



NCI キャンサーブレティン2012年5月1日号 (Volume 9 / Number 9) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for May 1, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/050112>

■特集記事

「放射線化学療法によって一部の膀胱癌患者の根治的膀胱全摘術を回避」

■癌研究ハイライト

- ・早期腎臓癌の長期予後に術式が影響する
- ・乳癌ハイリスク女性はマンモグラフィを40歳で開始すると利益がある
- ・肝臓癌に対する分子標的薬併用の有効性がマウスで示される
- ・癌サバイバーのための食事と運動に関する新しいガイドライン(囲み記事)

■スポットライト

「力の移入:癌治療のために患者自身の免疫細胞を利用する」

■クローズアップ

「複雑な数値:癌検診の統計値が実際に告げていること」

■FDA 情報

「FDA が進行期軟部肉腫の治療に新薬(パゾパニブ)を承認」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

注目の臨床試験

各界のトピック

その他の情報

■放射線化学療法によって一部の膀胱癌患者の根治的膀胱全摘術を回避

膀胱癌の治療において、放射線療法に化学療法を追加すると、副作用を実質的に増加させずに放射線療法単独よりも再発リスクを低下させる可能性があることを英国の研究者が明らかにした。



新たな知見により、一部の膀胱癌の治療で化学療法によって放射線療法の効果が高まることが明らかになった。

放射線化学療法と呼ばれるこの併用療法の試験には、筋層浸潤性膀胱癌の患者 360 人が参加した。筋層浸潤性膀胱癌は、潜在的に致命的な膀胱癌である。このランダム化第 3 相試験の結果は 4 月 19 日付 *New England Journal of Medicine* 誌に発表された。

「この試験の成功は、膀胱を切除しなければならない患者が減る可能性があることを意味します」と共同研究責任者であるパーミンガム大学の Dr. Nick James 氏は電子メールに書いている。「このアプローチは、外科手術に耐える体力のない患者に、手術に代わる実施可能な治療法を提供することにもなります」。

付随論説の筆者らはこれに同意し、この試験を「歴史的な」研究と呼んでいる。

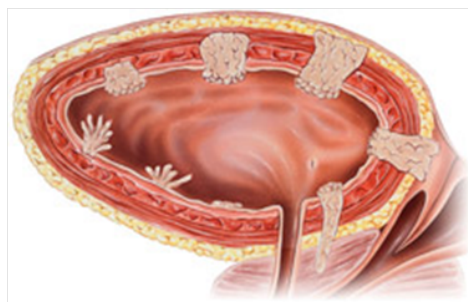
「これらのデータには、強い説得力がある」と論説委員の一人であるマサチューセッツ総合病院およびハーバード大学医学部の Dr. William Shipley 氏は述べている。「いまや放射線化学療法は、筋層浸潤性膀胱癌患者とその主治医にとって、検討すべき治療の選択肢の 1 つとみなすことができます」。

膀胱の温存

この研究で、182 人の患者が放射線療法に加えてフルオロウラシルとマイトマイシン C による化学療法を受ける放射線化学療法群に、178 人の患者が放射線療法単独群に無作為に割り付けられた。参加者全員が筋層浸潤性膀胱癌の患者であった。

2 年以内に膀胱または周囲組織に再発したのは、放射線化学療法群の患者では 33%、放射線療法単独群の患者では 46%であった。追跡期間中央値約 70 カ月の結果から、化学療法を追加することで浸潤癌再発の相対リスクはほぼ半分になることも示された。

放射線化学療法群と放射線療法単独群で、全生存率に統計的に有意な差はなかった。再発後、膀胱を外科的に切除(膀胱全摘除術)した患者は、放射線化学療法群より放射線療法単独群のほうが多かった。この手術率の増加が、併用療法によって生存率が改善するかどうかの判断を難しくしている可能性があるという研究者は指摘している。



ほとんどの膀胱癌は膀胱の内面を形成する細胞内で発生する。その一部で、癌細胞が膀胱壁や他の周囲組織に浸潤する。このイラストは、非筋層浸潤性癌から筋層浸潤性癌に至る、膀胱癌の 7つのステージを图示している。

この試験は、放射線化学療法と膀胱の外科的切除を直接比較するものではないが、筋層浸潤性膀胱癌の患者はかなりの割合で根治的膀胱全摘術を回避できるという証拠を追加するものになる、と NCI の放射線研究プログラムの臨床放射線腫瘍学科の長を務める Dr. Bhadrasain Vikram 氏はいう。

「これらの試験は、筋層浸潤性膀胱癌が比較的稀であること、(特に米国で)多くの泌尿器科専門医が膀胱の切除は可能であれば望ましい治療であると確信していることから実施が難しいのです」と Vikram 氏は続けた。(非筋層浸潤性膀胱癌は致命的でなく、多くの場合、膀胱鏡下での簡単な手術が有効である。)

肛門癌でも同様の結果

膀胱癌に対する放射線化学療法試験の背景にある理論的根拠は、他のいくつかの癌腫ですでに実証されているように、化学療法が放射線療法の効果を高めるであろうというものであった。実際に、この新たな結果は、外科手術で肛門を切除する心的外傷を回避できた肛門癌患者での実績と重なると Shipley 氏はいう。

米国において膀胱癌を化学療法で治療する場合、医師はこれまで、フルオロウラシルとマイトマイシン C の併用ではなく、**シスプラチン**を中心とした併用療法を用いてきた。放射線化学療法でどの薬剤を使用するか判断は、個々の医師に委ねられることになるだろうと論説委員らは述べている。

どの薬剤を使用するかにかかわらず、外科手術は、臓器を温存する方針で治療を受ける患者にとって今後も重要な選択肢であり続ける。放射線化学療法を受けた後に再発した患者は、外科手術など追加の治療が必要となる。ただし、すべての患者が外科手術の対象となるわけではない。

「放射線化学療法は手術を受けられない患者にとって選択肢の 1 つとなりますが、本研究は特にこの患者層を対象とするものではありません」とノースカロライナ大学ラインバーガー総合がんセンター（ノースカロライナ州チャペルヒル）の泌尿器腫瘍学プログラムの共同責任者である Dr. Matthew Milowsky 氏はいう。「この治療法は必ずしもすべての患者を対象としているわけではないため、膀胱温存療法を行う患者を適切に選択することが重要です」。

患者と治療法のマッチング

診断時にこの治療法の候補者を特定するために役立つ腫瘍マーカーとなりそうな物質が、今後の研究によって評価されるであろう。Shipley 氏によると、有望なマーカーの 1 つは、放射線で誘発される DNA 損傷への細胞応答に関連する、MRE11 と呼ばれるタンパク質である。

その間にも、今回の新たな知見によって、膀胱の温存を目指す治療方針への関心が高まる可能性がある。「膀胱の切除は患者のその後の一生に関わる大手術です」と、共同研究責任者で、英国癌研究所および王立マースデン英国保健サービス（NHS）基金トラストの Dr. Robert Huddart 氏は声明で述べている。

米国では膀胱温存療法は十分活用されていないとシダーズ・サイナイ医療センターの放射線腫瘍学に講座を持つ Dr. Howard Sandler 氏は指摘する。手術の適応のある患者の圧倒的多数は手術を受けるが、その理由の 1 つとして、放射線を中心とする治療法と手術を比較する良質な研究がほとんどないことが挙げられる。

「この研究から得られることは、筋層浸潤性膀胱癌の患者は、化学療法と放射線療法を併用する膀胱温存術が果たす役割について主治医と相談すべきだということです」と Sandler 氏は述べている。

— Edward R. Winstead

癌研究ハイライト

◆早期腎臓癌の長期予後に術式が影響する

新しい臨床試験によると、高齢の早期腎臓癌患者は腎臓全体でなく、腫瘍のみを取り除いた方が長く生存することが明らかとなった。しかし、癌特異的生存率は、腎部分切除を行うか根治的腎摘出術を行うかに関係なく、同程度であった。この**知見**は JAMA 誌 4 月 18 日号に掲載された。

ミシガン大学総合がんセンターの Dr. David Miller 氏は、NCI の SEER メディケアデータベースのデータを用いて、1992～2007 年の間に、4 cm 以下の腎臓癌（ステージ T1a）に対して外科的治療を受けた約 7,100 人のメディケア受給者を分析した。

筆者らは、統計モデルを用いて 2 つの治療群間の差を調整した。分析によると、腎部分切除術を受けた患者は、総死亡リスクが 46%低かった。このモデルに基づく、8 年の追跡期間中、7 人が根治的腎摘出術の代わりに腎部分切除を行う毎に 1 人の死が避けられたと推定された。

根治的腎摘出術は慢性腎臓病を発症するリスクを大きく増大させることが**試験で示されている**。今回の JAMA

の試験などで見られる生存率の差は、根治的腎摘出術を受けた患者では、心血管イベントなど慢性腎臓病の長期合併症が多く起こることに起因するのではないかと Miller 氏は説明する。しかし、生存率の差の原因が本当に合併症によるものかどうかを調べる試験がさらに必要であると注意している。

診療ガイドラインでは現在ほとんどの早期腎臓癌患者に対して腎部分切除が推奨されているが、この術式はまだ普及していない。今回の試験では、腎部分切除を受けたのは患者の 27%のみであった。腎部分切除は根治的腎摘出術よりも技術的に難しく、短期合併症が多いので、どちらの術式を選択するにしても利点と欠点があることを Miller 氏は認めている。

診断後すぐには治療せず注意深く腫瘍を経過観察する監視療法が、もうひとつの選択肢になる患者もいる。また、低侵襲のロボット手術も腎部分切除を行う際に用いられつつあると、Miller 氏は付け加えた。「ロボット技術により、腎部分切除は技術的にずっと行い易くなったと私は思う」。

◆ 乳癌ハイリスク女性はマンモグラフィを 40 歳で開始すると利益がある

乳癌を発症するリスクが平均の 2 倍ある女性が、2 年に 1 回のマンモグラフィ検診を 40 歳で開始することの利益と不利益は、平均的リスクの 50~74 歳の女性が同じ検診を受けるのと同様であることが新しい試験で明らかとなった。Annals of Internal Medicine 誌 5 月 1 日号に掲載されたこの結果は、個別化したリスクに基づく検診を推進する重要な知見となるかもしれないと筆者らは述べている。

Annals 誌の同号に掲載された比較試験では、40~49 歳の女性で、第 1 近親者(親子、兄弟姉妹)に乳癌患者がいる人、もしくは乳腺密度の高い女性(Breast Imaging Reporting and Data System カテゴリー 4 の乳腺密度)では、乳癌リスクが平均の 2 倍としている。

50~74 歳の女性と同様のマンモグラフィ検診により、50 歳未満のどのような女性に利益があるのか決定するために、オランダのエラスムス医療センターの Nicolien van Ravesteyn 氏は、NCI 助成の Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network(CISNET)を用いて開発した 4 つの乳癌モデルを用いた。これらのモデルにより、乳癌を発症する様々なリスクを想定して、40 歳代の女性がマンモグラフィ検診を受けることの利益と不利益を見積もることができる。このモデルは、乳癌サーベイ

ランス・コンソーシアムから得た、検診で撮影されたフィルムとデジタルのマンモグラフィデータも追加して組み込んでいる。

若年女性では乳癌リスクが低いためにマンモグラフィ検診により避けられる死亡は少ないと、筆者らは説明した。だからほとんどの若年女性では、マンモグラフィ検診の不利益は利益よりも大きい。

今回のモデルによると、乳癌発症リスクが 2 倍ある女性では、「40 歳代で 2 年に 1 回の検診を行うことの利益と不利益のバランスは、平均的リスクの女性が 50 歳代で検診を始める場合と同程度であった」と筆者らは述べている。今回のモデルでは検診を毎年行っても利益はほとんど増えず、また偽陽性によるリスクはフィルムよりもデジタルによるマンモグラフィで高かった。

「40 歳代での検診を個人的あるいは公的に行うことの判断は複雑である。今回の結果でこれについての判断材料がひとつ増えた」と、NCI のサーベイランス研究プログラム所属で CISNET 乳癌グループの科学コーディネーターの Dr. Kathy Cronin 氏は述べた。「今回の結果は、どのような女性が 40 歳代で検診を受けるべきかを直接的に示したわけではないが、女性と担当医が相談する上で個人的リスクを考慮することの重要性を強調しているといえる」。

◆ 肝臓癌に対する分子標的薬併用の有効性がマウスで示される

1 つの標的に対して異なる作用メカニズムを持つ 2 つの薬剤の併用は、どちらか単剤で使用するよりも、肝臓癌のマウスモデルにおいて腫瘍縮小効果と変化した遺伝子発現を元に戻す作用が強いことが新しい知見で示された。Science Translational Medicine 誌 4 月 5 日付電子版で発表された、これらの予期していなかった発見に基づいて、研究者らは肝臓癌やその他固形癌の患者にこれら薬剤を併用する早期臨床試験を開始した。

これら 2 つの薬剤のうち 1 つは、既に多くの癌治療に承認されているエベロリムス、もう 1 つは臨床試験中の治験薬である BEZ235 であり、細胞増殖や自食作用をコントロールするタンパク質である mTOR を阻害する。

mTOR シグナル経路は多くのヒトの癌で(肝臓癌ではその 40~50%で)活性が強くなっている。エベロリムスやラパマイシンと呼ばれる mTOR 阻害剤は、肝臓癌患者において臨床試験中である。

しかし、現在臨床で用いられているラパマイシンは細胞中の mTOR シグナルを完全には阻害しないと、今回の新しい試験を行ったシンシナティ大学の Dr. Sara Kozma 氏は説明した。同氏によると、最初は BEZ235 がラパマイシンよりも効果があるかどうかを見るために研究を開始したという。しかし驚いたことに、2 剤を低用量で併用すると相乗効果が認められた。

さらに研究を行うと、2 剤併用によりプラセボやどちらか単剤よりも、肝臓癌を抑制すると考えられる自食作用を増強することが示された。自食作用の増強がどのように腫瘍縮小に寄与するのかについてはさらに研究が必要であると、同氏はコメントした。

「BEZ235 とすでに診療での使用が承認されている薬剤の相乗効果の発見は、[BEZ235]の臨床使用を早めるかもしれない」と Kozma 氏は述べた。さらに、低用量で

癌サバイバーのための食事と運動に関する新しいガイドライン

アメリカ癌協会 (ACS) の新しいガイドラインによれば、癌サバイバーは健康的な食事をし、適度な運動をし、健康体重を維持すべきである。このガイドラインは CA: A Cancer Journal for Clinicians 誌 4 月 26 日号に掲載された。このガイドラインでは、様々な癌サバイバーに対して食事、運動に関する推奨がなされており、いくつかの頻度が高い癌での栄養や運動に関する科学的知見がまとめられている。一般的に、飽和脂肪が少なく、果物、野菜、全粒、タンパク質が多い食事と、1 週間に 150 分の中程度の運動や 1 週間に 75 分の活発な運動が推奨されている。またこのガイドラインにはアルコール、抗酸化物質、脂肪、サプリメントなどに関するよくある質問も掲載されている。

関連情報:「[適正バランス：癌サバイバーの適正体重維持のために](#)」

スポットライト

■力の移入：癌治療のために患者自身の免疫細胞を利用する

2 回シリーズの記事のうち初回は、養子細胞移入 (ACT) と呼ばれる癌に対する免疫増強療法に関する記事であり、進行メラノーマを治療するために腫瘍浸潤リンパ球を用いる ACT の一形態に焦点を絞る。5 月 15 日付の NCI キャンサーブレティンの第 2 回の記事では、遺伝子組換え T 細胞を用いて、さまざまな癌の治療のために研究されている ACT の一形態について述べる予定である。また、ACT を小規模な臨床試験から日常診療で使用できるようにするうえでの課題についても考える。

「この患者さんたちはおそらく治癒しています」とは、ほとんどの腫瘍専門医が進行癌患者について言えることではない。だが、NCI の Dr. Steven Rosenberg 氏は、NIH 癌センターで主導した 3 件の小規模臨床試験で治療を受けた多数の進行メラノーマ患者について説明するのに、まさにこの言葉を使った。

この試験では、患者 (大半が体中に腫瘍が広がり [転移性疾患]、ほぼ他の治療選択肢を使い果たしていた) は、養子細胞移入 (ACT) として知られる処置を受けた。



腫瘍浸潤リンパ球を用いた治療を受けた進行メラノーマ患者の治療前と後の写真。治療開始後 2 週間以内に大きな腫瘍が消えた。

ACT では、患者自身の免疫系細胞の一部を取り出し、数十億個を研究室で培養して、患者に戻す。これは、免疫系

が独力でできる方法ではなく、腫瘍を攻撃できる免疫細胞の侵攻力を供給するという考えである。

「メラノーマにおける結果は印象的です」と Rosenberg 氏は述べた。同氏は、NCI 癌研究センターの外科部門で同僚らと ACT の先駆的な研究を 10 年以上行っている。

主にこの外科部門の成功に基づき、ACT をメラノーマに用いたり、他の癌にも拡大して研究プログラムを開始している研究者のグループは、米国内と外国で少数だがその数を増しつつある。

何らかの形態の ACT で治療を受けた患者は、今のところ数百人にすぎないが、これまでに報告された有望な結果はさらに注目を集めており、いつの日かより多くの患者に利用できるだろうという希望がこの分野の研究者のあいだで高まっている。

TIL が攻撃するとき

3 件の NCI の試験で用いられた ACT の手法では、患者の腫瘍検体から腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) というリンパ球を採取し、最大の抗腫瘍活性を持つ細胞はどれかを知るための検査を行い、その後、その特定の細胞を数週間にわたって研究室で培養する。

この 1 回限りの治療では、主に T 細胞からなる新たに培養したリンパ球を、インターロイキン 2 (IL-2) と呼ばれるサイトカイン(免疫刺激因子)と共に、患者に戻す。

十分に高用量の IL-2 は、それ自身で、メラノーマと進行腎癌患者の一部に対して、非常に効果的で治癒的ともいえる治療法であり得ると、外科部門上級研究者 Dr. James Yang 氏は説明した(IL-2 は、両疾患を適応として米国食品医薬品局から承認を受けている)。しかし、投与が難しく、副作用が大きい場合があって、臨床現場での使用は非常に限られている。

拡大培養した TIL 細胞の移入を受ける前に、患者は、一連の化学療法と現在の治療の形態の一つである放射線全身照射を受けることによりリンパ球枯渇状態となる。リンパ球枯渇療法により、「患者は障害なくリンパ球注入を受ける準備が整う」と Yang 氏は述べた。障害とは、注入される大量の T 細胞の邪魔をする可能性のある他の免疫細胞などのことである。

これまでの結果は印象的である。3 件の試験で治療を受けた 93 人の患者のうち、20 人で腫瘍が完全に消滅(完全奏効)した。この 20 人のうち、19 人で腫瘍なしの状態が 5 年を超えて持続した(これらの患者の大半の腫瘍は他の免疫療法に反応しなかった)。全体として、52 人の患者で腫瘍が大幅に縮小した。

(養子細胞移入の背景にある) 考え方は、免疫系が独力でできない方法で腫瘍を攻撃できる免疫細胞の侵襲力を供給するということである。

一部の完全奏効の状態は 8 年を超えている。「私の見方では、それは、転移性メラノーマ患者の一部をおそらく治癒させることができるというよい証拠です。私は『治癒』という言葉を軽く使うことはありません」と Rosenberg 氏は述べた。

Dr. Patrick Hwu 氏は、NCI の外科部門で研修し、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターで実施した進行メラノーマ患者の小規模臨床試験で同様の結果を得ている。MD アンダーソンで治療を受けた 50 人の患者のうち半数は部分的あるいは完全な腫瘍反応を示したと同氏は報告した。

TIL 療法は「明らかに転移性メラノーマの最善の治療の一つです」と Hwu 氏は述べた。NCI 以外で TIL と他の形態の ACT 療法を用いることは、研究上の重要なステップであると同氏は強調した。「私たちは、他の施設でもできることを証明しなければならなかったのです。」

その過程で、NCI、MD アンダーソンなどの確立した免疫療法プログラムに参加する研究者らは、施設自身のプログラムを構築する途中あるいは構築を希望している他の施設

の研究者らと協議している。たとえば、Hwu 氏らは、フロリダのモフィットがんセンターの免疫療法プログラムを確立するために同センターの研究者と協力した。

TIL 療法は外国にも広まっている。Dr. Jacob Schachter 氏は、イスラエルのシェバ医療センターで TIL 療法を主導し、転移性メラノーマ患者で同様の結果を得ている。これまでに治療を受けた 51 人の患者のうち、6 人が完全奏効、15 人が部分奏効、多数の他の患者が病変安定を達成した。

「臨床的な反応があった人の 70% が治療 2 年後にまだ生存しています」と同氏は述べた。

より良いものにする

この治療法は有望ではあるものの、克服すべき障害はある。他の癌の治療法と同様、TIL 療法には副作用がある。IL-2、リンパ球枯渇に関連する毒性に加え、数十億もの T 細胞注入は、患者にとって重篤で致死性にもなり得る問題を引き起こす可能性がある強烈な免疫反応の引き金となる場合がある。そして、一部の患者では、大量の T 細胞を培養することはできない。

Schachter 氏のグループは、「若い」TIL に焦点をしばって、この後者の問題に取り組もうとしている。それは、患者の腫瘍から採取したリンパ球の研究室での培養期間を短縮し、抗腫瘍活性を示すかどうかの検査による拡大培養のための選択を行わないという意味である。

こうした「若い」TIL は、外科部門の研究者らも研究中で、「『選択された TIL』よりも培養が比較的容易です」と Schachter 氏は述べており、そのため研究者はより多くの患者に首尾よく治療を施すことが可能になっている。

外科部門の研究者らは、TIL が癌細胞上の分子標的を見つけて狙いを定めたときにサイトカインの IL - 12 を分泌するよう遺伝子操作した TIL の試験を開始した。この治療を受けた最初の数人の患者で有望な結果が得られている。

MD アンダーソンの Hwu 氏らは、TIL 療法を樹状細胞ワクチンや ipilimumab(イピリムマブ、製品名 Yervoy)などの他の免疫療法と組み合わせて用いている。また、癌細胞まで導く手助けをするケモカインとして知られる分子の受容体を発現するように TIL の遺伝子操作も行っている。

Hwu 氏のプログラムの主要な焦点は、プロセス全体を標準化することだと同氏は述べた。「まだ、あらゆる患者の TIL 細胞を首尾よく培養できていません。ですから、私たちは、最終生成物をより良くし、より多くの患者で細胞の培養を行える方法を常に探しています。」

TIL 療法がさらに広く利用されるためには、たしかに課題があると Rosenberg 氏は認めた。しかし、さらに研究を進め、支援を得て、経験を増せば、その課題は克服できると同氏は信じている。

「メラノーマのような命にかかわる病気になって、疾患の永続的な完全退縮を誘導できる治療法があるなら、皆その治

療を欲するでしょう」と同氏は述べた。

—Carmen Phillips

研究室からクリニックへ、そしてまた研究室へ

NCI の外科部門の TIL 療法は、世界中の他の施設で研究中の ACT 療法の基礎となり、外科部門の研究者が主導する基礎研究やマウスモデルを用いた研究に基づいて精緻なものとなっている。

たとえば、Dr. Nicholas Restifo 氏が中心となって行われたマウスモデルを用いた研究では、放射線を照射することによるより強いリンパ球枯渇によって治療がさらに効果的になり、この知見から NCI 主導のヒト対象の試験に用いられる TIL 療法を同じように変えることになった。3 件の試験のうち、最も高い線量の放射線照射を用いた試験では、完全奏効の達成率が最も高く 25 人のうち 10 人であり、そのうち 9 人の奏効状態は 5 年以上継続した。

Dr. Rick Morgan 氏は、IL-12 を発現するように遺伝子操作した TIL の基礎研究やマウスモデルを用いた研究を主導したが、それは重要な進展であった。なぜなら IL-12 はマウスで腫瘍を死滅させる力があるが、非常に毒性が強く、ヒトで全身に投与した場合、致命的になり得るからである。

基礎研究と臨床現場とのやりとりというそのプロセスの性質は、外科部門の研究の土台である。「それは、NIH 臨床センターと NIH の内部プログラムの非常にユニークな特徴だと思います」と Yang 氏は述べた。「ランチを共にし、クリニックで得た結果や、それを基礎研究にどう応用できるかを話し合うことができます。基礎研究で何が起きているか、またそれをクリニックでの手法にどう影響させるべきかを話し合いました。これまで関わってきたどの研究よりも、速く生産的です」。

クローズアップ

■数値の解説：癌検診の統計値を正しく読み取るために

過去数年にわたり、癌検診についての話し合いは医学界内部で変化し始めている。乳癌、前立腺癌、および卵巣癌検診については、多くではなく少ない回数数の定期検診を推奨するという傾向にある。これらの推奨は、直感的に理解しにくいかもしれないが、検診の回数を多くしても必ずしも癌死は減少しないこと、検診によっては効果があるというよりむしろ害になるという新しい理解に基づくものである。

検診の効果にまつわる混乱の多くは、検診研究の結果を記述するのに多く用いられる統計の解釈に由来している。癌検診を受けた人における生存期間（癌の診断後、患者はどの位の期間生存するか）の改善は、その検診により救命されることを意味するように理解されることが多い。

しかし、幾つかのバイアスがあるため、生存期間や生存率を検診効果の正確な判断に用いることはできない。

バイアスの原因

症状による癌診断の前に、検診によって癌が早期に発見されると、リードタイム・バイアスが生じるが、早期診断によって疾患の経過が変わることはない。（さらに詳しい説明は原文右図参照 [画像内語句およびキャプション訳は下記]）

リードタイム・バイアスは、発見後の生存期間を比較するすべての解析に伴うものである。リードタイム・バイアスが

あるため、検診さらに言えば早期診断による癌発見後の 5 年生存率は、検診により救命が可能かどうかを判断するにはそもそも不正確な基準となる。残念ながら、発見後の寿命が延びるという認識が医師にきわめて強い可能性がある。テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター生物統計学教授 Dr. Donald Berry 氏は述べた。

「『ドナルド君、マンモグラフィができる以前の 20 年前を考えてみたまえ。当時、乳癌患者を診ていても 5 年後にはその患者は死亡していたが、今や診ている乳癌患者が 15 年後でも戻ってくるのだよ。再発しなかったということだ。検診には驚くべき効果があることは明らかだ』、と私に語った優秀な腫瘍専門医がいます」と同氏は話した。「しかし私は『ノー』と言わねばなりません—2 つの患者群間の差はバイアスにより完全に説明できたのです」。

検診研究におけるもう一つの交絡現象は、レンジス・バイアス・サンプリング（または「レンジス・バイアス」）である。レンジス・バイアスとは、症状が発現する前に急速に成長する癌よりも、長く体内に存在し、成長が遅く侵襲性の低い癌のほうが検診により発見される可能性が高いことをいう。

Berry 氏は検診をポテトチップの袋に手を突っ込むのに例えて、大きいチップのほうが手に触りやすいので取りだす可能性が高いと説明した。同様に、検診については、「成

長が遅い癌は、検診による発見が可能な発症前の期間—いわゆる滞在時間がより長いので、もっばらこの癌を発見することになるのでしょうか」と述べた。

レンジス・バイアスの極端な例は過剰診断であり、それは検診によって発見された成長の遅い癌で、患者の生涯で決して有害とはならず治療を必要としなかったであろう癌のことである。過剰診断があるため、早期発見された癌の数も、検診により救命が可能であるかどうかの正確な判断基準にならない。(さらに詳しい説明は原文左図参照[画像内語句およびキャプション訳は下記])

図では最悪のシナリオを想定しているが、通常過剰診断の影響は、実生活でそれほど極端ではない。検診で発見された癌の大半は確かに治療を要するのである。しかし一部の癌はそうではない。例えば、最新研究では**検診で発見された乳癌の 15~25%、検診で発見された前立腺癌の 20~70%**は過剰診断であると推定されている。

命を救う基準とは

これらのバイアスを回避して、検診によって命が救えるかどうかを知る唯一の信頼できる方法は、**ランダム化試験**に基づいて、検診群の人では対照(通常のケア)群の人より癌死が少ないと示すことである。例えば、NCI が資金提供したランダム化全米肺検診臨床試験(NLST)において、ヘビースモーカーでは、胸部 X 線による検診と比較して低線量スパイラル CT による検診で肺癌死が 20%少なかった(過去の研究では胸部 X 線による検診は肺癌による死亡率を低下させなかったことが認められている)。

しかしながら、検診による死亡率改善はわずかであるように見えることが多い。幸い癌によって死亡する可能性がある人もわずかなので、実際の数値が小さくなるのである。「癌によって死亡する可能性がそもそも低い場合、リスクの減少はそれほど大きくありません。そのため適切な検診の効果でも、絶対的な数値は小さくなります」と、健康政策・臨床診療ダートマス研究所の医学部教授でありバーモント州ホワイトリバー・ジャンクションの退役軍人病院アウトカムグループ共同ディレクターの Dr. Lisa Schwartz 氏は語った。

例えば、NLST の症例で、肺癌死亡の相対リスクの 20% 低下は、約 6 年半後の追跡調査での肺癌死亡率約 0.4% の低下(胸部 X 線群 1.7%から CT 検査群 1.3%までの低下)に相当すると、NCI 癌予防部門ディレクターである Dr. Barry Kramer 氏は説明した。

Schwartz 氏らが発表したアメリカ内科学会誌 3 月 6 日号の最新研究は、検診による生存率の改善は、数値が大きく誤解を招きがちであるのに対して、検診による実際の死亡率の低下は、数値は比較的小さいけれどこれが救命の指標になることが、熟練した医師にさえいかに理解されにくいを示している。

熟練した医師でも難しい

検診統計に対する地域の医師の理解を調べるため、Schwartz 氏と、同じくダートマス研究所所属で退役軍人アウトカムグループの共同ディレクターを務める Dr. Steven Woloshin 氏、およびドイツのマックスプランク人間発達研究所の共同研究者らは、2 つの仮想検診に基づくオンライン調査票を開発した。その調査票が、ハリス・インタラクティブ社の医師パネルで募集された地域医療、内科、または総合医療に特化している 412 名の医師に提供された。

2 つの仮想検診の効果について、異なる 2 通りの方法で参加した医師に説明された。つまり、5 年生存率と死亡率低下である。また参加医師は発見された癌の数と早期に発見された癌の割合などの追加情報を受けた。

その調査結果は、広範に誤った理解がなされていることを示した。5 年生存率の改善は検診が命を救うことを示していると誤解していた医師(調査した医師の 76%)と、死亡率のデータはその証拠を提供するものであると正しく理解していた医師(調査した医師の 81%)はほぼ同程度であった。

検診を受けなかった人に比べて検診を受けた人により多くの癌症例が発見されたということは、検診により命が救われることを示すと、誤って信じていた医師が約半数いた。(診断の時期を早め、早期治療が晩期治療よりも効果的である場合、事実、検診が命を救うことができる)。そして、検診により多くの癌を早期に発見できることを示す証拠があるなら、検診を推奨するだろうと、調査した医師の 68% が述べた。

医師らは、意味のある死亡率のデータで裏付けられた検診より、不適切な生存率のデータで支持された検診を推奨する傾向が 3 倍強かった。

要するに、「一般医の大多数は、検診が役立つかどうかについて、どの検診統計が信用できる証拠を示しているかを知らないのです」と Schwartz 氏は述べた。「彼らは検診により癌死が低下したという意味のある証拠によって裏付けられたものより、関係のない証拠によって支持された検診を推奨する傾向が強かったのです」。

検診の指導

「ある意味ではこれらの結果は驚きではありませんでした。なぜなら検診統計学は医学部の標準カリキュラムに含まれていないと思うからです」と Schwartz 氏は述べた。

「医学部在籍時と研修期間中、検診統計学は指導課程にありませんでした」と Woloshin 氏は同意した。

「われわれは研修医や医学部生に検診統計を正しく解釈する方法と誇張を見抜く方法を教えるべきです」と Schwartz 氏は付け加えた。

一部の医学部はこのカリキュラムを開始した。ノースカロライナ大学(UNC)医学部は検査科学(Science of Testing)という課程を導入したと UNC 医学部教授の Dr. Russell

Harris 氏は説明した。当課程には 5 年生存率と死亡率の結果に関する要素が含まれる。

UNC チームも最近医療品質研究調査機構から予防医療実践評価研究センターを作るため研究助成金を受けた。「われわれがしなければならないのは、医学生だけでなく地域医に対しても検診の是非を理解する手始めになるような話をする事です」と Harris 氏は言った。

また Schwartz 氏と Woloshin 氏は検診研究の結果を広めるリポーター、推奨者、すべての人のためによりよい訓練が不可欠であると考えている。「多くの人々がそれらの情報記事やメッセージを見るので、そのような記事を書く人が理解することが必要です」と Woloshin 氏は語った。

患者も、主治医に尋ねるべき正しい質問を知ることが必要である。「常に正しい数値を尋ねることです」と同氏は助言した。「検診を受ける際 5 年生存率が 10%から 90%に変化するといった数字が載っている広告を目にするでしょう。しかし、あなたが聞かなければならないことは「検診を受けた場合、または検診を受けなかった場合に、その疾患で死亡する可能性はどれくらいなのかということです」。

--- Sharon Reynolds

【上段右画像内語句およびキャプション訳】

リードタイム・バイアス

検診せず

癌の出発点 67 歳で症状により癌と診断。

5 年生存率 0% → 死亡時 70 歳

検診実施

癌の出発点 60 歳で検診により癌と診断。

5 年生存率 100% → 死亡時 70 歳

リードタイム・バイアスの図解。拡大には[ここをクリック](#)して下さい。画像と説明全文出典。(O. Wegwarth 氏らによる画像。アメリカ内科学会誌 2012 年 3 月 6 日号 156 頁)。

【中段左画像内語句およびキャプション訳】

過剰診断

検診せず

進行性癌患者 1000 人 5 年後 5 年生存率 1000 人中 400 人(40%) 400 人生存

600 人死亡

検診実施

非進行性癌患者 2000 人 5 年後 5 年生存率 3000 人中 2400 人(80%) 2000 人生存

進行性癌患者 1000 人

400 人生存

600 人死亡

過剰診断バイアスの図解。拡大には[ここをクリック](#)して下さい。画像と説明全文出典。(O. Wegwarth 氏らによる画像。アメリカ内科学会誌 2012 年 3 月 6 日号 156 頁)。

最近の検診勧告の変化

- 米国予防医療作業部会 (USPSTF) 2009 年改訂版マンモグラフィの推奨
- さまざまな医療機関が 2012 年 3 月の頸部癌検診ガイドラインへの変更を提案。
- USPSTF は、前立腺癌の平均的リスクの無症状の男性は前立腺特異抗原 (PSA) の検査による定期検診を行うべきではないとの勧告原案を発行した。

その他のジャーナル記事: 2008 年勧告にもかかわらず中年男性の前立腺癌検診率に変化なし 75 歳以上の男性の自己申告による前立腺癌の前立腺特異抗原 (PSA) 検診率は、2008 年米国予防医療作業部会 (USPTF) による 75 歳以上の男性の前立腺癌定期検診に対する勧告にもかかわらず、2005 年と 2010 年の間に変化がなかった。2005 年および 2010 年の米国国民健康聞き取り調査 (NHIS) の Cancer Control 付録についてのデータに基づく知見が、JAMA 誌 4 月 25 日号で報告されている。

シカゴ大学の Dr. Scott Eggener 氏らは、2005 年に 75 歳以上の男性 1,552 名中 43% が PSA による検診を受けたと報告し、2010 年には同年齢男性 1,205 名中 44% が検診を受けたと報告したことを示した。

「USPTF 勧告とその後の実際の診療での不一致は、PSA 検診におけるガイドラインの認識不足、奨励金、または患者や医師の PSA 検診への信頼を反映していると考えられる」と研究の著者らは述べた。Eggener 氏は 2010 年までに実際の診療に変化が見られることを期待していたと述べ、「特に 2008 年の勧告以降、主な出版物で広く取り扱われている。

昨年 10 月、USPTF は健康で無症状の全年齢の男性に対する PSA による癌検診に反対する勧告原案を発行した。「[USPTF 勧告発表後]の臨床実態をモニターすべき」と著者らは結論した。

FDA 情報

■FDA が進行期軟部肉腫の治療に新薬（パゾパニブ）を承認

米国食品医薬品局 (FDA) は先週、化学療法による治療歴がある軟部肉腫患者の治療薬として**パゾパニブ** (Votrient) を承認した。パゾパニブは、血管新生という固形腫瘍の増殖と生存に必要な新しい血管の形成を抑制することで作用する錠剤である。

軟部肉腫は、筋肉、脂肪、線維組織、および他の組織の軟部組織に発生する稀な癌であるが、米国では毎年約 10,000 人で診断されている。パゾパニブの承認に至った臨床試験では、20 種類を超えるサブタイプの肉腫が対象として含まれていた。本薬剤は、脂肪細胞の軟部肉腫患者および消化管間質性腫瘍患者の治療薬としては承認されていない。

「軟部肉腫は多様な腫瘍のグループであり、この種の腫瘍に対するパゾパニブの承認は数十年間で初めての承認となる」と、FDA 医薬品評価研究センターの血

液腫瘍製品室長である Dr. Richard Pazdur 氏は述べた。

パゾパニブの枠囲警告では、患者および医療従業者に対し、重症の、あるいは致命的な肝障害のリスクについて警告している。患者の肝機能のモニタリングを実施し、肝機能の低下が認められた場合は治療を停止するべきであることが添付文書に記載されている。

パゾパニブは本適応に対してオーファンドラッグ指定を受けた。オーファンドラッグ指定は、米国において患者数が 20 万人未満の疾患を治療するための薬剤に対して与えられる。パゾパニブは、進行性腎臓癌の治療薬として **2009 年 10 月に最初に承認されている**。

その他の記事タイトルと要約 (原文)

◆注目の臨床試験【原文】

「高リスク早期肺癌に対する外科療法と放射線療法」

I 期非小細胞肺癌の高リスク患者において、肺小葉切除（小線源治療を併用または非併用）と定位的放射線治療を比較するランダム化第 III 相試験 (ACOSOG-Z4099)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/050112/page6>

◆各界のトピック【原文】

「先端技術：スモールビジネスが癌医療に革新をもたらす」

NCI の SBIR (スモールビジネス革新研究) 開発センターが資金援助する 18 の企業が、SBIR 2012 投資家フォーラムにおいて、各社が開発する新世代の癌治療、診断、装置について発表した。「米国の癌研究でスモールビジネスは大きな役割を担っている」と SBIR 開発センターのディレクター Michael Weingarten 氏は語る。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/050112/page7>

◆その他の情報【原文】

「NCI R2R (癌研究者と臨床医を結ぶコミュニティ支援プログラム)、5 月のサイバーセミナーを開催」
セミナーのテーマは「公衆衛生プログラムの継続」について

「HBO のドキュメンタリーに NCI の研究者が寄与」

米国では、成人の 3 分の 2 および子供の 3 分の 1 が太りすぎまたは肥満である。肥満は米国の死亡原因の上位 10 位中 5 つの原因に関係する。HBO は、米国疾患対策予防センターなどと共同で「The Weight of the Nation」(国家の重さ) という肥満に関する 4 部構成のドキュメンタリーを制作した。「肥満の蔓延を食い止めることができなければ、歴史上初めて私たちの子供は親より寿命が短いという事態を迎えることになる」と NIH のディレクター Dr. Francis Collins 氏は語る。

「癌サバイバーのための無料ワークショップ開催」

テーマ：喜びを取り戻し意味を見つける

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/050112/page10>

『NCI 広報誌キャンサーブレティン日本語版』

★メルマガ登録

<http://www.mag2.com/m/0000232914.html>

『海外癌医療情報リファレンス』 <http://www.cancerit.jp>

NCI キャンサーブレティン 2012 年 5 月 1 日号

監修者名(記事順): 榎本 裕 (泌尿器科/東京大学医学部附属病院)
小宮武文(呼吸器内科/NCI Medical Oncology Branch)
大野 智 (腫瘍免疫/早稲田大学・東京女子医科大学)
斎藤 博 (消化器内科・検診/国立がんセンター がん予防・検診研究センター)
東 光久 (血液癌・腫瘍内科領域担当/天理よろず相談所病院・総合内科)

顧問 : 久保田 馨(呼吸器内科/日本医科大学附属病院)

この翻訳に関して細心の注意を払っておりますが、全内容を保証するものではありません。

一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ