

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592387

研究課題名(和文)メタアナリシスの手法による筋層非浸潤性膀胱癌術後再発リスク分類日本版の作成

研究課題名(英文)Development of risk table of recurrence after TURBT for non-muscle bladder cancer in Japan using the method of meta-analysis

研究代表者

樋之津 史郎(Hinotsu, Shiro)

岡山大学・大学病院・教授

研究者番号：80323567

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：日本で実施された筋層非浸潤性膀胱癌の再発に関する研究を検索するためのシステムを作成した。データベースはMEDLINE(Pu b Med)と医学中央雑誌(医中誌Web)を用いた。検索結果をダウンロードし、PubMedと医中誌Webのファイルを共通書式で保存するソフトウェアを開発した。このソフトウェアを用いて、論文タイトルに"Superficial"を含む論文と、"Non-muscle invasive"を含む論文をダウンロードしてソフトウェアの作動を検証した。また、これらファイルを保存するためのクラウドサーバーを準備し、データを保存した。今後、この手法について公表し、開発したソフトウェアを公開する。

研究成果の概要(英文)：I developed the system for searching the literature on recurrence of the non-muscle invasive bladder cancer performed in Japan. The database used MEDLINE (PubMed) and a Igaku Chuo Zasshi (Ichushi Web). I developed the software which saves the downloaded file of PubMed and Ichushi Web with a standardized format. I downloaded the paper which contains "Superficial" in a paper title, and the paper containing "Non-muscle invasive" using this software. And I verified that this software operated normally. Moreover, I prepared the Cloud server for saving these files, and saved data. From now on, I release this technique and will enable use of the developed software.

研究分野：臨床疫学

キーワード：膀胱癌 リスク分類 メタアナリシス

1. 研究開始当初の背景

日本における膀胱癌の罹患数は「がん情報サービス」(ganjoho.jp)によると2011年全国推計値で男性は15,345人、女性が4,955人と決して少ない数ではない。その膀胱癌の中で70-80%をしめるのが粘膜下層までの深達度で局所にとどまる筋層非浸潤性膀胱癌である。筋層非浸潤性膀胱癌の標準的治療は経尿道的内視鏡手術(TURBT)であるが、手術後に定期的な膀胱鏡による膀胱内観察を行うと、2年以内に半数以上が再び膀胱内に癌を認めることが大きな問題点である。この膀胱内再発に対して、TURBT後に膀胱内へ抗癌剤やBCGを一時的に注入する「膀胱内注入療法」が世界中で行われている。抗癌剤の膀胱内注入は、比較的副作用は少ないが、有効性に関しては再発率を約3分の2に抑制する程度である(Hinotsu S, et al. Cancer. 86(9):1818-26,1999)。これに対しBCGの膀胱内注入療法は、抗癌剤にくらべて再発抑制率が高いが、頻尿、排尿痛、血尿などの膀胱症状に加え、発熱、倦怠感など全身症状を伴う副作用を高頻度に認め、頻度は低いが萎縮膀胱や、注入したBCGが全身感染を起こすこともある。有効性と安全性のバランスを考えた治療選択をするためにはTURBT後の膀胱内再発リスクを予測し、低リスクの症例には抗癌剤、高リスクの症例にはBCG、中リスクの症例には過去の再発歴などを考慮して抗癌剤かBCGのいずれかを注入することが一般的である。

ヨーロッパでは、欧州泌尿器科学会(European Association of Urology)が作った診療ガイドライン(Guidelines on Non-muscle invasive Bladder Cancer)の中に、再発(recurrence)と進展(progression)に関する予測のための評価表を作り公開している。この表は、European Organization of Research and

Treatment for Cancer (EORTC)が行った複数の臨床試験データを用い、個票データを集めてメタアナリシスの手法を用いて推定している(Sylvester RJ, et al. Eur Urol 49(3):466-5, 2006.)。そこで用いる因子は表のごとく、腫瘍数、腫瘍の大きさ、再発履歴、Tカテゴリー、CIS合併の有無および

Table 6: Weighting used to calculate recurrence and progression scores

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumours		
Single	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tumour diameter		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤ 1 recurrence/year	2	2
> 1 recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concurrent CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0-17	0-23

CIS = carcinoma in situ; WHO = World Health Organization.

び病理組織学的診断時のグレードである。それぞれ2から3のカテゴリーに分けて再発と進展別にスコアがつけられる。個々の症例に対して右表を用いて合計スコアを計算し、その値に従ってリスクを推定する。このリスク評価の表をそのまま日本人に当てはめることが妥当であるかは明らかになっていない。そこで、日本で行われた臨床試験のデータを用いた日本版のリスク分類を作成することが必要であると考えられた。

2. 研究の目的

日本で実施された臨床研究のデータを用いて、メタアナリシスの手法を使った筋層非浸潤性膀胱癌のリスク分類を作成する。また、リスク分類の作成に必要なシステムを構築する。

3. 研究の方法

(1) リスク分類の作成に必要なシステム構築
 まずメタアナリシスのもととなる研究を検索し、過不足なく文献を抽出するためのツ-

ルを作成する。対象とするデータベースはMEDLINE(PubMed)と医学中央雑誌(医中誌 Web)とする。それぞれのデータベースから検索した結果をダウンロードし、共通フォーマットで保存、PubMed と医中誌 Web で重複する文献をチェックするソフトウェアを開発し、動作確認を行う。また、共通フォーマットで作られたデータソースを扱うデータベースアプリケーションを作成する。これらのソフトウェアやツールで作成したファイルを保存するためのクラウドサーバーを用意し、ファイルの転送を行う。

(2) メタアナリシスの手法を用いたリスク分類の作成

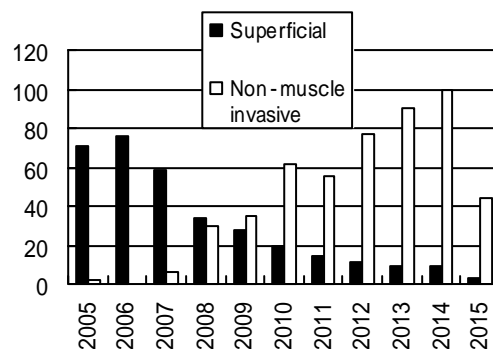
PubMed と医中誌 Web をデータベースとして用い、公表されている臨床試験を抽出、選択する。選択した論文から、再発に関するデータを得る。メタアナリシスの手法を用いて、研究間の異質性を検討する。ある程度の範囲内で異質性が許容できた場合、入手可能であったデータを用いた再発リスク評価を行う。そこで、再発に大きく影響する因子とその影響の大きさを推定し、リスク評価ツールを作成する。

4. 研究成果

(1) リスク分類の作成に必要なシステム構築

PubMed と医中誌 Web からそれぞれダウンロードしたテキストファイルを共通フォーマットとしてのデータソースに変換するソフトウェアを開発した。そのソフトウェアを使ってデータ変換が正しく行われているかを検証した。その際のPubMedでの検索式は「bladder cancer AND "superficial"[ti] 」と「 bladder cancer AND "non-muscle invasive"[ti] とした。前者はタイトルにsuperficialを含む膀胱癌に関する論文で、後者はタイトルに"non-muscle invasive"を含む膀胱癌に関する論文である。これらの検索

結果をダウンロードし、発行年ごとの論文数を集計した。下記のグラフのように、各年次の論文数を計算することができた。集計結果を図示したグラフを次に示す。これにより、このソフトウェアによるデータの変換が正しく行われていることを確認することができた。

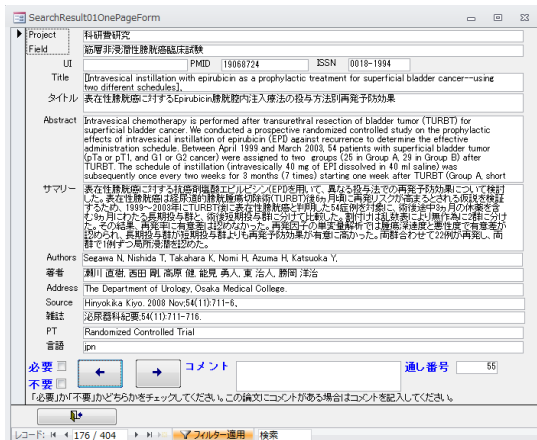


次に、筋層非浸潤性膀胱癌の臨床試験を検索した。上記条件とランダム化比較試験を示す”Randomized Controlled Trial”を条件式に入れてPubMedで検索した。同様の検索を医中誌 Web を対象に検索した。それぞれダウンロードしてPubMedから349件、医中誌 Web から57件ヒットした。本研究で開発したソフトウェアを用いて、共通フォーマットのデータソースに変換し、論文管理のためにMicrosoft Accessを用いて作成したツールに取り込んだ。Microsoft AccessのツールにはPubMedと医中誌 Web で重複する論文を抽出するクエリ(条件設定)を作成した。具体的には、共通フォーマットで作成したISSNと巻(Volume)と論文の最初のページ(PageFrom)を用いた下記クエリで抽出した。

```
SELECT          SearchResult.ISSN,
SearchResult.Volume,
SearchResult.PageFrom,
Count(SearchResult.ClinicalQuestion) AS
ClinicalQuestion のカウント
FROM SearchResult
WHERE
```

((SearchResult.DoubleChecked)=No))
 GROUP BY SearchResult.ISSN,
 SearchResult.Volume,
 SearchResult.PageFrom
 HAVING (((SearchResult.ISSN) Is Not
 Null)
 AND
 ((Count(SearchResult.ClinicalQuestion))>1
));

このクエリで得られた結果から、2 件が PubMed と医中誌 Web で重複していることが明らかになった。重複した場合は、医中誌 Web でダウンロードした日本語のデータを PubMed で検索した結果に併合することで重複を整理した。Microsoft Access で併合した結果、日本語と英語の情報が表示されていることを下図に示す。



これらの結果から、論文を複数の違う構造で作られたデータベースから検索し、共通フォーマットで保存して重複のチェックが可能であることを確認した。また、クラウド型のファイルサーバーを準備し、検索結果のテキストファイル、変換ソフトウェア、変換後のデータソースファイル、論文管理用の Microsoft Access ファイルを転送し、問題なくデータを管理できることを確認した。

(2)メタアナリシスの手法を用いたリスク分類の作成

PubMed と医学中央雑誌 Web から抽出した筋層非浸潤性膀胱癌の TURBT 後膀胱内再発をエンドポイントとした臨床研究を選択した。すでに述べた条件で抽出した論文に重複をチェックして 404 件を対象とした。これら

の中から日本で行われた 111 件を選択した (PubMed より 61 件、医中誌 Web より 50 件)。これらの中から、メタアナリシスの手法で再発に関する情報を抽出した。一部の論文は対象や方法にリスクを推定するために必要な情報が明記されていないために対象とならなかった論文が存在した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)
 [雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 1 件)
樋之津史郎、筋層非浸潤性膀胱癌に対する抗癌剤注入療法、日本泌尿器科学会総会、ホテル金沢 (石川県 金沢市) 2015 年 4 月 19 日
 [図書](計 0 件)

[産業財産権]
 出願状況 (計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年月日:
 国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年月日:
 取得年月日:
 国内外の別:

[その他]
 ホームページ等

6. 研究組織

- (1)研究代表者
樋之津 史郎 (HINOTSU, Shiro)
 岡山大学・大学病院・教授
 研究者番号: 80323567
- (2)研究分担者
赤座 英之 (AKAZA, Hideyuki)
 東京大学・先端科学技術研究センター・教授
 研究者番号: 70010486
- (3)連携研究者
 ()
 研究者番号: