

第3章 多ければ良いとは限らない

良い治療ならば、それを沢山やればもっと良いに違いない。これはよくある誤解です。正しくないだけでなく、実際には有害になることもあります。利益が多く副作用の少ない「適切な」用量を見つけることは、すべての治療に共通の課題です。用量を増やしていくと、有益な効果はあるところで頭打ちになりますが、一般的に有害性は増加し続けます。つまり「より多く」は、実際の利益を減らしてしまうか、全体として害を引き起こしてしまう可能性があるのです。

利尿薬が良い例でしょう。低用量なら血圧を下げ、副作用はほとんどありません。しかし、高用量だとさらに血圧が下がることはなく、むしろ頻尿、インポテンス、血糖値の上昇など有害な作用を引き起こします。同様に低用量アスピリン（1日あたり摂取量が標準錠剤の1/4～1/2）は、脳卒中の予防に役立ち、副作用はほとんどありません。しかし、日に何度かアスピリン錠剤を摂取することで頭痛が和らぐ可能性はありますが、脳卒中を予防する効果はなく、逆に胃潰瘍のリスクを高めてしまいます。

この「適正な投与量」の原則は、薬物療法に限らず手術を含む他の多くの治療法にも当てはまります。

乳がんの集中治療

よくニュースにもなる乳がんの治療は、より集中的な治療の方が有益だと思い込む危険性について、特に貴重な教訓を与えています。

医師の医療の根拠とは

「私たち〔医師〕がそのような行動をとったのは、以下のような理由からだ。他の医師がそうしているし、違うことはしたくない。教師、同僚、研修医にそう教えられた。教師、管理者、規制当局、ガイドライン開発者によってそうするように強制されたか、そうしなければならぬと思いついてしまった。患者が望むのでそうすべきと思った。金銭的利益（不要な検査（特に手続き指向の医師による）と不要な診療）のため。〔法制度、監査〕が心配で（身を守る）。（自然がその過程をたどるために）ある程度の時間が必要である。最後に、そして最も一般的な理由は、何かをしなければならず（正当化）、常識を当てはめることができなかったので、そういう行動をとるのだ」。

Parmar MS. We do things because (rapid response).
BMJ. Posted 1 March 2004 at www.bmj.com.

20世紀から21世紀にかけて、乳がんの女性は、非常に厳しく苦しい治療に耐えています。これらの外科的および内科的治療法のいくつかは、乳がん治療に実際に必要な処置の

域をはるかに超えたものでした。しかし、一部の患者や医師の間では、そうした治療法が圧倒的に人気でした。患者はより積極的な治療、あるいは有害作用を伴う治療であればあるほど、乳がんを「征服」できる可能性が高いと確信していたのです。乳がん治療に対する従来の態度に異議を唱え長年準備してきた医者と患者が、この誤った信念を変え始めました。「治療は多い方が良い」という神話を捨てさせるため、彼らは信頼できるエビデンスを用意するのに苦労しましたが、同僚の軽べつや著名な医療関係者からの抵抗に悩まされました。

今でも、治療は多い方が良いはずだという考えと相まって恐怖感が、治療選択の根拠となっています。その治療法の有益性が、より簡単なアプローチを上回るというエビデンスさえない場合や、治療で死亡する可能性を含め、有害性が高いことがわかっている場合でもそうです。例えば、この考え方は、一部の患者と医師に「従来型」の大幅な切除手術を選択するよう促します。またより簡単な治療で十分に効果がある場合でも、重篤な心臓疾患を引き起こす可能性があり、不快で苦痛な副作用で知られているハーセプチンの高用量化学療法を選択する人もいます（第1章を参照）。どうすれば良いのでしょうか。

過激な治療が常にベストとは限らない

「がん治療に携わる者は、より過激な治療が良い結果を生むと考えがちである。患者を不必要なリスク、過激な治療のために不要にもたらされる初期、晩期の副作用から守るためには、過激な治療と、それほど過激でない治療を比較したランダム化試験が不可欠である。あるかもしれない利益享受をとらないことにした患者は、同時にあるかもしれない危害からも守られるので、この比較試験は倫理的である。そして結果は判明するまで誰にもわからないのだ」。

Brewin T in Rees G, ed. The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

切除手術

20世紀半ばまで、外科手術は乳がんの主な治療法でした。これは、がんがゆっくりと秩序ある方法で進行し、最初は胸部の腫瘍から局所的なリンパ節、例えば脇の下などに広がるという考えに基づいていました。その結果、腫瘍の切除手術がより根治的で迅速なものであるほど、がんの拡散をやめる機会が高まると考えられました。治療は広範な「局所」手術、すなわち乳房または乳房付近の手術でした。それは局所と呼ばれたものの、根治的な乳房切除術であり、胸部筋肉の大部分と広範なリンパ節組織を胸部だけでなく脇の下からも取り除く手術でした。

古典的（ハルステッド）胸筋合併乳房切除

William Halsted 氏によって 19 世紀後半に考案された根治的（胸筋合併乳房切除）手術は、20 世紀の第 3 四半期まで乳がん治療で最も一般的に行われた手術だった。外科医は、乳房をすべて切除するだけでなく、胸壁を覆う大胸筋も切除した。外科医が腋窩（腋窩）からリンパ節および周囲の脂肪を切除できるよう、小胸筋も取り除かれた。

拡大乳房切除

「多い方が良い」という信念により、より積極的な外科医は鎖骨上のリンパ節と胸骨下の内胸のリンパ節を取り除く、さらに広範な手術を行うようになった。内胸のリンパ節に達するため、複数の肋骨を取り除き、胸骨を骨ノミで割った。それにとどまらず、腫瘍の広がり「あおる」と考えられていたホルモンの生産を抑制しようと、腫瘍がある側の腕を外し、身体のさまざまな腺（副腎、下垂体、卵巣）を切除する外科医もいた。女性がそのような手術に耐えても、大幅に切除された胸郭は、衣類で隠すことも困難だった。手術が左側だった場合、心臓を覆うために残ったのは、薄い層の皮膚だけだった。

Adapted from Lerner BH, The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America. New York; Oxford University Press, 2003.

このような状態でも、このような切除手術の増加が乳がんによる死亡率に良い影響を与えていないようだ、と指摘した思慮深い乳がんの専門家もいました。そして、乳がんは乳房から近くのリンパ節にまで広がるのではなく、実際には最初から全身性の病気だという別の理論を提起しました。言い換えれば、乳房のしこりが発見された時点で、がん細胞が体内の他の場所にすでに存在しているはずであると推論しました（下記を参照）。そうであれば、腫瘍およびその周辺組織について適切な範囲で切除し、局所放射線治療を加えた治療パターンが、女性にとって優しい治療であり、根治的手術と同じくらい効果的であると主張しました。この新たな乳がん転移の理論に基づいて「全身療法」の導入、つまり体内の他の場所のがん細胞の発生を考慮した治療法が生まれました。

この新たな考え方に基づいて、医師らは、腫瘍および周囲の正常組織の辺縁部に限定した乳腺腫瘍摘出術（乳房温存術）を提唱しました。乳腺腫瘍摘出術の後に放射線療法が行われ、一部の女性では化学療法が行われました。しかし、乳腺腫瘍摘出術の支持者は、この新しいアプローチを根治手術と比較することへの大きな抵抗に遭いました。医師はそれぞれ、どちらか一方のアプローチを強く信じ、患者もまた自分の信じる治療を切望しました。その結果、提案された新しい治療法の有益性と有害性について、既存の治療との比較をした重要なエビデンスの作成は遅れました。

様々な困難がありましたが、利益に対する疑いをもちながら治療を続けることを望まない外科医と、切除手術を受けたくないと言った女性の両方によって、最終的に強引な手術に異議が唱えられるようになりました。

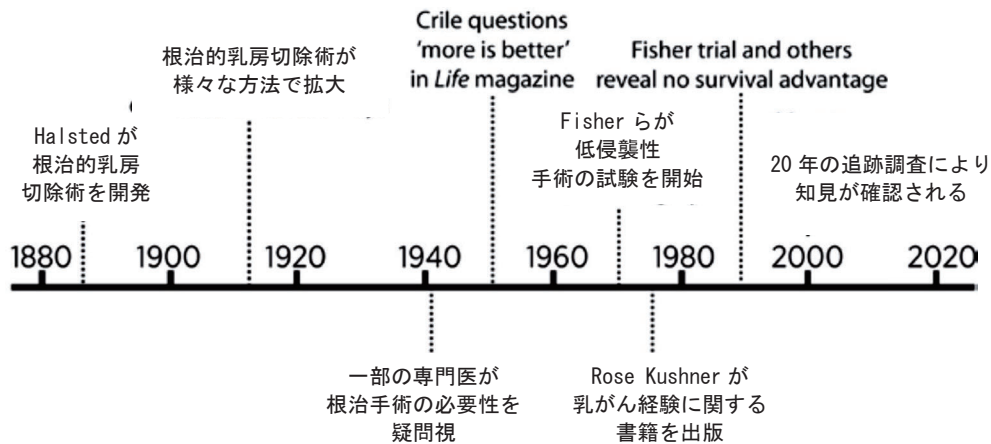
1950年代半ば、米国の外科医 George Crile 医師は、「多い方が良い」とするアプローチへの懸念を広く一般に訴えました。医師に批判的に思考させる最も効果的な手段として、人気雑誌のライフ誌の記事で訴えました¹。彼は「医療専門家の間の議論は、今や学界内に限らず広く世間に開かれている」と言いました。その後、米国の外科医 Bernard Fisher 氏は、他分野の専門医らとともに、がんを生物学的に研究する一連の厳密な実験を考案しました。その結果、がん細胞は、たとえ原発がんが発見される前であっても、血流を介して広く移動することができることが示されました。これは、がんがすでに体のどこかに存在していたならば、積極的な手術はほとんど意味がないという結果です。Crile 医師が臨床的判断からより局所的な療法を主張したのに対し、Fisher 医師と人数が増えたその研究者グループは、協力してより正式で厳密なアプローチをとりました。最も偏りのない（公正な）方法として知られるランダム化試験（第6章を参照）によって、根治的手術の価値を証明するか、または反証しようと取り組んだのです。彼らは、そのような研究を行うことで、医療界と一般市民が合意できる結論を得るだろうと論じました。1971年、Fisher 医師は、外科医はそうした試験を行うことで理論を検証するという、倫理的かつ道徳的な責任を負っていると宣言しました。そしてその言葉通り、Fisher 医師による試験の20年間の追跡調査で早期死亡のリスクを評価したところ、乳房温存術に続き放射線治療を行う治療法に対して、根治的乳房切除術の方が優れている点は示されませんでした²。

ランダム割り付け - 簡単な説明

「ランダム化によって、偏りを最小限に抑え、各治療群の患者がすべての既知および未知の要因において可能な限り類似していることを保証できる。これにより、各治療群の転帰に見出だされるいかなる差異も、治療効果の差異によるもので、それぞれの治療を受けていた患者間の差異によるものではないことが保証される。

ランダム化は、臨床医が意識的または無意識のうちに特定のタイプの患者を1つの治療に割り振り、別の治療を別のタイプに割り振る機会を排除し、また特定の種類の患者が1つの治療を選択し、別の種類の患者が他の治療を選択する機会も排除する」。

Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for Clinical Trials, 1995.



乳がん手術における「多い方が良い」とするアプローチへの挑戦

他の国の研究者もランダム化試験（第 6 章参照）により、乳房温存療法と根治的乳房切除術を比較しました。例えば、1960 年代初めの英国の Hedley Atkins 氏ら、その後イタリアの Veronesi 氏らの研究です。総体的に Fisher 医師の結果が確認され、20 年後の追跡調査も含めて、根治的乳房切除術がより長い生存をもたらすというエビデンスは認められませんでした³。スウェーデン、イタリア、ならびに英国と米国における他のランダム化試験では、手術後に放射線療法を実施した場合と手術単独治療との比較、短期と長期の化学療法の比較など、多くの治療法間で比較を行いました。全体として、これらの早期試験および詳細な実験研究の結果は、乳がんが確かに全身性疾患であり、乳房のしこりが発見される前に血流を介してがん細胞が広がるという理論を支持していました⁴。根治的な手術が有益性よりも多くの有害性を持つというエビデンスが増える中、世界中でより多くの医師が納得するようになりました。そして、20 世紀の最後の 10 年間で、患者や一般市民の態度も変わり始めました。米国やその他の地域において、Rose Kushner 氏（第 11 章参照）などの患者活動家の活動に先駆け、知識を得た患者グループが世界中から集まり、「多い方が良い」という考え方の手術や、しばしばそうした考えに付随する医療パターンリズム（医療父権主義）に異議を唱えました。

患者と医療従事者に広まったこの活動は、過去の外科手術における過剰な切除に対して効果的に問題を提起しました。しかし、信じられないことに、不必要な乳房切除手術は依然として報告されており、例えば 2003 年には、日本で 150 件以上の根治的な乳房手術が行われていました⁵。

1985 年までは、乳がん治療のあらゆる面から膨大な件数の試験が実施され、その試験結果を最新情報に反映させることが非常に困難でした。この問題に取り組むため、オックスフォード大学の Richard Peto 氏は同僚とともに、多くの研究に参加したすべての女性に関する全情報をもとに、初めて一連の系統的レビュー（第 8 章参照）を実施し、すべての試験所

見をまとめました⁶。乳がん治療の系統的レビューは、今では定期的に更新され、公開されています^{7,8}。

骨髄移植

しかし強引な切除手術は終わったものの、「多い方が良い」という考え方が消えたわけではありませんでした。20世紀の最後の20年間に、高用量の化学療法とそれに続く「幹細胞レスキュー」と呼ばれる骨髄移植を含む新しい治療アプローチが導入されました。1999年のNew York Times紙では、このアプローチの背景をこう説明しています。

「医師は患者の骨髄や赤血球の一部を抜き取り、骨髄を破壊する莫大な量の毒性薬物を投与します。高用量の薬物ががんを排除した後、保存していた骨髄を体に戻し、患者が感染症で死なないように、それが素早く増殖するのを目標にします。骨髄提供を利用したこの方法は、長い間、血液のがんに有効な治療として確立されていました。これは、血液のがんは患者の骨髄にがんが存在しているという理由からでした。乳がんにかこうした治療を使うとすれば完全に異なる、そしてまだ検証されていない理論によります」⁹。

米国では、100人の患者のうち5人が治療で死亡したにもかかわらず、命懸けで何千人もの女性達が、医者や病院にこの苦しい治療を求めました。患者自身の自己負担分も含めて、何千ドルもの費用が費やされました。最終的に一部の患者は、その治療の有用性を示すエビデンスが欠如していたにもかかわらず、社会的圧力を受けた医療保険会社から払い戻しを受けました。多くの病院や診療所もこの治療で収益があがりました。1998年、ある病院経営法人は、主に骨髄移植を行うがんセンターから1億2,800万ドルの収入を得ました。米国の医師にとって利益のあがる収入源であり、名声も得られ、多くの論文を書くことのできる分野でした。患者からの根強い需要が市場を活性化させました。治療を提供する米国の民間病院間の競争は激しく、治療費値下げの宣伝も見られました。1990年代には、臨床試験のために患者を募集しようとしている米国の大学病院でさえこの治療法を提供していました。これらのプログラムは効果に疑問があっても、がん治療にとって「利益をあげるドル箱 (cash cow)」となっていました。

このような効果が証明されていない治療法に無制限にアクセスすることは、別の重大な欠点がありました。これらの治療法と、標準的な治療法を比較する臨床試験に参加する患者が十分に確保できなかったのです。その結果、信頼性の高い回答を得るには予想以上に時間がかかりました。

公正なエビデンスのための闘争

研究者らは、2つの研究で約1,000人の女性を登録するのに約3年を要すると予想した。しかし実際には7年かかった。(中略)これはそれほど意外ではない(中略)臨床試験の患者は、骨髄移植が標準的な治療法よりも優れているというエビデンスはないと告げられ、その厳しい予後を示す同意書に署名する必要がある。試験に参加するということは、これらの現実に直面しなければならない。これは決して簡単なことではない。しかし、対照群の患者を含むランダム化試験として知られる研究の外で移植を受けるなら、医師が移植で命を救えますと熱意を持って言うかもしれない。患者は真実を知る権利を持っているが、希望を奪う医師のところには行きたがらない。

Adapted from Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. New York Times Special Report, 2 October 1999.

このような問題によって公正なエビデンスを得ることが困難だったにもかかわらず、いくつもの臨床試験が実施され、他のエビデンスも批判的に見直されました。そして2004年までに、従来の化学療法と、高用量化学療法後に骨髄移植を実施した場合と比較し、蓄積されたその結果の系統的レビューが行われました。一般的な乳がん治療としては、高用量化学療法と骨髄移植が有用であるという確かなエビデンスはありませんでした^{10,11}。

あえてより少ない治療を考える

したがって、多い方が常に良いとは限りません。このメッセージは今もって重要です。現在、転移性乳がんの女性の間には、ハーセプチン(上記および第1章を参照)などの治療にかなりの期待があります。しかしハーセプチンは、これらの患者に、重篤な副作用や治療自体による死亡の可能性をもたらす一方で、わずかに数日ないし数週間という生存期間延長の小さな機会を提供することがあるだけです^{12,13}。

この過剰治療の傾向は、乳がん治療の全く別の領域でも明らかにされています。例えば、乳がんスクリーニング(第4章を参照)によって検出された非浸潤性乳管がん(DCIS)のような前がん状態の女性において、過剰でしばしば不必要な治療が行われています。DCISは未治療のまま放置しても、一生涯、問題を起こすことはない可能性が高いのです。一方、一般的な脇下リンパ節を取り除く手術にも、リンパ浮腫などの腕に影響を与える不快な合併症リスクとして、疑義が高まっています。他の治療法に腋窩リンパ節切除を加えても、生存率の改善が見られないからです(第5章を参照)¹⁴。

キーポイント

- 集中的な治療は必ずしも有益ではなく、時には利益よりも害を及ぼすことがある。