

有名論文から統計の基礎を学ぶ

序文

今回題材にした論文について

Teppei Sugaya

管家 鉄平

華岡青洲記念心臓血管クリニック

今回の特集では、冠動脈インターベンションを専門とする読者が統計学的基本知識を整理することによって、日々発信される学術論文の結果を正しく解釈できるようになり、そして自らも質の高い臨床研究を行い、一流雑誌にアクセプトされるような論文を作成できるようになるきっかけの一つとなればと思い、企画した。

初学者が統計学を勉強しようといきなり統計学の専門書を開いても、数々の馴染みのない難解な用語や数式などが立ちまはかり、理解不能のまま挫折してしまい、かえって統計学に対する苦手意識を持ってしまうことになりかねない。大学院在籍中の著者に統計学を教えてくださいとお願いした北海道大学の伊藤陽一先生は、「統計学を理解したければ、その曝露量を増やすべきである」と常々おっしゃっていた。そこで今回、統計学に対して苦手意識を持つ前に、まずは関心のある近付きやすいところから勉強することによって、徐々に統計学に対する曝露量を増やしていくのも一つの方法だろうと考えた。

本特集では、われわれにとって身近である冠動脈インターベンション領域の有名雑誌に掲載された論文を題材とし、その中の最近よく使われる統計手法の基本的知識を、現在第一線でご活躍されている統計専門の諸先生に解説していただいた。本稿では、今回題材にした論文を簡単に紹介させていただく。

【本特集 2-1】

Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

(Giustino G, et al: J Am Coll Cardiol. 2015; 65: 1298-1310)

この論文は、最近の臨床の場で最も大きな話題の一つである、薬剤溶出性ステント (drug eluting stent : DES) 留置後の抗血小板薬の2剤投与治療 (dual antiplatelet therapy : DAPT) の至適期間についてのメタアナリシスである。従来はDES留置後のDAPT期間は最低でも1年間以上、もしくは半永久的に続けなければならないとされていたが、近年ステントの性能が改善されることによって、より短期間のDAPTでもステント血栓症を回避することができ、それによってDAPTによる出血性イベントの発生を減らせることが期待されている。

過去の独立した複数の臨床研究の中から質の高い研究を収集・統合し、統計解析を行うことで、バイアスや偶然の影響を最小限にすることが、メタアナリシスという統計手法であり、最もエビデンスレベルの高いものとされている。今回のメタアナリシスでは、第1世代と第2世代のDESが用いられた臨床研究が集められ、その結果、短期DAPT群は長期DAPT群よりも出血イベントは少なくなるが、ステント血栓症の発生率は高くなっていることが示されている。また、ステントの世代間で解析すると、短期DAPTと長期DAPTでのステント血栓症の

発生率の差は、第2世代 DES のほうが第1世代 DES に比べて有意に小さくなっている。しかし、結果を正しく理解するためには、結果だけを見るのではなく、研究間の異質性やバイアスの問題を厳密に評価することが重要である。

【本特集 2-2】

Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease.

(Boden WE, et al: N Engl J Med. 2007; 356: 1503-1516.)

言わずと知れた、COURAGE トライアルである。カテーテル治療が全盛期を迎えた時期に大々的に発表された研究で、安定狭心症に対するカテーテル治療は至適な薬物療法単独よりも優れているとは言えないという、非常にインパクトの強い結果であった。このトライアルが発表されてから、米国の PCI の症例数が激減したと言われている。ベアメタルステント (BMS) 時代の研究であり、DES が使用された症例はごくわずかであったが、安定した狭心症症例に対しては、嚴重な血圧・脂質・糖質管理を行うだけでカテーテル治療を施行しても、しなくても、将来的な死亡や非致死的心筋梗塞の発生率は変わらないという結果は、今の DES 時代にも十分通じることである。試験の登録期間は 1999~2004 年の間で、フォローアップ期間は 2.5~7.0 年 (中央値 4.6 年) の試験である。誰もが知っているこの論文から生存解析の基礎を学ぶきっかけができればと思い、今回これを題材に選択した。

【本特集 2-3, 2-4】

Diagnosis of Ischemia-Causing Coronary Stenosis by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed From Coronary Computed Tomographic Angiograms: result from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (diagnosis of ischemia-causing stenosis obtained via noninvasive fractional flow reserve) study.

(Koo BK, et al: J Am Coll Cardiol. 2011; 58: 1989-1997.)

現在わが国における冠動脈狭窄の器質的評価の第一選択は、もはや冠動脈造影検査 (CAG) ではなく、より低

侵襲である冠動脈 CT 検査がそれにとって代わって利用されている。現在われわれに求められているのは、患者にとってできるだけ低侵襲であることで、それは虚血評価においても同様である。冠動脈病変ベースで虚血を評価する方法の現在のゴールドスタンダードは FFR (冠血流予備量比) である。FFR を測定するためには、カテーテルを心臓まで挿入し、プレッシャーワイヤーを冠動脈末梢まで進める必要があり、さらに薬物負荷を最大限まで行うことが必須である。それが、カテーテルを入れなくても、薬物負荷を行わなくても、通常どおり冠動脈 CT を撮像するだけで FFR を測定できるという FFR_{CT} の期待度は高い。

FFR_{CT} の診断精度を評価した論文の一つである DISCOVER-FLOW という試験では、2 mm 以上の冠動脈にて狭窄が確認された 103 人の 159 血管が対象となっており、冠動脈 CT での狭窄度 (50% 以上) と FFR_{CT} の値 (0.80 以下) が従来の侵襲的な FFR の値 (0.80 以下) と比較検討されている。臨床的に興味深いこの論文を通じて、2 群間の比較の基礎を学ぶことができたと考えた。

CT での狭窄度と FFR_{CT} の値は、感度 (91.4% vs. 87.9%) と陰性的中率 (88.9% vs. 92.2%) は両方とも高かったが、特異度 (39.6% vs. 82.2%) と陽性的中率 (46.5% vs. 73.9%) は有意に FFR_{CT} が高かった。ROC 曲線に基づく AUC (area under the curve) の値は、CT での狭窄度では 0.75、FFR_{CT} では 0.90 と、有意に FFR_{CT} の精度が高かった。また、FFR_{CT} の値は侵襲的 FFR と良好な相関関係を示した ($r=0.717$, $p<0.001$)。

【本特集 2-5】

Comparison of Everolimus-Eluting and Sirolimus-Eluting Coronary Stents: 1-year outcomes from the randomized evaluation of sirolimus-eluting versus everolimus-eluting stent trial (RESET).

(Kimura T, et al: Circulation. 2012; 126: 1225-1236.)

新しい治療機器や薬剤の効果を従来のものと比較する際によく使われるのが、非劣性試験である。結果が従来のものと比較して劣らなければ、プラスアルファのメリットがある新しいものとして世間に有用なものと認められる。日本全国の 100 施設 3,197 人が参加したこの RESET という試験は、除外基準を設けない all-comer の

大規模ランダム化の前向き試験で、一世を風靡した第1世代DESであるシロリムス溶出性ステント (SES; Cypher) とエベロリムス溶出性ステント (EES; XIENCE V) の留置12ヵ月後のTLR (target-lesion revascularization) を比較したものである。本雑誌の読者が在籍する施設も多く参加していたことと思われる。自施設が参加した臨床研究の論文は、非常に馴染み深く感じるのではないだろうか。1次エンドポイントである12ヵ月後のTLRは、EES群で65例 (4.3%)、SES群で76例 (5.0%) と、EESのSESに対する非劣性が示された ($p < 0.0001$, 優越性 $p = 0.34$)。非劣性・優越性・同等性の研究はその解析法だけでなく、研究のデザインにも考慮すべき点が多くある。われわれにとって馴染みのある臨床研究で、研究プロトコルがどのようにして立てられているかを学んでほしい。

【本特集 2-6】

Stent Thrombosis with Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis.

(Palmerini T, et al: Lancet. 2012; 379: 1393-1402.)

最後の2つの論文には、最近の臨床研究でよく使われる統計手法が用いられている。いずれも、その原理と注意点をよく知っておかなければ、結果だけに着目してしまい、論文の正しい評価をすることができない。

1つ目は、ネットワークメタアナリシスである。癌領域でも多く行われている方法で、1つの疾患に対し複数の治療法があり、それまでの臨床研究で直接比較がされていなくても、間接的に任意の2つの治療法を比較検討できるというメタアナリシスである。題材となっている本論文は、BMS、第1世代DES、第2世代DESの中の7つのステントにおいて、1年後のdefiniteステント血栓症リスクを1次エンドポイントとしてネットワークメタ解析を行っている。従来はBMSのほうがDESよりもステント血栓症が少ないという認識があったが、本試験では第2世代DESであるEESが、BMSを含む他のどのステントよりも1年後の血栓症が有意に少なかったという結果が示され、非常に驚かされた。今までに直接比較されていない2つのステントが、間接的に評価されたこの結果をどれだけ信頼すべきなのかを、さまざまな注意点

から検討しなければならない。

【本特集 2-7】

Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Multivessel Coronary Disease.

(Bangalore S, et al: N Engl Med. 2015; 372: 1213-1222.)

最後に、多枝冠動脈疾患に対する第2世代DES (EES) と冠動脈バイパス手術 (CABG) との比較をした論文を題材とした。この論文の1次エンドポイントとして全ての死因による死亡率が、2次エンドポイントとして心筋梗塞、脳卒中、再血行再建術の発生率が、それぞれ比較された。

この論文では、群間比較の際に患者背景を揃えるため、傾向スコア (propensity score) を用いている。詳細は田栗先生の解説をご一読いただくとして、患者全てに対し propensity score を計算し、同じ propensity score の患者同士を比較することによって、観察研究の中のデータを擬似的にランダム化ドコントロール試験を行ったかのように解析する。レトロスペクティブな研究にもかかわらず、ランダム化ドコントロール試験に準ずるエビデンスレベルがあると言われているため、近年多く使われている方法である。

本論文では、EESによる治療群とCABGによる治療群とで propensity score が同等であった、それぞれ9,223人の患者が対象となり、平均2.9年の観察期間で上記エンドポイントが評価された。結果は、多枝冠動脈疾患に対するEES治療群はCABG治療群と比較して、全死因死亡率において有意差は見られなかった (3.1% vs. 2.9%, $p = 0.50$)。しかし、心筋梗塞と再血行再建のリスクは有意に高く (1.9% vs. 1.1%, $p < 0.001$, 7.2% vs. 3.1%, $p < 0.001$)、脳卒中のリスクはEESによる治療群のほうが有意に低かった (0.7% vs. 1.0%, $p < 0.001$)。また、サブグループ解析では、EESによる治療群の中で完全血行再建が行われていた患者における心筋梗塞のリスクは、CABG治療群と有意差は見られなかったが、EESにより完全血行再建が行われていない患者では、CABG治療群よりも心筋梗塞のリスクが有意に高かった ($p = 0.02$ for interaction)。

最後に

本特集で題材とした論文は、読者の方々にとって比較的入手しやすいものを選択したつもりである。ぜひ、実際の論文を手元に置きながら各解説を読んで学んでいただければ幸いである。



管家鉄平（すがや てっぺい）

2004年 北海道大学医学部卒業，北海道大学病院

2005年 釧路赤十字病院

2006年 北海道社会保険病院心臓内科

2011年 北海道大学大学院博士課程核医学講座

2014年 独立行政法人地域医療機能推進機構北海道病院心臓内科

2016年 医療法人春林会華岡青洲記念心臓血管クリニック

現在に至る