

## EBM でみる予後を予測する検査

寺澤 晃彦

放射線画像検査は、病気を診断・治療するためにはなくてはならないものであることは誰も疑いません。昨年までのシリーズでは、病気を診断するために行う検査を中心に、検査研究についてのおおまかな基本<sup>1</sup>、対象者の参加方法<sup>2</sup>、研究結果のいろいろな解釈方法<sup>3</sup>を見てきました。今回はガラッと検査の目的が変わり、「予後予測」というテーマに簡単に触れてみたいと思います。

検査は「今、病気があるかないか」を調べる（＝診断目的の）ためだけに行うわけではありません。「今は健康だが、この先に脳梗塞が起きそうか」「心臓病になったが、この先あとどれぐらい元気でいられそうか」「がんになってしまったが、最近開発された●●という新薬は自分の腫瘍には効くのか」…など将来におこる結果を予測する目的に検査を受けることもあります。このような目的で行う検査が、どれぐらい結果をうまく予測できそうかを調べる研究を予後予測（目的の検査）研究と呼んでいます。最近では検査結果によって将来の予後を予測する臨床研究の大切さが認識され、研究の実施方法の問題点とその改善方法について積極的な活動がPROGRESSというヨーロッパの研究グループを中心に進められています<sup>4</sup>。予後予測にもいろいろありますが、次にご紹介する3つが「予後を予測する目的」の検査が行われる典型例です。

例えば、がんの広がり具合（一部にとどまっているか、あるいは体のいろいろな部位に広がっているか）をコンピューター断層撮影（CT）などで調べたり、がん細胞を直接顕微鏡で調べて（病理検査と呼ばれます）悪性段階などを見極めることが行われます。これらの検査結果は、一般に将来の病気の治りにくさ（あるいは治りやすさ）と関係があるといわれており、将来の結果（予後）を予測する検査結果（＝予後予測因子）となります<sup>5</sup>。

1つの検査結果だけでは将来の結果をはっきり区分けできないこともあります。このような場合には、例えば上のがんの例では病気の広がりだけでなく、

その他にもたくさんの検査結果を追加して組み合わせ、結果を予測することがあります。例えば、悪性段階、年齢、がんがある場所の数、腫瘍マーカー検査の検査結果値…と複数の検査の結果を追加して組み合わせにした数式モデルとしてまとめます<sup>6</sup>。このようにすると、ようやく将来の結果をうまく区別して予測できるようになるというものです。

ある白血病では特定の遺伝子変異が見つかり、その原因を標的に開発された新しい薬がよく効くものがあります。他の例では、乳がんや大腸がんで同じような遺伝子変異と特効薬の組み合わせがあります。このタイプの検査は特効薬の治療を行うのに行わないのでは全く将来の治療結果が変わってしまうため、治療方針を劇的に変えてしまうきっかけとなります。このような治療方針にとってカギとなる検査を含んだ戦略的アプローチは「層別化医療」などとも呼ばれます<sup>7</sup>。

予後を予測する検査は、新たな治療を開始する前のまっさらな状況で検査を行うのが通常です。しかし、治療を始めてから途中で効果の程を検査し、その効き具合から将来の治療結果を予測することもあります。このような結果は次の治療方針の変更につながる場合があります。例えば効果が良いのでそのままの方針で治療継続する。あるいは効果が良いので治療を終了にする。あるいは効果が良いので治療を軽めに変更して副作用を少なくする。逆に効果が思わしくないで治療強度を上げて徹底的に治療をやる。あるいは効果が思わしくないで別の方法に切り替える・・・などなど。このように、効果判定が現在の治療を変えてしまう結果につながることから、「効果に応じた治療方針選択」のための検査、などとも呼ばれます<sup>7</sup>。もうかなり前に行った研究になりますが、悪性リンパ腫のフルデオキシグルコース（18F-FDG）陽電子放出断層撮影（PET）またはPET/CT検査がこの目的で治療結果をうまく予想できそうな検査であることを示したメタ・アナリシスを報告してきました<sup>8-10</sup>。PET検査で腫瘍部位への18F-FDGの集積が順調に低下していると治療がうまくいっており、最終的な治療結果も良かったというものです。

シリーズの第1回目でエビデンスマップという方法で「研究目的」と「証拠のレベル」の2方向から検査に基づくEBMを考えていく方法をご紹介します<sup>1</sup>。悪性リンパ腫について行う18F-FDG-PET/CTの「効果に応じた治療方針選択」目的のメタ・アナリシスでは、「将来の予測がどれほど正しくできそう

か」という予後を予測している段階です。診断目的で行う検査に置き換えていうなら、「検査精度（＝病気があるかないかをどれほど正しく評価できるか）」に相当しますので、レベル2程度までが評価されたに過ぎません。

EBMの枠組みでは、検査結果に基づいて実際に治療変更が行われ（レベル4）、新しい治療に変わったことにより、病気で苦しむ患者さんにとって重要な結果が従来の治療方針と比較して改善される（レベル5）ことまで実証されることが期待されます。さらに厳格なEBMの枠組みでは、その結果の改善が社会全体にとっても貢献できること（レベル6）の実証を必要とする場合もあります。PROGRESSグループも検査の目的を「予後予測」に置き換え、同様の枠組みを提唱しています<sup>4</sup>。このような考えで評価すると、悪性リンパ腫の「効果に応じた治療方針選択」目的の18F-FDG-PET/CTは、まだレベル5を評価する研究の結果がようやく出始めたばかりで、さらなる評価が待たれるというところ<sup>11</sup>です。

ところで、前回のお話<sup>3</sup>では、総合内科診断学の難題である古典的不明熱の「診断困難例」にも18F-FDG-PET/CTが役に立つ可能性をメタ・アナリシスでご紹介しました。このメタ・アナリシスの結果では、18F-FDG-PET/CTを行うと、18F-FDGの集積によって診断に結び付く「よい手がかり」を教えてくれる研究結果がたくさん出てきています<sup>12</sup>。最近行ったこのメタ・アナリシスの追加解析では、18F-FDG-PET/CTを実施しても診断に結び付く「よい手がかり」がない場合は、生命を脅かすような重篤な病気が熱の原因として隠れている可能性が低いのではないか、という結果が得られました<sup>13</sup>。この追加解析は先のメタ・アナリシスで評価した一次研究の研究者との共同研究で、未発表データも含む8件の観察研究の新しいメタ・アナリシスです。結果では、18F-FDG-PET/CTが陰性であれば5割程度の確率で発熱が自然軽快することが期待でき、陽性であった場合と比べて陰性の患者さんは統計学的に有意に（5倍程度）予後良好である可能性があります。古典的不明熱の「診断困難例」では、例えば体に負担がかかる生検による病理検査を積極的にすすめたり、診断がつかないままステロイド剤などの免疫抑制治療を診断目的も兼ねて導入することもあります。また、患者さんの病状が安定している場合には診療を無理に進めず、慎重に経過を観察することをすすめる専門家の意見もあります。このような方針決定に十分なエビデンスがない領域で、実際の患者さんの診療方針決定に役立つ「予後予測」が18F-FDG-PET/CTによってできる可能性が示

唆されています。

#### 参考文献

1. 二橋尚志、寺澤晃彦。健康文。2015年12月（50号）。放射線科学。グリオーマPET。
2. 寺澤晃彦、二橋尚志。健康文。2016年12月（51号）。放射線科学。EBMでみる鑑別診断に使う検査の臨床研究(1)：対象者の参加方法
3. 二橋尚志、寺澤晃彦。健康文。2016年12月（51号）。放射線科学。EBMでみる鑑別診断に使う検査の臨床研究(2)：結果のいろいろな評価方法
4. Hemingway H, Croft P, Perel PA, Hayden JA, Abrams K, Timmis AD, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1 : A framework for researching clinical outcomes. *BMJ* 2013 ; 346 : e5595
5. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KGM, Abrams K, Kyzas PA, et al. (2013) Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2 : Prognostic Factor Research. *PLoS Med* 10(2) : e1001380. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001380>
6. Steyerberg EW, Moons KGM, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. (2013) Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3 : Prognostic Model Research. *PLoS Med* 10 (2) : e1001381. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001381>
7. Hingorani AD, Windt DA, Riley RD, Abrams K, Moons KG, et al. (2013) Prognosis research strategy (PROGRESS) 4 : stratified medicine research. *BMJ* 346 : e5793.
8. Terasawa T, Nihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma : a systematic review. *J Nucl Med*. 2008 Jan ; 49(1) : 13-21.
9. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, Nihashi T, Nagai H. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma : a systematic review. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10 ; 27(11) : 1906-14.
10. Terasawa T, Dahabreh IJ, Nihashi T. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response assessment before high-dose chemotherapy for lymphoma : a systematic review and meta-analysis.

- Oncologist. 2010 ; 15(7) : 750-9.
11. Meignan M, Cottreau AS, Deau B, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas O. Interim PET in Hodgkin Lymphoma : Is It So Useless? J Nucl Med. 2017 Jul ; 58(7) : 1180.
  12. Takeuchi M, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin : Meta-Analysis. J Nucl Med. 2016 Dec ; 57(12) : 1913-1919.
  13. Takeuchi M, Gafter-Gvili A, Garcia-Gomez FJ, Andres A, Blockmans D, Terasawa T. Prediction of spontaneous remission by 18F-FDG PET or PET/CT in classic fever of unknown origin : a meta-analysis. Society of General Internal Medicine Annual Meeting 2017. April 19-22, 2017. Washington Hilton. Wasington D. C., USA

(藤田保健衛生大学救急総合内科学講座)