

がん診療におけるアウトカム評価—がん征圧の臨床科学基盤—

Evaluation of Outcomes in Cancer Prevention, Detection & Treatment -Scientific Basis for Cancer Control-

福島 雅典^{*1} 多田 春江^{*2}

がんの医療、研究に携わるもののゴールは、いうまでもなくがんの征圧である。ひとくちに征圧といってもそれはがんのメカニズムを解明すればできるというような単純なものではない。がんの医療は、患者さんのがんと現実の戦いであり、がんの征圧は、がんの予防、早期診断から適切な治療、さらに満足いく終末期医療までの包括的なスペクトラムではじめて評価されるべきものであり、それは実行可能な限り、直ちに実現しなければならない課題である。したがって、がん研究を続けていけば将来においてある研究が実を結び、がんが征圧されるだろう、というような無責任なかたちでがんの征圧を議論したり、そこに研究投資を行うということは、全くもって愚かしい考えといわざるを得ない。

米国のSEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) プログラムによる全米がん統計 (<http://seer.cancer.gov/>) を肺癌についてみると、1998年の最新データによれば米国では、1980年代から国家的取り組みとして強力に推進した禁煙政策の効果がはっきりと現われている。1990年代以降に、肺癌の発生率、死亡率は男性では実質的に低下してきており、女性も上昇は止まっている¹⁾。翻ってわが国をみると、がん征圧戦略はほとんどその体をなしていない。肝心の予防策として禁煙は積極的には推進されてはならず、社会的にみてもたばこの抑制はがん征圧プログラムの根幹

とは認識されていない。がんの発生率そのものが統計的に低下することは大変なことであり、これは1つや2つの治療の飛躍的な進歩があったからといって実現するものではない。

現在、がん医療のパラダイムは治療から化学予防の方向に着実に向かっている。また化学療法も、肺癌を含めほぼすべてのがんについて外来での投与が可能となり、治療方法は入院から外来へとシフトしつつある。この流れは末期の患者に対しても同様であり、かつてのがん治療のイメージからは大きく様変わりしている。われわれはがん征圧への道として、がん治療の現状についてそれぞれの局面のアウトカムを評価し、より患者さんが満足できる医療を提供できるようにすべきである。そのような道を実現するには当然のことながら、十分なサンプルサイズで周到にデザインされた大規模臨床試験が必要であり、今後は個別化されたコントロール (Tailored Control)、つまり個別化予防 (Tailored Prevention)、個別化治療 (Tailored Therapy) を目指す薬理遺伝学 (Pharmacogenetics) の研究が不可欠である。

がんの征圧は予防から緩和ケアまでのスペクトラムをカバーすべきであると述べたが、80年代からの研究の成果として、予防と早期発見において非常に大きな進歩がみられた。

特に、らせん CT や PET (ポジトロンエミッション断層撮影) の画像技術の進歩は、がんの早期診断を非常に確かなものに行っている。

京都大学大学院医学研究科薬剤疫学 ^{*1} 教授 ^{*2} 大学院生
〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

化学療法の進歩はいうまでもなく、放射線治療や手術についても成果が着々とあげられ、標準治療は現時点でも、患者がほぼ満足できる段階にあり、過去 20 年前、10 年前に比べて、格段に進歩している。また、終末期医療の中心である緩和ケアについても十分な量のモルヒネを早期から制吐剤、下剤と併用して使用することが成功への鍵であることが認識され、この点についても技術的には患者さんがほぼ満足できるケアを確実に与える段階にきている。このように、現時点でも与えることは非常にたくさんあるが、それが十分に普及されず、またがん患者のための医療提供システムが不完全で、全体的ながん征圧戦略として結実しない点に現在のがん医療政策の大きな欠陥があるといわざるを得ない。以下、順にがん征圧戦略の各局面について、具体的に述べる。

1. 化学予防臨床試験

がんの予防に関する臨床試験は 1980 年代中ごろから非常に多く行われ、すでに大規模第 III 相試験の多くが終結している。

大腸癌に対するアスピリンや乳癌に対するタモキシフェンは癌の予防薬として教科書レベルの知識である²⁾。前者は予防効果としてほぼ 40~50% のリスク低減がみられ、後者は 1999 年に米国の FDA (食品医薬品局) が予防薬として承認しており、BCPT (Breast Cancer Prevention Trial) では ER 陽性乳癌に対して 50% のリスク低減が認められている。その他、口腔癌の前癌病変である白板症に対してはイソトレチノインががんへの進行を防止し、ほぼ 40% のリスク低減があり、家族性大腸ポリープに対しては COX-2 阻害薬で、消化管毒性がより少ない NSAIDs であるセレコキシブによってポリープ数が減少することが認められている。しかしながら、後者については大腸癌の発生抑制や死亡率減少に対する効果は依然として不明であり、今後の研究課題である。

1993 年から前立腺癌に対してフィナステリドの化学予防臨床試験 (Prostate Cancer Prevention Trial; PCPT) が、健康な男性 18,000 人を対象に行われ、すでに登録は終了しており、現在経過観察中である。この結果は 2004 年に判明する。また現在、Southwest Oncology Group (SWOG) は PCPT の次の臨床試験としてセレンウムとビタミン E を併用した前立腺癌の化学予防臨床試験 (SELECT) を 32,400 人を対象に今年の夏に開始した。また現在、乳癌を対象にタモキシフェンの次世代の薬物であり、また骨粗鬆症治療の選択薬でもあるラロキシフェンの化学予防臨床試験 (STAR) が進行中であり、22,000 人の参加を予定している。すでに PCPT を始め、現在 40 の第 III 相臨床試験が他のがんも含め終結しており、その結果が待たれる。そして、SELECT、STAR をはじめ 12 の臨床試験が現在進行中である³⁾。

またここ 10 年の間に、がんの発生プロセスにおける多段階の遺伝子発現に関する研究も着実に進歩している。早期発見、治療が困難な肺癌については、2 段階のヘテロ接合性消失 (Loss of Heterozygosity)、K-ras または p53 変異と順に多段階の変異を経て、p53 変異の後に hnRNP2A/B1 という核内のリボタンパクの過剰発現が認められ、その後、癌としての形態を示すようになることが分かっている。1997 年に Tockman らは、この抗原に対する抗体 MA b703D4 により喀痰細胞を免疫染色することで、その後のがんの発生を予測できることを報告した⁴⁾。この MA b703D4 による免疫染色の感度、特異度は、それぞれ 91%、88% で、この免疫染色診断の有効性を実証することも狙った化学予防臨床試験が行われた。この化学予防臨床試験は、手術をしても数%~10% がんが再発することが知られている I 期非小細胞肺癌の切除例を対象としたプラセボ対照無作為比較試験であり、シスレーチノイン酸の原発性肺癌に対する予防効果を実証

しようとするもので、あわせて、前癌病変における上記遺伝子発現を免疫染色で検出する⁵⁾。この研究はすでに終結しており、結果が待たれる。

このように、非常に多くの化学予防臨床試験が進行中であり、当然われわれはそれらの成果を踏まえつつ、今後のがんの征圧戦略を練る必要がある。

2. 早期診断

わが国では、かつての早期診断における検診の有効性に関する証拠が不十分なままに広く実施されてきた。にもかかわらず保険制度はこれを支えるべく整備されているため、結果として多くの早期がんが日本では高い割合となり世界的に特異なものとなっている。今後のがん征圧にむけては化学予防、リスクの低減とともに、われわれは科学的根拠に基づいたスクリーニングによる早期検出にやはり主力を注ぐ必要がある。

すでに、がんの早期検出のための診断技術については、癌種ごとにそれぞれの水準は明らかである。具体的に述べると、乳癌に関しては自己検査とマンモグラフィ、肺については先ほど述べた喀痰細胞診とらせん CT、食道、胃については胃内視鏡、大腸は便潜血と大腸内視鏡であり、肝臓はαフェト蛋白と超音波、胆嚢についても超音波と CA19-9、膵臓についてはらせん CT と CA19-9、卵巣については超音波と CA-125、前立腺癌については PSA（血清前立腺特異抗原）と MRI、膀胱癌については尿潜血と尿細胞診、腎については超音波、子宮癌については細胞診と MRI というように、日常診療レベルで行うべき検査は決まっている。これらをどのように戦略的に整備していくかが今後の課題であり、まずわれわれはハイリスク者の特定とフォローアップのための登録、そして精度の高い検査体制を整えて、死亡減少の効果を確認できるようなアウトカムのプログラムを実行する必要がある。

ある。

3. 診断技術の進歩

診断の発展方向、言い換えればその目指す方向は5つのSと2つのPで表すことができる。すなわち診断技術は今後、より高感度（Sensitive）、より高特異度（Specific）で安全（Safety）に、かつ迅速（Speedy）に低コスト（Save Money）で行えるものに進化し、最終的に予防（Preventive）のかたちで、より個別化された—Personal な、Tailored 医療の実現へと発展すると考えられる。したがって、そのような観点から、がんの診断について具体的に演繹してみるならば、表1に示すように整理できる。

表 1. 癌における診断と疾病管理
より高精度に

より高精度に	
・素因診断	危険因子 遺伝的素因
・癌の検出と鑑別診断	} 特異的 高解像度画像 特異的マーカー
・病理組織診断	
・病期決定	
・予後診断	予後決定因子
・治療選択と効果予測	薬物感受性
・治療効果評価	
・再発早期診断	

また、がんの診断および疾患管理の各段階において、今後は特異的なマーカーの開発や高精度画像の技術が適用されることで、より早期に、さらには予防においても個別化された対応が可能となる⁶⁾。以上の如く、過去10年間に画像診断はめざましい進歩を遂げている。これにより今後は、functional MRI や PET あるいは SPECT（single photon emission CT）を用いて、かつては *in vitro* でしか見られなかった分子病理、生化学的な変化あるいは薬物感受性までも画像診断によって非侵襲的に診断することが可能になるだろう。

4. らせん CT による肺癌スクリーニング

胸部単純X線による肺癌スクリーニングが死亡の減少につながらないことから、肺癌の早期発見には悲観的な見方が広がっていたが、らせん CT による精度の向上により状況は一変した⁷⁾。国立がんセンターの Kaneko らによってらせん CT のスクリーニングへの応用がはじめて提唱された。彼らは 1993 年から 95 年まで「東京から肺癌をなくす会」を母体とし、男性 1,232 人、女性 137 人を年 2 回、低線量らせん CT でスクリーニングして、14 例の I 期、II 期の肺癌を発見した⁸⁾。このうち 11 例は通常の胸部 X 線では異常を見出せなかった。またほぼ同時に、米国、コーネル大学の Henschke らは Kaneko たちの研究を追試するようなかたちで、1,000 人の無症状、60 歳以上で 1 日 1 パック、10 年以上の喫煙者を対象にらせん CT でスクリーニングを行い、23 人の I 期肺癌を検出した⁹⁾。この結果に基づいて現在、米国ではらせん CT によるスクリーニングの有効性を検証すべく比較臨床試験 ELCAP (Early Lung Cancer Project) が進行中である。しかしながら、わが国では、上述 Kaneko らの業績にもかかわらず、依然として臨床試験は進んでいない。

わが国ではらせん CT は保険適用されるため、一般実地臨床においてハイリスク者あるいはがんが心配な者には広く実施されつつある。ここで 20 年の喫煙歴がある 40 歳女性の症例を紹介したい。開業医で胸部 X 線上の陰影を指摘され、2000 年 3 月に愛知県がんセンターに、紹介されてきた。来院時、胸部 X 線に異常陰影は認められなかったが、ハイリスク者ということかららせん CT を行った。その結果、直径 1cm の spicula を伴う孤立性病変を認め画像診断上、明らかに悪性が疑われた。CT ガイド下生検で確認のうえ切除され、病理診断でも I 期の PINOM0 と確定された。腫瘍マーカーの CEA は術前に 9.4 であったが術後は 3.2 に低下し、2001 年 8 月現在、3.6 と

正常値であり、ほとんど上昇はみられていない。このような患者では“見落とし”は後に訴訟になる可能性を潜在しているので、らせん CT を実施せざるを得ない。こうして、わが国ではらせん CT はすでに実地臨床で広範に使用されており、らせん CT による早期診断効果をプロスペクティブにアウトカム評価する必要に迫られている。

5. ポジトロンエミッション断層撮影(PET)

次に孤立病変の鑑別診断について PET を取り上げる。FDG の取り込みは悪性腫瘍で増加しており、現在、1cm の大きさがあれば良性、悪性を鑑別診断することはほぼ可能である。文部省がん特別研究の助成をうけ、1989 年に東北大の Kubota らは世界に先駆けて、肺の孤立病変を FDG-PET によって非侵襲的に、悪性か否かを鑑別できることを実証した¹⁰⁾。米国は、1998 年に肺癌の鑑別診断ほかにいくつかのがんに FDG-PET の適用を認めたが、わが国では、依然として FDG-PET を保険適用にしておらず、まだ PET を日常診療に用いるには程遠い現状にある。このために現実には肺癌ばかりでなく、多くのがんの早期診断においても患者さんに不利益を強いており、また新たな臨床試験を実行するにも非常に不利になっているといわざるをえない。

現時点での肺癌の PET 戦略として、臨床的意思決定 (decision-making) に以下のアルゴリズムが考えられる。リスクが高くて PET が陽性であれば、見いだされた病変については切除すべきであり、リスクが低くても PET が陽性なら生検を行うべきである。逆にリスクが高ければ PET が陰性でも生検は避けられないのである。リスクが低くて、PET が陰性であれば、これは偽陽性 (false positive) の可能性が強く、経過観察が妥当な選択となる。

今後、PET の臨床における有用性を実証するには、がんと疑われた患者さんを対象に PET を診療に用いる群と用いない群に無作為

化したうえで、生存、QOL（長期間のQOL）、コストの3つをエンドポイントとしてプロスペクティブにアウトカムを評価する必要がある。すでにわが国には30台を超えるPETが稼動しており、このような臨床試験を実行できる段階に来ている。これは今後、医療上必要なことであり、実行に向けて決断すべきである。このまま、放置すると非常に無駄なPETの利用がなされないとはいえず、がん征圧戦略の1つの柱として、早急に使用目的別（検診、治療後の追跡つまりは術後再発の早期発見、診断における病期決定）に何らかのかたちでアウトカム評価を実行できるようにすべきである¹¹⁾。

6. 最適治療

診断が確定したがんに関しては、過去の研究、そして治療学の進歩から第一に治るものか、治る見込みがないものかを判断することが重要であり、これに基づいて戦略が異なることを念頭におくべきである。つまり、治るものに関しては、現時点で可能な限りの積極的な治療を試みて、治癒を目指すことはいうまでもなく、また再発したもの、あるいはすでに進行がんで治癒が望めない場合においては、まず症状をとり、可能な限り有用な日常生活を送れるようにすることが最も重要な目標となる。そのためには無理な治療をしておいて命を縮めるようなことがあってはならない。

がん死亡第三位の肝臓のリスク集団は、HCVないしはHBVのキャリアであり、慢性肝炎の人たちが第一のリスク集団となる。これらに対して年に2回、半年ごとに超音波とAFPによって追跡することが早期発見、早期治療を可能にする。しかもその治療はPEITやTAE（経カテーテル肝動脈塞栓症）といった切除手術ではない比較的侵襲の低いものによってその後、5年生存を得ることもそう難しくない。事実、50歳代に慢性肝炎となり、

73歳でAFPが上昇、超音波とCTによって肝臓が疑われたある患者は、TAEによる治療でAFPは完全に正常化し、その後5年間、普通の生活を送っている。現在、AFPがやや上昇しているが、無症状であり依然としてがんの再発はCT上、認められていない。このようにがんが発見されても比較的早期に、より侵襲の少ない治療法によって長期間管理することが夢でなくなった。また、HBV、HCVキャリアをインターフェロンや抗ウイルス剤による積極的コントロールで、がんの発生が抑えられることも明らかにされつつある。

では、早期診断ができず、化学療法や放射線療法を導入せざるをえない進行癌についてはどうであろうか。現在、いずれのがんの各段階においても基本的には標準治療はほぼ決まっている。これは手術できないがんについても同様であり、放射線、化学療法においてすべきことと、してはならないことは明らかである。特に、抗癌薬の治療については治療の最終目標を何に設定するかが重要となる。治癒を目指す場合の積極的な強い治療と、延命、症状管理を目標とし、無理な治療はせず外来で可能な限り治療を行う場合に分け、疾患コントロールのための各局面での最適治療のアウトカムを評価することが課題となる。進行癌では、特に再発の早期診断とその早期の適切な治療がその後の生存期間を規定するので、より精度の高い調査が必要となる。しかしながら、現実的には切除不能例あるいは治癒が期待できない例でのがん治療のアウトカムを評価することは医師の能力、施設のレベルに依るところが多く容易ではない。これはがん征圧戦略の次の局面での大きな課題となる。

7. 薬物耐性

まず第一に、がんの生物学的知識が重要になる。がんの治療に対する反応パターンを縦軸に腫瘍量、そして横軸に時間をとって考え

てみよう。まず診断できる水準にある腫瘍についてみると、最初の一次治療によって腫瘍量は低下する。もしそこで完全に腫瘍が消失しない場合、再発を抑えるために補助療法（Adjuvant therapy）として放射線ないし化学療法を行うことになる。そのうちの何%かは再発して、腫瘍量は上昇するが、早期診断によりすぐに手術で取りきれれば治癒が期待できる場合もある。またそうでない場合でも、ここで放射線あるいは化学療法を行って、それに腫瘍が劇的に反応すれば、治癒が期待される場合もある。そうでなくても一定の効果があれば延命は可能であるが、効果が無ければそのまま腫瘍は増大し死に至るのである。

一般的な固形癌である大腸癌、胃癌、膀胱癌等では大体3分の1の割合で化学療法の効果として腫瘍の縮小がみられ、3分の1では僅かに反応し、一時的に腫瘍の増殖を抑えて延命を可能とする。残りではほとんど効果がみられずそのまま腫瘍は増大する。乳癌や卵巣癌のように化学療法への反応性が高いものの効果はほぼ半々である。したがって、個々の患者さんについては事前には化学療法に反応するか否かは不明であるため、リスクベネフィットを科学的に考慮したうえで、日常生活の維持を目標とする治療方針を決定することが重要となる。これは腫瘍が化学療法に反応するか、しないかがその後の日常生活を規定する決定的な因子となるからである。つまり、このアウトカムについては単に腫瘍の縮小や生存期間だけでなく、患者さんが満足できる日常生活を得られたか、あるいは意味のある生命延長が得られたかどうかをエンドポイントとして評価する必要がある。

一般に化学療法による反応性は、薬物感受性としてみることができる。例えば100人のがん患者さん由来の組織、細胞についていくつかの抗癌剤での効果を評価したところ薬剤耐性のヒストグラムは二相性になった。左側は最も低い濃度で腫瘍の増殖は抑えられて死

滅する。ヒストグラムにみる第一の山の右側では抗癌薬の量は倍以上必要で、通常の化学療法でこれらのがんを制御することは困難である。さらに、その10倍の濃度でも腫瘍が死滅しない抵抗性のがんも3分の1あり、このようながんをもつ患者さんについては現在の化学療法では太刀打ちできないのである。

乳癌について超大量化学療法が1980年代から盛んに検討された。1990年代になって4つのグループが超大量化学療法と造血幹細胞による救助、つまり骨髄移植を併用した治療のプロトコルと標準的なCMF（シクロホスファミド+メトトレキサート+5-FU）のレジメンを比較した。1999年になってそれらの比較試験の結果が出揃い、5年生存で超大量化学療法と標準治療では差が無く、逆に超大量化学療法では治療に関連した一定の死亡率があった。上述のがんの自然耐性の割合が高いことからみても、超大量化学療法で便益をうる患者は非常に限られており、事前に感受性が分からない以上、大量に投与すべきでないという結論に至らざるを得ない。したがって現時点での標準化学療法は外来で行われるCMFないしCAF（シクロホスファミド+アドリアマイシン+5-FU）になる。実際、これら外来で可能な化学療法によって、肺転移による呼吸困難があるような患者さんでさえ、何年にも渡ってコントロールが可能となり、数年後には肺の陰影がほぼ消失するまで改善するような例もある。したがって、乳癌ではまず、ホルモン療法の効果が期待できるかどうか？ 過去にホルモン療法を受けたかどうか？ 閉経前か閉経後か？ 病気の進行はゆっくりかまた早いのか？ どことどこに転移があるのか？ それらを局所的にコントロールできるかどうか？ 緊急性を要する脳、肝臓、脊椎および股関節部に病変があるかどうか？ 等を総合的に診察したうえで適切な治療を早期に行う必要がある。このような綿密なマネジメントによって多くの人々で何年もの生存

が可能となる。すでに再発進行乳癌についても5年生存率を議論する時代にはいつている。しかも、その治療は基本的には外来で実施が可能であり、アウトカムに関してはそのような新しい治療水準を踏まえたうえで評価すべきである。

8. 薬物療法の進歩

最近、進行乳癌に対してパクリタキセル、ドセタキセルのようなタキサンのカテゴリーと癌遺伝子産物に対する抗体トラスツマズブ（ハーセプチン[®]）による治療が実現している。さらにこれらの新しい治療薬に加え、第三世代の経口フッ化ピリミジンであるカペシタビンやTS-1が承認待ちである。トラスツマズブもカペシタビンも、アドリアマイシン不応性のがんで25%の反応が得られている。また、アロマターゼ阻害薬であるアナストロゾールやレトロゾールも使用されるようになり、閉経後の乳癌患者さんの治療で、重要な位置を占めるようになってきている。このようにして新たに多くの有効な治療の選択肢が出現するなか、われわれはこれらを臨床試験によって効率的に評価していく必要性に迫られている。よって、乳癌の患者さんについても単純な図式でアウトカムをみるのではなく、系統的かつ効率的な第III相臨床試験を行いつつ評価していく必要がある。これは新しい至適治療の確立という大きな枠組みの中でアウトカムを評価するがんの征圧戦略の新局面といえる。

過去、非常に治療が困難とされた再発胃癌や大腸癌に対しても、この10年の間に明らかに進歩した。しかしながら依然として反応割合（奏効率）は50%弱に留まっており、相変わらず事前に効果を知ることは不可能である。完全寛解率（CR）は5%以下であり、化学療法で治癒が期待できる人は0.5~1%である。しかしながら、このような再発進行した胃癌や大腸癌の患者さんでも化学療法によって数年にわたり生存する人は決して稀でなく、過

去のように化学療法が全く意味がないというのは誤りである。現に、比較臨床試験によって最善の支持療法（best supportive therapy）よりも化学療法を施した群の方に生存の延長が認められ、QOLもよいことが実証されている。したがって、日常生活を障害しない外来の治療で、効果がある場合には継続し、症状を呈する責任病変や致死的病変に対しては、安全な局所療法が選択される。このように今日では胃癌、大腸癌の患者さんが再発した場合にもQOLを維持し、一定期間外来で日常生活を享受することが可能である。

胃癌のIVb期で横行結腸腸間膜の合併切除まで行ったある患者さんは、術後4ヶ月で局所に手拳大の腫瘍の再発がみられたが、シスプラチンと5-FUの併用療法を1週間ごとに行うことによって腫瘍マーカーはほぼ数ヶ月で正常化し、その後、8年にわたって依然として再発していない。2000年春、残念ながら乳癌が出現したがそれも治療して通常の日常生活は維持されている。胃癌はシスプラチン、5-FUではほぼ40%の反応割合があり、1例のCRがみられた。1回用量を1/4に減らして投与を1週間ごとにすることでシスプラチンの主たる副作用である悪心、嘔吐を30%程度に抑えることが可能となった。しかしながら、第三世代の経口フッ化ピリミジン、TS-1の登場により治療は様変わりした。すなわちTS-1の内服によってほぼ50%の反応割合が得られ、CRも1例報告されている。生存期間中央値では9ヶ月と、シスプラチン+5-FUとほぼ同等であるためTS-1が現時点では標準治療とみなしてよい。また、TS-1とシスプラチンを併用することでより高い反応割合（約80%）が得られており、今後さらに評価が進めばより効果の高いレジメンが開発されることが期待される。

大腸癌についてもTS-1はほぼ35%の反応割合を示しており、これは標準治療である5-FU+塩酸イリノテカンにほぼ匹敵する。ま

た、経口フッ化ピリミジン内服に加えて、5-FU (1,000mg) + マイトマイシン C 少量 (4mg) を 2 週間ごとに間歇に投与しても同様に 30~40%の反応割合が得られる。CR に近い反応が得られる人もおり、大腸癌の再発患者さんにも外来での副作用のほとんどない治療によって一定の延命と症状のコントロールが約束される時代になった。今後、さらに新しい治療法が確実に登場する。例えば、抗体医薬 17-1A モノクローナル抗体が第 III 相臨床試験で評価中であり、III 期 (デューク C) 大腸癌への補助療法によって 32%の再発減少もみられている。大腸癌が化学療法不応性のカテゴリーに分類される時代は終わった。

このように新しい薬やレジメンの開発によってがん治療は着実に進歩しており、困難ながんの治療についても刻々と進歩している。現在、われわれは肺癌に対して外来での治療が可能な 2 つのレジメンを比較している (JMTO : <http://www.jmto.org/>)。日米共通のプロトコルでカルボプラチン+パクリタキセルを共通治療群として、日本ではゲムシタビン+ビノレルビン+ドセタキセルのプラチナ製剤を含まない外来でのレジメンを評価している。米国ではカルボプラチン+パクリタキセルにプラチナ錯体の増感剤であるティラパザミンを併用してその効果を評価している。こうして数年以内に我々は非プラチナ製剤ベースの化学療法を標準治療として確立できる可能性があり、プラチナ製剤をより増強する低酸素細胞毒であるティラパザミンの効果についての評価をも終えることになる。この研究によって確実に肺癌の外来治療は進歩するであろう。

9. アウトカム評価の意義と現状

がんの征圧には以上のようにいくつかの局面があり、それら一つ一つの局面に対してわれわれは綿密に戦略を構築して、アウトカムを評価する必要がある。そして、新しい研究

成果をとり入れて将来の個別化されたコントロール (Tailored Control) に向けて一步一步われわれはアプローチを進める必要がある。第一に、ハイリスク者の特定を行い、リスクを評価して生活習慣、環境を改善する。必要ならば遺伝子診断を行う。第二に、ハイリスクと特定された個人については知られているリスクを除去し、可能ならば化学予防を施す。第三に、がんの発生を綿密に監視し、早期に確実に至適治療を行う。第四に、進行症例については病期診断を精密に行い、State of the art の治療を施す。第五に、再発した場合あるいは管理が不能になった場合には終末期ケア (end of life care) を患者さん本人と家族の満足いくかたちで行うようにする。

表 2. がん征圧実践の諸相
個別化コントロール

- | |
|-----------------------|
| 1. ハイリスク個人の特定 |
| ・ リスク評価：生活習慣、環境 |
| ・ 遺伝子診断 |
| 2. 予防 |
| ・ 知られているリスクの除去 |
| ・ ハイリスク個人への化学予防 |
| 3. 早期診断 |
| ・ がん発生の監視 |
| 4. 至適治療 |
| ・ 精密な病期決定 |
| ・ State-of-the-Art 治療 |
| 5. 満足のいく終末期ケア |

このように 5 つの局面 (表 2) について綿密に戦略をたて、それらを評価することによって、はじめてがん征圧が可能となる。

アウトカム評価の原則 (表 3) は第一に患者の登録システムの完成であり、そのためにはよくデザインされたプロトコルと調査票 (CRF) が不可欠であり、この戦略を実行することで診断、治療、追跡の方法が標準化されること、知識と技術の水準の向上による医療の質向上がなされる。さらにプロトコルに

より医療費も事前におおよそ算出可能であり、その実行によって効率的な医療費の管理が可能となり、適切な解析による評価がより高い精度で行われるようになる。

すでに医薬品に関しては薬剤監視 (Pharmacovigilance)、市販後調査 (Post Marketing Surveillance : PMS) の研究についてガイドラインが定まっている。ガイドラインの概略は適切なプロトコルを作り、適切な組織によって調査を実行しコミュニケーションを密にして、目標を達成するものであり、これは Good Epidemiology Practice とよばれる。

表 3. アウトカム評価の原則

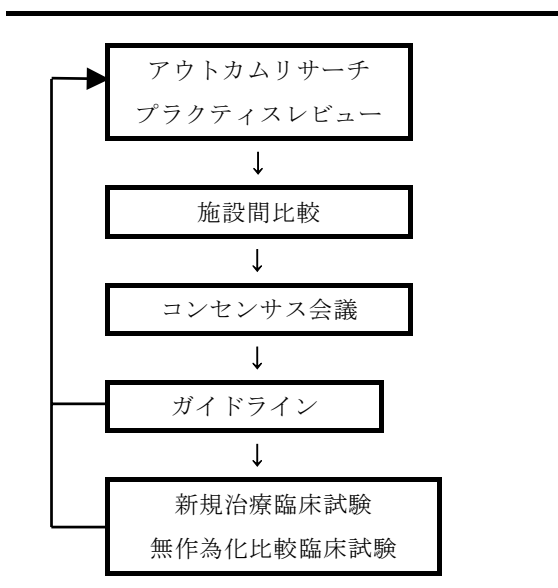
<ul style="list-style-type: none"> ● 患者登録システム ● プロトコル／調査票 (CRF) ● 標準化 <ul style="list-style-type: none"> ・ 診断 ・ 治療 ・ 追跡 ● 質管理 ● 解析

1990年代になりアウトカム評価は、その重要性が認識され、アウトカムリサーチ (Outcome Research) というキーワードでデータベースを検索すると 91年にはほぼ 1,000であったものが、現在は、6,000に達する。また、施設間の比較についても研究が進み、91年には 50であったものが現在は 400を超えるところまできている。さらに、プラクティスレビュー (practice review) というキーワードで検索した場合も、4,000にものぼる論文が出版されているのである¹²⁾。必要な場合には特定の施設において各医師の治療成績調査を行い、その問題点を徹底究明し標準化することも考慮したい。かつてわれわれは III 期卵巣癌を対象に 1990年から 91年にかけて日本ではじめてアウトカム評価を実施した¹³⁾。4年生存率を指標として全施設の成績を

プロットしてみるとじつに大きなバラツキを示し、標準治療を行っている施設では 30～40%の 4年生存、そして標準治療から大きく外れて化学療法がほとんど行われず手術も不徹底な場合では、せいぜい 20～20数%しか 4年生存が得られず、4年生存がほとんど得られない施設さえあった。また、ある食道癌のグループでは 1981年を境に、それぞれその前後 4年間について同施設で同グループの治療成績を比較したところ、後期においてより治療成績が向上していることがわかった。このように手術においては一般に学習曲線が明らかになるであろう。したがって施設間での治療成績の差、あるいは同施設でも年代とともに治療成績が向上すること、医師間にも差があることは非常に重要な事実であり今後、アウトカム評価を行いつつ、各施設間での成績の差を明確にし、違いについて徹底討議をすべきである。

当該疾患の治療に関して徹底した文献レビューも行ってコンセンサスを得て、必要ならばガイドラインをつくり、さらに次のプラクティスをプロスペクティブにアウトカム評価するというようなサイクル (表 4) を描いて

表 4. 疾病管理改善のダイナミクス



治療成績の向上に努めるべきであり、これが大きながんの征圧戦略の一つの柱になるといえる。また、このようなかたちではじめて新しい治療の評価や研究開発が効率的に行われるはずである。

10. まとめ

がんの征圧戦略にはハイリスク者の特定と登録、予防、早期診断、最適治療、そして終末期の適切なケアそれぞれの局面での綿密な戦略が必要であり、リアルタイムでのアウトカムの評価が効率的ながん征圧戦略への道であると信じる。残念ながら日本ではまったく無駄な研究投資がばらばらに行われている。個々の研究を集合してもほとんどがん征圧には意味をなさないことは自明である。例えば、重粒子治療センターしかり、ポストゲノムへの莫大な研究投資も恐らくは事実上、がんの患者さんにはほとんど便益を与えることはないであろう。現時点でのテクノロジーアセスメントだけでも、相当な患者さんへの便益をもたらさう戦略が立案できる。今後、あまりにもその科学投資に適切な方向性がみいだせないならば、市民、患者は何らかの法的手段を考えなければならぬ時期に来ていることを指摘して稿を終える。

11. 参考文献

- National Cancer Institute: SEER Cancer Statistical Review, 1973-1998.
- Rugo, H.S. Cancer, in Current Medical Diagnosis & Treatment. 40th ed. Ed. By Tierney, L.M.Jr. et al. pp62-120, 2001. Lange Med. Book. McGraw-Hill, N.Y.
- A service of the National Cancer Institute: Cancer Net. <http://cancernet.nci.nih.gov/>
- Tockman, M.S. Clinical detection of lung cancer progress makers. J Cellular in Biochemistry 25S: 177-184, 1996.
- Kelloff, G.J., Hawk, E.T., Karp, J.E. et al. Progress in clinical trial chemoprevention. Seminars in Oncology 24(2); 241-252, 1997.
- 福島雅典. 新しい診断技術—早期肺癌の検出から薬物耐性の画像診断まで. 日本がん検診・診断学会 7(2): 85-91, 2000.
- Smith, I.E. Commentary. Screening for lung cancer: time to think positive. The Lancet 354: 86, 1999.
- Kaneko, M., Eguchi, K., Ohmatsu, H. et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus Radiography. Radiology 201(3): 798-802, 1996.
- Henschke, C. I., McCauley, D.I., Yankelevitz, D.F. et al. Early lung cancer action project: overall design and finding from baseline screening. The Lancet 354: 99-105, 1999.
- Kubota, K., Matsuzawa, T., Fujiwara, T. et al. Comparison of C-11 methionine and F-18 fluorodeoxyglucose for the differential diagnosis of lung tumors. J Nucl Med 30: 788-789, 1999.
- 鳥塚莞爾, 小西淳二 他監修: クリニカルPETハンドブック. 技術経済研究所. 福島雅典: IV 将来展望. 第1章がん征圧戦略におけるPETの役割. 印刷中. 2001.
- 福島雅典: 日本における定着性をめぐる諸問題—施設間差・医師間差克服への道. 最新医学 56(3): 128-132, 2001.
- 寺島芳輝, 佐々木寛 他: 21 施設による進行卵巣癌の治療成績. 日本産婦人科学会雑誌 45: 363-370, 1993.