8%(HR 0.52; 95% CI 0.25-1.06; P=0.070)(Fig. 2c、Table 2)であり、疾患特異的5年生存率はDAV-IFN- β 療法群で49.3±9.5%、未施行群で32.8±12.7%(HR 0.47; 95% CI 0.21-1.01; P=0.053)(Fig. 2d、Table 2)であった。無病生存率はどちらの病期でも明らかな有意差を認めなかったが、疾患特異的5年生存率はStageIIIでDAV-IFN- β 療法群が有意に近く高かった。propensity score四分位でグループ分けした階層解析では、どちらの病期にも両群間に明らかな有意差を認めなかった。

Propensity scoreによりStageIIで17組、StageIIIで9組のマッチングが成立した(Table 3)。マッチング後の平均無病5年生存率はStageIIで、DAV-IFN- β 療法群は39.9±13.7%、未施行群は73.1±11.7%(HR 2.06; 95% CI 0.63-6.69; P=0.23)(Fig. 3a、Table 2)であり、疾患特異的5年生存率はDAV-IFN- β 療法群で66.2±20.0%、未施行群で86.2±9.1%(HR 1.09; 95% CI 0.17-6.82; P=0.93)(Fig. 3b、Table 2)であった。同様にマッチング後のStageIIIでは、無病5年生存率はDAV-IFN- β 療法群で29.6±16.4%、未施行群で33.3±15.7%(HR 0.69; 95% CI 0.22-2.17; P=0.53)(Fig. 3c、Table 2)、疾患特異的5年生存率はDAV-IFN- β 療法群で55.6±16.6%、未施行群で44.4±16.6%(HR 0.67; 95% CI 0.18-2.50; P=0.55)(Fig 3d、Table 2)であった。

【考察】

本研究で我々は、術後補助療法としてDAV-IFN- β 療法がStageII、StageIIIの悪性黒色腫患者の生命予後改善に与える効果を評価することを目的としたが、マッチング後の解析ではDAV-IFN- β 療法群と未施行群の間に明らかな有意差を認めることはできなかった。

Propensity scoreを用いる解析は無作為化比較試験に類似する環境を与えてくれるが、そこから導き出される結果は、本質的に症例数や変数の精度に制限される。この点に関しては、本研究でのマッチング数は少数であるため頑強な結論とすることはできず、両群間に存在する偏向を十分に軽減するだけの均等な症例数の分布を形成できたともいえない。さらに、ここでは取り上げていない未知の変数が結果に影響を与え

る可能性もある。

【結論】

Propensity score によるマッチング解析は治療選択に関わる偏向を軽減し、治療効果を評価する手掛かりを与えた。DAV-IFN- β 療法は皮膚悪性黒色腫 StageII と StageIII の患者の無病生存率および疾患特異的生存率に明らかな改善はもたらさなかった。術後補助療法としての DAV-IFN- β 療法の有効性をより詳細に評価するには今後無作為化比較試験を行う必要がある。