

Title	頭頸部癌治療においてneoadjuvant化学療法とは何であったか
Sub Title	
Author	田路, 正夫(Toji, Masao)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.4 (2003. 12) ,p.156- 157
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	話題
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20031200-0156">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20031200-0156</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## 頭頸部癌治療において neoadjuvant 化学療法とは何であったか

医療はまさに evidence based の時代に入った。しかし、仮説 (model) の提出とその検証こそ、近代科学が拠って立つ基本原則であり、それなくして、真に有用な evidence の創出はありえないであろう。小生が携わった頭頸部癌治療のこの 20 年間は、ある学問的仮説の検証が、最も自覚的に遂行されたという意味で、医学史上まれなエポックではなかったろうか。その仮説とは、体細胞変異による耐性獲得現象に基づいた化学療法理論、いわゆる Goldie-Coldman model である。これによれば、可及的早期に化学療法を開始することが、患者の長期生存に貢献することが予想され、とりわけ、化学療法を局所治療にさきがけて開始する neoadjuvant 化学療法に、理論的根拠を与えた。80 年代はじめに cisplatin が登場すると、癌征服の夢に燃えた oncologist 達がこの領域に多く集まり、精力的に neoadjuvant 化学療法を臨床に導入していった。しかしながら 90 年代に入り、多くの無作為化対照試験の結果が集積するにしたがって、この理論の正当性を裏付ける証拠の乏しいことが、判明してきたのであった。それと軌を一にするように、我が国において、抗がん剤使用の功罪が社会問題として取り上げられ、齟齬と軋轢、混乱をみたことは、記憶に新しい。ここで仮説と検証という文脈に立ち返って、発展的な批判を試みたい。

Goldie-Coldman model は、二つの単純な命題論理から演繹される、実に単純で、数学的に比類ない美しさをもつ仮説である。二つの命題論理とは、一つは、癌細胞の耐性獲得は、抗がん剤投与に先立ってあらかじめ起こる、体細胞変異による確率的事象であること。もう一つは、微小転移巣において、癌細胞は指数関数的に増殖する、というものである。化学療法の観点からは、癌という疾患は、耐性細胞の出現により、治癒可能疾患から治癒不能疾患に、一瞬にして移行してしまう。しかし、この決定的な出来事は、二つの命題論理にしたがって数学的に計算すると、意外に早期のごく限られた期間に劇的におこりうる、というのがその骨子である。マウス白血病細胞を用いて生存曲線を調べた、Skipper の記念碑的な動物実験の結果は、この仮説にみごとな確証を与えた。

我々はまず、Goldie-Coldman model の前提となる、二つの命題論理の真偽を問うことができる。しかしながら、腫瘍巣が十分に小さいとき、細胞が指数関数的に増殖することは、腫瘍の成長を観察すれば、経験的に否定しがたい事実である。一方、耐性出現が体細胞変異によ

る確率的事象である、という命題は、十分に疑う余地はある。けれども、頭頸部の扁平上皮癌に関する限り、ある化学療法が無効になると、それ以上繰り返しても、まず効果を期待できない。つまり獲得された耐性が不可逆的である、という経験的事実があり、この命題論理を正当化しやすい (この点、乳癌等では事情は異なる。実際、昨今の乳癌の化学療法は、細胞周期による見かけ上の耐性を想定した、Norton-Simon model に根拠付けられている)。

また論理的に言えば、前提となる二つの命題論理を否定せずとも、異なる命題論理を追加することにより、仮説と結果の不一致を説明することができる。古典的には、log cell kill model がよく知られる。これは、化学療法は log cell kill であるゆえ、最後の一つの癌細胞までは死滅させられない、という化学療法限界説であるが、実験腫瘍ではあてはまらない、あるいは、微小転移のある時期に、獲得耐性によらない未知の抗がん剤抵抗性を、想定することも可能であろう。

さて、臨床の現場で実際に得られた結果は、一見意外性に富んだものであった。すなわち、neoadjuvant 化学療法により、原発巣において CR という臨床現象、つまり high log cell kill がしばしば達成される、というポジティブな事実が見られた。しかしその一方で、そうでない場合、つまり PR 以下の反応の場合には、化学療法は長期生存に貢献しない、というネガティブな結果が得られたのである。CR を見込めない化学療法を繰り返すことは、長期予後を改善する目的においては、無意味である。これはどのように解釈されるか。

議論を明快にするため、標準的な局所治療により制御される範囲の腫瘍構成因子を  $\alpha$  因子、制御されない範囲に存在する微小転移巣を  $\beta$  因子としよう。また、 $\alpha$  因子のみで  $\beta$  因子を含まない疾患を限局型  $\beta(-)$ 、 $\beta$  因子を含む疾患を進展型  $\beta(+)$  とする。時刻  $t$  における癌の状態を  $F_t = (\alpha_t, \beta_t)$  とし、診断時の状態を  $F_0 = (\alpha_0, \beta_0)$  とするならば、概念的に  $\beta_t = \beta(\beta_0) + \beta(\alpha)$  と記述できる。 $\beta(\beta_0)$  は  $\beta_0$  に由来する  $\beta$  成分、 $\beta(\alpha)$  は、その後新たに追加された、 $\alpha$  因子に由来する  $\beta$  成分を指す。Goldie-Coldman model は、微小転移巣を対象とした議論であることを忘れてはならない。つまり、化学療法による長期生存の利得を受けうる対象は  $\beta(+)$  型である。 $\beta(-)$  型疾患は、局所治療により治癒可能と考えられるからである。しかし、治療開始時点で両型の区別はつけられず、両型ひっくるめた全体として、長期生存の利得が得られるはずであった。したがって、model との論理的整合性を保つためには、原発腫瘍巣を含めた  $\alpha$  因子は局所制御可能であること、すなわち治癒切除可能なことが必

要条件と考えるべきであった。なぜなら、原発腫瘍巣においては、すでに指数関数的増殖期を通過して、Gompertz 型増殖を呈しているはずだからである。(ところが、臨床的な要請からは当然といえるが、neoadjuvant 化学療法は、downstaging を目的として、早くから治癒切除不能例に適応を拡大されていった。これは Goldie-Coldman model に関する仮説と検証という論理的文脈から逸脱した、異なる治療モデルと考えるべきである。これは、切除を前提とした臓器温存治療モデルにも、発展させることができる。)

さて、PR 以下の反応の場合に長期予後が改善されない、という結果は、Goldie-Coldman model により説明可能である。なぜなら、原発巣非消失部分に存在する、耐性獲得クローンに由来する  $\beta$  因子が存在していれば、化学療法による根治性は、治療開始時点で既に失われている。また  $\beta(-)$  型疾患であれば、化学療法の恩恵は考えにくいからである。真に重要なのは、neoadjuvant 化学療法が、本当に CR 反応群の長期予後を変えたのか、あるいは長期予後良好群を拾ったにすぎないのか、ということである。後者であれば、CR 反応とは単なる予後因子にすぎない。長期予後が良好な CR 反応群に、 $\beta(+)$  型疾患がどれだけ含まれていたかが、Goldie-Coldman model が成立するための、決定的な懸案事項であろう。

90 年代半ばに得られた、上咽頭癌における大規模無作為化対照試験の結果は、neoadjuvant model の信奉者に、深刻な失望をもたらしたと思われる。M0 の上咽頭進行癌の約 3 割は遠隔転移により死亡し、 $\beta(+)$  型疾患の比率が高い。化学療法感受性も高く、neoadjuvant model の試金石のような疾患と考えられた。しかし、CR 率の十分高い regimen によっても、neoadjuvant model の有効性は証明されなかったのである。一方、後に、adjuvant model の有効性がある程度示され、現在の標準治療は、放射線ないし放射線化学同時併用療法、およびそれに引き続く adjuvant 化学療法となっている。adjuvant model の neoadjuvant model に対する優位性は、Goldie-Coldman model からは演繹されない。放射線単独で開始した場合、約 2 ヶ月間  $\beta$  因子を無介入で放置してしまうことになるが、その危険より、放射線を先行させて  $\alpha$  因子制御の治療強度を高め、また  $\beta(\alpha)$  を極小化することの方が、重要であることになる。Goldie-Coldman model は、それ自体は論理的に破綻していないが、局所制御の強度を優先すべき頭頸部癌の治療モデルとしては、必ずしも有用ではない、と結論づけられよう。

neoadjuvant 化学療法は、しかし、Goldie-Coldman model を離れて、 $\alpha$  因子制御の文脈の上で生き続けた。

ひとつは、治癒切除不能癌への適応であり、(おそらくは  $\beta(-)$  型疾患において) 長期生存への貢献が示された。もうひとつは、臓器温存への貢献である。neoadjuvant 化学療法は、臓器温存という目的に、二つのしかたで貢献しようと考えている。ひとつは、手術か放射線化学併用療法か、という治療選択の決定に役立つことによる。もうひとつは、切除範囲の縮小を可能にすることによってである。後者は筆者の試みでもあるが、腫瘍辺縁部制御 (debulking) を目的とした、切除不能癌の治療モデルと類縁と考える。下咽頭? 喉頭癌の治療には、喉頭機能温存という重大な課題がある。下咽頭進行癌に対する、強力な放射線化学同時併用療法の一次治療成績は、非常に良好であったが、再発率が高く、再発後の拡大切除は無力であった。原発巣の根幹部には、保存的治療に対する頑固な治療抵抗性が認められた。したがって、根幹部を含む compartment の切除が望ましいが、機能温存との両立の模索のなかで、neoadjuvant 化学療法の貢献の可能性が考えられた。患側声帯固定を伴う T3 以上の下咽頭進行癌に対しては、輪状軟骨切除が治癒切除のための必要条件である。筆者は形成外科と協力をして、輪状軟骨を切除したうえでの喉頭機能再建を模索し、切除可能な compartment を技術的に拡大してきた。放射線化学併用療法は手術をはさんで split とするか、術後に行った。 $\beta(-)$  型と思しき N2a 以下の下咽頭進行癌の high responder 数例に施行して、無再発長期生存のよい感触を得ている。

$\alpha$ 、 $\beta$  因子制御の新しい画期的な戦略として、技術的な理由で施設に限られる難点はあるが、cisplatin 大量動注化学放射線同時併用療法の導入が挙げられる。放射線領域では、重粒子線、陽子線といった特定施設での治療に加え、コンピューターによる 3 次元構築に基づいた、新しい照射法が登場しつつあるが、 $\beta$  因子制御の課題は依然として残る。

今後近い将来、診断技術の進歩により、 $\beta$  因子の有無の峻別が可能になる時代が訪れると思われる。その時、 $\beta(+)$  型疾患に対する治療として、より強力な新しい化学療法を携えて、neoadjuvant model は、再び真価を問われることになる。

田路正夫 (東京都済生会中央病院 耳鼻咽喉科)

## 世界の人々の健康

マクロスコーピックに人間集団の健康問題を考えるという公衆衛生学の立場から、世界の人々の健康状態とそこに峻然として存在する健康格差について述べてみたい。1999 年 10 月に 60 億を越えたとされる世界の人口は、