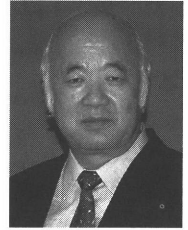


## 癌治療と Evidence Based Medicine (EBM)

### — EBM さえあれば患者を救えるか —

岐阜大学名誉教授、木沢記念病院外科 がん集学的治療研究財団理事長 佐治 重豊



平成15年3月、満63歳で岐阜大学医学部を停年退職し、間もなく1年が経過する。在任期間中は教授職、院長職等々で超多忙のため、「我が身を悩める患者様に捧げる」という医学を心ざした頃の初心が実行困難であったが、漸く臨床医に戻ることができ、外来・入院・手術と本来の仕事ができ、幸せな日々を送っている。可能ならば、診察中に意識がなくなり、息途絶えてあの世に行ければ幸いである。天なる神が臨床医としての私の努力を正しく評価してくれれば、願望が叶うかも知れないと密かに期待し、そのチャンスを狙っている。

退職後自宅には、デスク型パソコン2台、ノートパソコン2台を光ファイバー、B-フレットと無線ランで繋ぎ、さらにコピー器内臓プリンターとスキャナー及びデジタルカメラ用プリンターを連動させ、庭先の芝の上でも日光浴を楽しみながらインターネットにアクセスできる環境を整備し、電子オフィスを完成させた。理由は、平成14年7月から「がん集学的治療研究財団」の理事長を拝命し、臨床試験、施設データマネージャ養成講座、研究助成等々の書類・出版物を電子メールによる添付資料で加筆・修正するためである。可能ならテレビカメラを設置し、財団事務室を適時監視できれば最高であるが、公平性からは自宅の映像をも双方向で提供する必要が生じるので、「過ぎたるは及ばざるが如し」である。幸いこの文明の利器のお陰で東京出張は、厚生労働省や製薬企業への陳情と挨拶、各種委員会開催時等のみになり、回数も週1回程度に減少できた。さらに、メールには交信記録が残るため、全ての書類を正確な時間軸で整理可能で、交信内容は何れも即決判断的に返信しているので、1週間を2日に、1日を半日に短縮でき、財団活動にスピードと活気生まれる様になったと自負している。

一方、平成12年から日本癌治療学会では、19がん種、4補間部門に及ぶ癌治療のアルゴリズム、ガイドライン、標準治療、構造化抄録等をネット上で公開する「臨床腫瘍データベース事業」が開始された。私は幸か不幸かその委員長を拝命し、各領域学会・研究会に当該

がん種のデータベース作成をお願いする末端的業務のお手伝いをさせて頂いている。その関係で、学会本部からのメール数が急増している。それゆえ、海外からのメールを含め日に20本前後となり、日中はノートパソコンで、早朝・夜間は自宅のホストパソコンで受・送信している。時に重い添付資料や沢山の写真が送信されてくるが、光ファイバーでの受信の場合は数秒間でクリアできるため、その快適さに喜びと余裕を感じている今日この頃である。勿論、返事に要する時間や、日に4回以上（早朝、昼、夕方、夜半）メールを開く労力には想像以上のものがあるし、出張先でのノートパソコンによる携帯電話での受信の場合は最長75分の記録があり、辛抱にも程があると、その限界を感じている。

ところで、この背景要因から推察すると、私は癌治療分野で大所高所から意見を述べられる立場にあり、多くの臨床試験を企画し、実施してきた。同時に、各がん種別治療ガイドラインや標準的治療をエビデンスレベルとリコメンデーション（推奨度）を適切に評価して作成してきた。また、実地臨床では患者様の生の声を聞きながら、エビデンスレベルと保険適応の有無、副作用の程度と自分の臨床経験、さらに病院の医療設備と地域性や患者の好み（意志）等を尊重して治療法を選んできた。それゆえ、見出しの副題「EBM さえあれば患者を救えるか」は若干理解困難で、不謹慎さに叱責を買いそうである。

思うに、癌薬物療法における治療効果の評価は、randomized control trial (RCT) による比較対照試験が基本で、大規模臨床試験の結果はエビデンスレベルの高い論文として評価され、ガイドラインあるいは標準的治療で優先的に採用されている。しかし、大規模臨床試験を必要とする背景と理由には、非学問的な曖昧さが若干あり、結果によっては主客転倒する可能性が危惧される。すなわち、癌薬物療法による抗腫瘍効果は微弱で（最近の新規抗癌剤は切れ味が若干向上したが）、無治療対照群に比べても有意差が

生じ難いところに諸悪の根元がある。それゆえ、数千の症例を動員した大規模臨床試験で、5%以下の危険率で有意差がみられても、実地臨床の場で如何ほどの有益性があるのか疑問である。しかし、グローバルスタンダードはEBM至上主義で、RCTによる臨床試験が必要悪(?)となり、統計学者の機嫌取りの臨床試験が、莫大な経費を使用して延々と展開され、薬価高騰に拍車を掛けている。これらが果たして患者中心医療に繋がるのか甚だ疑問である。

もとより、ヒト癌は正常細胞の遺伝子変異の蓄積により癌化し、増殖遺伝子や進展遺伝子の活性化で進行癌となり、自己の増殖に有利な局所環境を構築して、宿主を100%近い確率で死に至らしめる代物である。また近年、遺伝子多型の存在が注目され、癌の増殖・進展が特定遺伝子の組み合わせで規定され、薬剤耐性遺伝子を含めた pharmacogenomics の解析が進んでいる。すなわち、抗癌剤の治療効果が遺伝子多型で規定されているとの考えで、ヒトゲノム解析によるテーラメイド医療が俄に注目を集めている。これには、癌悪性化関連遺伝子多型、薬剤耐性 MDR1 (multidrug resistance) 遺伝子、多剤耐性 MRP (MDR-associated protein) 遺伝子、Bcl-2 関連遺伝子 (アポトーシス抑制)、Topo 構造遺伝子 (トポイソメラーゼ阻害剤耐性機構) 等がある。また、各抗癌剤に対しても5-FUとDPD、MTXとC677T、CPT-11とSN-38-G、CPAとCYP3A5、Taxaneと $\beta$ -tubulin、CDDPとglutathione S-transferase P1-1との関連等が指摘されている。それゆえ近い将来、これら遺伝子多型の存在を治療開始前に生検材料を用いてチェックすることが義務付けられるかも知れない。さらに、生体侵襲に対するTNF- $\alpha$ やIL-6遺伝子多型がSNP解析で判明し、斯かる症例では同じ侵襲でも産生されるサイトカイン量が数倍異なるため、予期せぬ有害事象や合併症を誘起する可能性や、悪性高熱症候群がryanodine receptor (RYR1) 遺伝子多型による可能性が指摘されている。かくして、これらゲノム解析によるテーラメイド医療の正確な実施により、安全で安心できる効果的な治療法が、一般臨床に登場する日も近いかも知れないと期待される。

しからば、大規模臨床試験でのEBMは何を意味するのか? 本来、統計学に基づく比較対照試験は、兄妹交配された純系動物での治療効果の比較試験に適応されるべきで、多様性に富むヒト癌の治療の評価に

は自ずから限界がある。それゆえ、対照群との間にできた偶然の産物と思われる内容でも、その有意差に対し必要以上に高い評価が与えられてきた経緯には、「ボタンの掛け違い」的感覚が存在したのではと推察している。また、対照群に比べ奏効率で高い有意差が立証できても、生存率で差が消失する臨床試験が多い事実を振り返ると、治療選択時点で複雑な心境に浸る。特に、奏効率が血中薬剤最高濃度に依存するため、短期大量投与が原則と考えられてきたが、有害事象も投与量依存性に増悪する訳で、奏効率と生存期間が相関しなければ「ぬか喜び」に近く、患者様の価値観、死生観を無視した治療法として、非難を浴びる時代が来るかも知れないと危惧している。

同様に、進行癌に対する超拡大手術や多臓器合併切除は、外科的に治療切除できても完治は困難で、逆に入院期間の延長、quality of life (QOL) の低下を惹起し、本当に患者が望んだ治療法であったのかと、自責の念に耐えないところがある。すなわち、主治医や医療側の自己満足のために、過酷な治療(手術)を患者に押し付けてきたのではないかとの反省である。幸い、鏡視下補助手術の登場やセンチネルノード・ナビゲーション手術の導入で、バランスの取れた術式が採用され、患者中心医療へと転換しつつあることは、喜ばしい傾向と考えている。

この観点から、癌薬物療法も高いQOLの下での長期延命がゴールである。奏効率での評価はマラソンでの15km通過地点での順位に等しく、ゴール地点での最終成績を意味する訳ではない。しかし、新薬治験の如く承認までの時間短縮を優先する場合は、奏効率での評価も一理はあるが、time to progression (TTP) が最近重視される傾向にあり、若干の進歩がみられている。

一方、ヒトゲノム解析によるテーラメイド医療でも、臨床試験でのEBMを超えられるか疑問で、別の意味で危険性が潜んでいる。すなわち患者の個人情報漏洩以外に、ゲノム解析は単一細胞の情報で、ヒト癌の多様性から総合的な情報を反映しているのか疑問で、「木」を見て「森」を見ず的危険性が常に存在し、総合的な評価法に発展するには、解決されるべき多くの問題を残されていると考えている。

ところで私は、日本消化器外科学会雑誌の編集委員及び委員長を長年経験させて頂いた。この間、所謂著効例の1例報告は根拠が無いとの理由で全て不

採用にしてきた。しかし、不治の病である癌治療で、長期延命できたという事実は、臨床経験として尊重すべき内容で、これら症例の集積はEBM以上の価値を有していたかも知れないと反省している。実地臨床で役立つ治療は、統計にもとづくEBMではなく、個々の症例における治療経験と治療の工夫で、自分の患者様にも是非試みたい誘惑を引き出す程の、素晴らしい治療法の紹介である。奏成功率が40%でも患者サイドではゼロか100%しか無い訳で、奏成功率が高い有意差がみられても、延命できないという不思議な乖離現象は、説明困難かも知れない。

医学が経験医学である以上 narrative based medicine (NBM) は重要で、EBM以上のリコメンデーションがあると信じている。これらは、多くの場合RCTにそぐわない治療法のため、EBMとして立証困難な場合が多い。また、学会や研究会でのコンセンサスに基づく consensus based medicine (CBM) は信頼性がさらに高いと考えている。一方、否定的な結果として評価が終了した治療法でも、米国で行われた大規模臨床試験でたまたま有意差がみられると、

これに高い評価を付け、標準的治療として持て囃す我が国の風潮は誠に滑稽である。

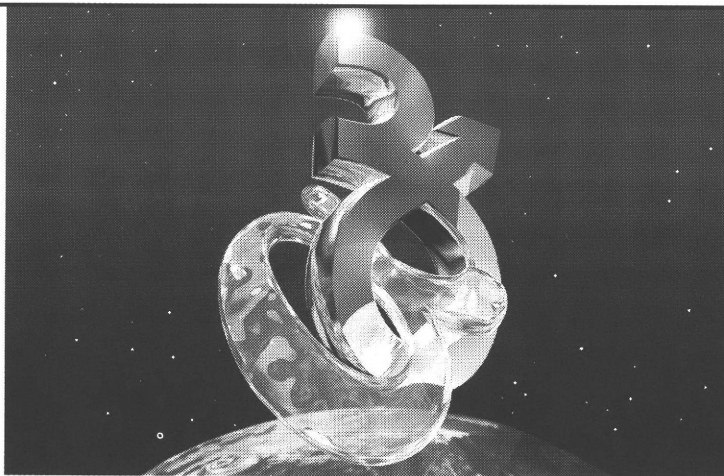
患者中心医療とは、アカデミニズムに基づく高い見識のもと、各症例の特徴を十分理解した上で、今日まで蓄えた臨床医としての「経験」と天性の「勘」の上に成立するものと考えている。それゆえ、高いEBMの下での優れた臨床研究であっても、自分の患者に適切か否かを常に批判的に吟味する態度が重要である。そうすれば、EBMはそれなりの価値があり、自分の患者を救う評価材料になるものと確信している。

(平成16年3月吉日、記)



退官後1か月間の米国旅行：ナイアガラ、アメリカ滝の下で娘、孫、家内と

**Cefamezin<sup>®</sup>α**  
(略号:CEZ)



合成セファロスポリン製剤 薬価基準収載  
**セファメジン<sup>®</sup>α** 注射用  
キット  
筋注用  
〈注射用セファリンナトリウム水和物〉 指定医薬品・要指示医薬品<sup>注</sup>

注) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

●効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等  
につきましては、製品添付文書をご参照下さい。

製造発売元

**フジサワ**

大阪市中央区道修町3-4-7 541-8514  
資料請求先：藤沢薬品工業(株) 医薬事業部

作成年月2000年8月