

泌尿器癌患者のフォローアップ方法

1. 癌患者フォローアップの効果と経済性
－評価方法の枠組み－

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授
研究協力者 垣添忠生 国立ガンセンター中央病院長

研究要旨 癌患者の主治療後のフォローアップは、患者の支援とカウンセリング、治癒可能な状態の早期発見、転移患者への治療の提供、治療結果の評価を行う上で重要な役割を果たす。しかしながら、適切なフォローアップのあり方については、その臨床的有効性ととも、経済的効率については十分な検討が行なわれていない。そこで、まず、フォローアップの評価の現状を系統的に把握するとともに、今後の評価方法の枠組みについて批判的吟味を行った。その結果、フォローアップ検査は、限定された検査のみで充分であり、強化しても無効であることが明らかとなった。また、適切なフォローアップの実行により、費用の劇的な減少をもたらす可能性が示唆された。こうした成果に基づき、わが国でのフォローアップの評価枠組みを示した。

A. 研究目的

癌患者の主治療後のフォローアップは(表1)、患者の支援とカウンセリング、治癒可能な状態(再発・転移)の早期発見、転移患者への治療の提供、治療結果の評価の4つを主な目的として実施されている。こうした目的を達成するためには、有効な検査とその利用方法、さらにその評価結果に基づく戦略とシステムを確立する必要がある。

とくに、近年、一般経済が停滞する中で医療費は高騰を続けており、効果的で効率的な医療の選択と利用が社会的な焦点となっている¹⁾。その意味では、癌患者のフォローアップの実行に際しても、その臨床的有効性ととも、経済的効率を総合的に検討することが求められる。

一般的に、検査については、こうした効果と効率を総合的に評価することは、国際的に見ても極めて限られていた。しかしながら、近年になって、検査にも評価の目が向けられるようになってきた。例えば、術前

ルーティン検査の評価がスウェーデンで実施されたが、その結果、これらの検査が高危険群を除き不必要であることが指摘された²⁾。また、それを受けた政策により、術前検査が30億円減少している。しかも、その後、英国、カナダと評価の動きが波及している。

こうした状況を見ても分かるように、癌患者のフォローアップについても、積極的な評価と見直しが必要と考えられる。とくにわが国は、こうした評価が先進諸国の中でも遅れているため、国際的な動向を十分に把握しながら、わが国での根拠を評価、あるいは作成することが重要な課題と考えられる。そこで、今回、泌尿器癌の領域におけるフォローアップの効果と効率について検討を行なうこととした。本報告では、その前提となる評価の方法論について、癌一般のフォローアップというより広い視点から検討を行なった。

B. 評価の枠組み

癌患者のフォローアップの評価方法を検討する上では、近年の国際的動向を把握しておく必要がある。医療の有効性の評価と適用については、この10年の間にパラダイムの転換が生じた(3-5)。それは、根拠に基づく意思決定(evidence-based decision making)であり、臨床医療から保健活動、医療政策まで、全ての分野を大きく変えている。

EBM(根拠に基づく医療)は(3,5)、表2に示すように、臨床医の経験と知識である「個人の臨床的専門技能」に、現在利用できる最善で最新の情報、つまり「外部の根拠」とを統合して、目の前の患者の問題解決に当たるものである。また、その際、生活の質など「患者の価値観」を把握し、共感的に利用する。とくに、強調されている重要な要素は、2番目の根拠の把握、評価、利用である。

EBMでは、さまざまな根拠を系統的に収集し、科学的な基準により質を評価し、その要約を診療に利用する。現在、情報革命が進む中で、最新で最善の情報が、インターネット、コンピュータ・データベースで、効率的に把握できるようになっている(6,7)。とくに、一定の基準で根拠の評価を済ませたく系統的総説(systematic review)や、そうした評価を日常診療に利用できるようにまとめた診療ガイドライン(clinical practice guideline)に関する情報は(3-5)、直面する問題の検討に極めて有用である(こうした情報源としては、TRIPやHSTAT、DAREなどがあるが、今回は、とくに前者を利用している)。

検査の評価について注意すべき点は、表3に示すように、検査の有効性を明確に認識することである(8)。一般的には、疾患(あるいは病態)の正確な診断が、検査の有効性と考えられている。もちろんこれが発点であるが、診断そのものに意味がある訳ではなく、それが適切な治療・管理の判断につながり、最終的に患者の健康改

善がもたらされることが必要となる。したがって、癌患者のフォローアップについても、最終的な有効性を十分に考慮した評価が不可欠である。

EBMに利用する情報については(表4)、臨床的結果だけでなく、患者の人間的結果(生活の質など)も極めて重要である(3-5)。しかしながら、それだけでなく、前にも述べたように、限りある資源から最大限の利益が得られるように、医療の経済的結果についても検討が必要とされる。こうした臨床的、人間的、経済的結果を統合して評価する方法が、医療の経済的評価である(9)。

医療従事者は、依頼人としての患者また国民から、代理人として効果的で効率的な医療を提供することが求められている。しかしながら、こうした契約と責任については、医療従事者だけでなく患者(国民)からも、必ずしも十分な理解が得られて来なかった。しかしながら、医療費の高騰と経済の低成長という厳しい外圧の下で、原点に戻り医療のあり方を考えることが進められてきている。とくに、医療提供者に動機づけを与えるために、診療報酬の支払方式の見直しが検討されている(1)。表5に示すように、従来、わが国では出来高払いが利用されていたが、過剰診療の問題もあり、次第に定額払い(月額・日額払い、DRG/PPSなど)に移行しつつある。こうした定額払いは、限られた医療費の中で適切な医療を提供するように、経済的なリスクを医療提供者に負わせるものである。経営管理を適切に行えば利益が確保されるが、そうでない場合には損失となる。米国では、マネジドケアという民間健康保険が、人頭払いという一人当たり一定の保険料の下で、医療の提供を行っているが、この場合は、診療報酬を支払う側が、医療の提供を管理するものである。

したがって、わが国でも、医療提供に当たっては、経済的効率を十分に組み入れ

た診療を計画し、実行する必要がある。ただし、一つ注意すべき点は、こうした定額払いでは、逆に過少診療の危険性があるため、医療の質のチェックをあわせて実施しなければならない。その意味では、EBMと経済的評価により、費用と健康改善の得失を明確な形で把握し、それぞれの意思決定者が適切な医療の利用を進めるとともに、互いに利害を調整することが必要となる。

経済的評価については、評価方法も標準化してきており、適切な評価を進めることが求められる⁹⁾。チェックポイントの概要を表6に示した。注意すべき点は、まず医療により健康改善が認められることが前提となることである。しかも、無作為化比較試験(RCT)による評価が望ましい。健康改善の根拠が不明確ならば、経済的評価は無意味である。つぎに、健康改善については、最終的な指標(生存年、生活の質)による評価が不可欠である。さらに、医療に関する費用については、直接の医療費だけでなく、その他の費用(人、物、時間、お金)を包括的に評価しなければならない。なお、比較すべき医療は、現在、広く利用されているものか、最も有効性が強いものを選ぶ必要がある。これらの課題を正しく取り扱うことにより、はじめて経済的評価による医療判断の支援が可能となる。癌患者のフォローアップに関しても、こうした点を考慮して経済的評価の検討を進めることが不可欠である。

C. 情報の把握

癌治療のフォローアップについては、情報の効率的把握という点から、系統的総説を中心とした情報を把握することが第一課題となる。そこで、現在、急速に利用が進んでいる、系統的総説に関する総合的なデータベースであるTRIPを用いた。この中には、根拠に基づく評価の情報だけではなく、経済的評価の情報も含まれている。

なお、検索用語としては、「cancer」および「follow」を用いた。TRIPにより把握した情報を表7に示した。根拠に基づく情報(直接:評価情報そのもの)が5件、同情報(間接:評価情報の二次的データベース)12件、同僚審査論文6件、ガイドライン8件であった。ただし、実際にフォローアップに関連した情報は、それぞれ、4、6、1、3件と限られていた。

また、これと平行してMEDLINEを用いたコンピュータ文献検索を行った。ただし、範囲は泌尿器系の癌(腎、前立腺、精巣)に限定するとともに、「follow-up」および「costs」を用いた。ヒット件数は150件であった。さらにこれらを補足するために用手検索を実施した。

D. フォローアップ検査の評価の現状

癌患者フォローアップについて、その情報と評価結果の一覧を表8に示した。

1) 根拠に基づく情報(直接)

この情報では、大腸癌が2件、乳癌と卵巣癌がそれぞれ1件認められた。EBM誌の批判的吟味では¹⁰⁾、大腸癌の強化フォローアップ(大腸鏡、CT、胸部X線)は、標準的診察(病歴、診察、大腸の検査)に比べて、生存率を改善しないことを指摘している。また、POEMsでも¹¹⁾、同一の情報に基づき同様の結論を下している。早期乳癌のフォローアップについては、系統的総説(Cochrane review)により¹²⁾、通常フォローアップ(定期的診察、年1回マンモグラフィー)と強化フォローアップ(生化学的検査、機器検査)とを比較して、同様の効果であると結論している。卵巣癌のフォローアップでは、NIHの合意形成会議(Consensus development)の方法により検討行い¹³⁾、望ましいフォローアップの方法は不明であることが指摘されている。ただし、提案として、定常的な検査として、問診、診察、直腸指診、CA125を勧

めている。

2) 根拠に基づく情報(間接)

ここでは、臨床情報が3件、経済的情報が3件把握されている。前者は全て大腸癌に関する論文であり、いずれも系統的総説(とくに2つは統計的なメタアナリシスを利用)に該当していた。カナダの当該学会の評価では14)、大腸癌切除後の強化フォローアップ(診察、肝機能、CEA、大腸鏡、CTなど)は、RCTでは効果が認められず、コホート研究でも一部を除き同様の結果であることを指摘している。三番目も15)同様な結論をしている。ところが、二番目の論文16)では、メタアナリシスにより強化フォローアップが有効と報告しているが、批判的吟味により、情報の把握の不十分と分析の誤りがあることが指摘されている。

後者の経済的評価では、子宮内膜癌について17)、治癒的治療後の強化フォローアップ(指診、PaP、胸部X線)は、定常的な受診と比較して、生存率の改善が認められず、経済的にも正当化できないことが指摘されている。乳癌では18)、一次治療後の強化フォローアップ(診察、骨スキャン、肝エコー、胸部X線、血液検査)と最小限(診察と必要に応じ検査)とを比較しているが、生存率に差が認められず、費用のみ増加するため、望ましくないことが指摘されている。大腸癌では19)、強化フォローアップにより多くの再発が発見されており、治癒可能性症例当たりの追加費用が検討されている。しかしながら、明確な比較対照を設定したものではなく、また中間的な指標のため、明確な判断は下せないことが指摘されている。

3) 同僚審査雑誌

ここでは1件のみ論文が把握されている。大腸癌のフォローアップの効果に関する総説であり20)、強化フォローアップにより、再発率と死亡率に差が認められず、しかも

費用が数十倍近くことなるため、経済的にも問題があることが指摘されている。

4) ガイドライン

ここでは3件の情報が把握されている。一つは、カナダの乳癌治療後のフォローアップに関する根拠に基づくガイドラインであり21)、前述の複数の情報と同様に、フォローアップは診察とマンモグラフィーが勧告されている。ただし、その頻度については、最適で単一のスケジュールは存在しないことが指摘されている。大腸癌では、カナダの委員会が治癒切除後のフォローアップについて勧告を行っている22)。ルーティン検査(臨床および血液検査)は転移を発見する上で、ほとんど利益が無いことが指摘されており、大腸鏡を3年ごとに実施することが勧告されている。ただし、ガイドライン開発に関する情報があわせて報告されていないため、その妥当性と信頼性は不明である。乳癌についても、カナダの著名な予防サービス委員会から根拠に基づくガイドラインが開発されており23)、定常的な血液検査や画像診断は無効であることが指摘されている。ただし、診察とマンモグラフィーについても、RCTによる明確な根拠は存在していないが、間接的な根拠から実施が勧告されている。

以上の現在利用できる最新で最善の根拠を概観する限り、癌患者の治療後のフォローアップについては、強化した検査戦略はほとんど無効であり、そのため経済的にも非効率である。したがって、診察を基本とするフォローアップ戦略とともに、疾患に特異的で有効な検査を組み入れることが、今後の課題と考えられる。そのためには、現在、利用できる質の高い根拠が極めて限られているため、積極的な調査研究を実施することが必要であろう。

E. フォローアップ検査の評価方法論

癌患者の治療後のフォローアップ検査に

関する方法論的な検討については、わずかに1件の情報が利用できるに過ぎなかった。そこで、この情報を要約するとともにコメントを付して、わが国におけるフォローアップ検査の評価方法を提案する。

1) フォローアップ検査選択の原則

この論文 24)では、表9に示すように、フォローアップ検査を選択するための4つの一般原則が提案されている。第一は、診察・検査の間隔と再発の最大危険の時期とが良く対応していることである。第二は、検査は再発率の高い部位に向けたものであり、高い適中率(陰性および陽性)を持っていることである。第三は、生命の量と質を改善する治療が利用可能性であることである。とくに、早期発見により早期治療を実施することにより、症状発現後の治療結果を改善できなくてはならない。第四は、2次癌の危険増加の可能性があれば、それをチェックすることも選択の理由として挙げられる。

2) フォローアップ検査の有効性の評価方法

こうした原則に基づいて選択されたフォローアップ検査でも、その有効性を臨床の場で評価することが必要となる。そのためには、研究設計として(表 10)理想的なのは、無作為化比較試験(randomized controlled trial, RCT)である。しかしながら、こうした評価は必ずしも実行が容易ではないため、追跡(コホート)研究が現実的であると言えよう。とくに、近年、EBMでも、RCTのみを強調するのではなく、その利点と欠点を考慮することが求められており、逆に、コホート研究の役割が見直されている 25)。ただし、注意すべき点としては、生き残りコホート(survival cohort)の問題がある 8)。これは、治療した全患者を対象とするのではなく、長期間追跡できた症例のみを対象とした研究

である。多くの場合、継続受診している患者の予後は良く、逆に転医あるいは中断した患者の予後は不良である。そのため、こうした受診例だけで評価すると、偏りが大きく、過剰な評価を行う危険性が高い。したがって、こうしたコホート研究では、治療を行った全患者を対象として、中断・転医例も漏らさず評価する事が不可欠となる。

3) 系統的評価の概要

上記のような基準を考慮して、著者らが各種の癌を系統的に評価した結果は、表 11のように要約できる。フォローアップ検査は、一部の例外(精巣癌)を除き癌再発の大部分を検出できない。また、治癒および生存延長の可能性をもたらしていない。多くの再発は、症状変化により発見することが可能であるため、限定された検査でフォローアップは十分である。さらに、適切な検査に制限することによって、患者の生活の質に悪影響はもたらさず、一方で、フォローアップ費用の劇的な減少をもたらす。こうした要約は、フォローアップ検査の評価の現状で述べた結果とよく対応している。この論文では、適切なフォローアップ検査について、表 12のような勧告がまとめられている(ここでは、泌尿器関連と、比較のために乳癌のみを取り上げた)。例えば、精巣癌では、診察と血清マーカー、胸部X線が基本となっている。また、前立腺癌では、診察とPASのみである。

4) わが国におけるフォローアップ検査の評価

上記の概要を参考にして、わが国におけるフォローアップ評価について、方法論の枠組みを検討した(表 13)。

まず、対象については、代表性のある患者を用いる。とくに、再発など健康結果へのリスクの違いがあるため、病期などで層化して対象を設定することが必要である。

つぎに、研究設計としては、RCTが望ましい。しかし、実現性が限られているため、改善の策としては、前向きコホート研究を利用する(強化および基準フォローアップの比較)。それが困難な場合には、後ろ向きコホート研究も実施可能である。研究仮説を立てる意味では、比較対照を持たない、多数症例の追跡研究も重要な情報を提供する。なお、フォローアップの介入には、既存情報のEBM的な把握と評価により、有効性が期待できる内容を設定することが重要である。指標としては、最も重要な死亡率(生存率)および生活の質を用いる。中間的な指標としては、再発率とその発見率などが主な指標となる。費用としては、検査の費用、治療の費用、患者の時間費用などを合わせて評価することが望ましい。

F. まとめ

癌の医療費は、1980年代から1990年代の20年間に2.7倍増加し、現在(1994年)、1.8兆円、総医療費の8%におよんでいる。疾患別では循環器、消化器につき第三番目に位置している。しかも、こうした癌への投資にもかかわらず、癌の死亡率(年齢調整)はこの数十年実質的に変化が認められず、癌に対する戦争(War on Cancer)に勝利は未だ認められていないと指摘され大きな論議が巻き起こった。したがって、癌医療については、その効果・効率を、EBMと経済的評価により総合的に検討し、その結果に基づき適切な利用を行うことが求められる。癌治療後のフォローアップについても、そうした課題の一環として、総合的な取り組みが求められる。今回の研究により、フォローアップ検査は、限定された検査のみで充分であり、強化しても無効であることが過去の研究から明らかとなった。こうした成果に基づき、フォローアップの評価枠組とわが国での適用可能性を検討した。今後、わが国において

も各種癌のフォローアップについて具体的な検討を進めることが必要と考えられる。

G. 文献

- 1) 久繁哲徳:保健医療改革の動向と画像診断の課題、臨床画像、16:980-984, 2000
- 2) SBU: Preoperative routines, SBU, Stockholm, 1989
- 3) サケット DL, 他:根拠に基づく医療(Evidence-based medicine)、久繁哲徳 監訳、じほう、東京、1998
- 4) ミュア・グレイ:根拠に基づく保健医療(Evidence-based healthcare)、久繁哲徳 監訳、じほう、東京、1999
- 5) 久繁哲徳:EBM(根拠に基づく医療)の実践に向けて、東京女子医大誌、70:66-71, 2000
- 6) 久繁哲徳:くすりに関する信頼できる根拠、根拠に基づく患者の選択とその支援、現代のエスプリ、399:200-206, 2000
- 7) Glanville J: Identifying systematic reviews, ACP Journal Club, A11-A12, 2000
- 8) 久繁哲徳:臨床情報のチェックポイント、医歯薬出版、東京、1995
- 9) 久繁哲徳:最新医療経済学入門、医学通信社、東京、1997
- 10) Acorn J: Addition of intensive follow-up procedures to standard follow-up did not improve survival in patients with colorectal cancer, EBM, Sep/Oct, 1998
- 11) Graber MA: Appropriate follow-up of patients with colon cancer, POEMs, 2000
- 12) Rojas MP, et al: Follow-up strategies for women treated for early breast cancer, Cochrane review, 2000
- 13) NIH Consensus Development Conference: Ovarian cancer

screening, treatment, and followup, 1994

14) Richard CS, et al: Follow-up of patients after resection for colorectal cancer, *Can J Surg*, 40:90-100, 1997

15) Bruinvels DJ, et al: Follow-up of patients with colorectal cancer: meta-analysis, *Ann Surg*, 219:174-182, 1994

16) Rosen M, et al: Follow-up of colorectal cancer: meta-analysis, *Dis Colon Rectum*, 41:1116-1126, 1998

17) Agboola OO, et al: Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer, *CMAJ*, 157:879-886, 1997

18) Mapelli V, et al: Economic evaluation of diagnostic follow-up after primary treatment for breast cancer, *Ann Oncol*, 6(Suppl 2):61-64, *CMAJ*, 161:1001-1008, 1999

24) Edelman MJ, et al: The utility of follow-up testing after curative cancer therapy, *J Gen Intern Med*, 12:318-331, 1997

1995

19) Audisio RA, et al: Follow-up in colorectal cancer patients: a cost-benefit analysis, *Ann Surg Oncol*, 3:349-357, 1996

20) McArdle C: ABC of colorectal cancer: effectiveness of follow up, *BMJ*, 321:1332-1335, 2000

21) The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer: 9. Follow-up after treatment for breast cancer, *CMAJ*, 158(Suppl 3):S65-S70, 1998

22) Protocol Steering Committee: Protocol for Follow-up of Patients After Curative Resection of Colorectal Cancer, 1998

23) Larissa KF, et al: Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer,

25) Conato J, et al: Randomized controlled trials, observational studies and the hierarchy of research designs, *NEJM*, 342:1887-1892, 2000

表1 癌患者の治療後フォローアップの目的

患者の支援とカウンセリング
治療可能な状態の早期発見
転移患者の治療
治療結果の評価

表2 根拠に基づく医療

臨床的専門技能
最善の外部根拠
患者の価値観

表3 検査の有効性

中間的有効性
正確な診断
適切な治療・管理

最終的有効性
健康結果の改善

**表4 EBMの3つの
結果**

臨床的結果
人間的結果
経済的結果

表5 支払方式の変化

出来高払い

定額払い
月額・日額
DRG/PPS
人頭払い

表6 経済的評価のチェックポイント
(Drummond MF, et al, 1997)

-
1. 明確に定義した問題を, 回答可能な形で提示しているか?
 2. 競合する代替案を包括的に記述しているか?(誰が, 何を, 誰に, 何処で, どの程度の頻度で)
 3. プログラム(サービス)の効果は確立しているか?
 4. それぞれの代替案について, 重要な関連する費用と結果を全て把握しているか?
 5. 費用と結果は, 適切な物理的単位で正確に測定しているか?
 6. 費用と結果の価値付けは信頼できるか?
 7. 費用と結果について, 時期の違いを調整しているか?
 8. 代替案について, 費用と結果の増分分析を行っているか?
 9. 費用と結果の評価について, 不確実性を考慮しているか?
 10. 研究結果の提示と考察は, 利用者に関する問題を全て含んでいるか?
-

表7 癌のフォローアップに
関する根拠 (情報源: TRIP)

根拠に基づく情報(直接): 5件 (4)
根拠に基づく情報(間接): 12件 (6)
同僚審査雑誌: 6件 (1)
ガイドライン: 8件 (3)

表8 TRIPにより把握した情報と評価結果

根拠に基づく情報(直接)	評価結果
大腸癌の強化フォローアップ EBM, 1998	?
早期乳癌のフォローアップ Cochrane review, 2000	?
卵巣癌のフォローアップ NIH Consensus statement, 1994	不明
大腸癌の適切なフォローアップ POEMs, 2000	?
根拠に基づく情報(間接)	評価結果
大腸癌切除後のフォローアップ Can J Surg, 1997	?
大腸癌のフォローアップ:メタアナリシス Dis Colon Rect, 1998	○
大腸癌のフォローアップ:メタアナリシス Ann Surg, 1994	?
子宮内膜癌の治癒的治療後のフォローアップ: 費用と便益 CMAJ, 1997	?
乳癌一次治療後のフォローアップ:経済的評価 Ann Oncol, 1995	×
大腸癌患者のフォローアップ:費用-便益分析 Ann Surg Oncol, 1996	不明
同僚審査雑誌	評価結果
大腸癌:フォローアップの効果 BMJ, 2000	?
ガイドライン	評価結果
乳癌治療後のフォローアップ CMAJ, 1998	?
大腸癌治療切除後のフォローアップ BCMA, 1998	?
乳癌後のフォローアップ CMAJ, 1999	?

評価結果(強化フォローアップと通常との比較)

○ 優れている、 ? どちらとも言えない、 × 劣っている、

表9 追跡検査を選択するための4つの一般原則

-
- 1) 診察・検査の間隔と再発の最大危険の時期
 - 2) 再発率の高い部位と高い適中率
 - 3) 生命の量と質を改善する治療の利用可能性
 - 4) 2次癌の危険増加のチェック
-

表10 研究設計(予後調査)

-
1. 理想的: RCT
 2. 現実的: コホート研究
-

注: 生き残りコホート (survival cohort)、すなわち、治療した全患者を対象とするのではなく、長期間追跡できた症例のみを対象とした研究は、偏りが大きく無効である。

表11 追跡検査の有用性について
(系統的総説の要約: Edelman MJ, 1997)

一部の例外(精巣癌)を除き
癌再発の大部分を検出できない
治療および生存延長の可能性を
もたらししていない

多くの再発は症状変化により発見
限定された検査で十分

検査の制限は生活の質に悪影響はなく
費用の劇的な減少をもたらす

表12 追跡検査に対する勧告の要約

種類	診察	血清化学	血球数	血清マーカー	胸部X線	その他
精巣癌	要	否(2)	否(2)	αFPなど(2)	要(2)	腹部CT (特定の症例)
1年目	1ヵ月			1ヵ月	1ヵ月	
2年	2			2	2	
3年	3			3	3	
前立腺癌	要	否(2)	否(2)	PSA(2)	否(2)	否(2)
1年目	6ヵ月			6ヵ月		
2年	6			6		
3年	1年			1年		
乳癌	要	否(1)	否(1)	否(2)	否(2)	マンモグラフィ(1)
1年目	3ヵ月					1年
2年	4					1
3年	4-6					1

1:RCT, 2:コホート

表13 わが国におけるフォローアップの評価

対象 : 代表性のある患者(病期別)
 研究設計: 無作為化比較試験(理想)
 前向きコホート研究(現実的)
 介入 : 根拠に基づく強化フォロー
 評価指標: 癌死亡率(生存率)
 再発率・発見率
 費用(直接・間接)

泌尿器癌患者のフォローアップ方法

2. 経済的効率を含めた腎細胞癌の Follow-up

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授
研究協力者 平尾佳彦 奈良県立医科大学泌尿器科教授

研究要旨 有効な治療法が未だ開発されていない腎細胞癌においては、術後早期発見による生存期間の延長は期待しえない現状において、術前の正確な病期診断に加えて術前後に行うインフォームドコンセントが術後 follow-up に極めて重要な位置を占める。偶然に発見される腎細胞癌の予後が極めて良いことが明らかになった一方で、10年以上経過して思わぬ肺転移をおこす特異な症例があることから今後個々の症例に応じて、いたずらに患者の不安をかき立てない説明を配慮すべきである。腎細胞癌の自然史が十分に解明されていない現状において、今後予後予測因子を解明していくとともに、科学的に検証された治療成績を基に個々の患者の病態を正確に把握し、経済効率を考慮した適切な術後 follow-up のスケジュールを患者に示すことが必要である。

A. 研究目的

近年画像診断の発展と普及により、新たに診断される腎細胞癌は増加している。腎細胞癌の増加分は、画像診断で診断される小さい無症候性のものが大半を占め、一方、受診時にすでに局所進行癌もしくは進行癌である症例数は大きな変化はみられていない。腎細胞癌は、早期に血行性に転移をきたす頻度が高く、さらに術後 10 年以上を経過して転移病巣が出現して癌死する症例が少なくないなど、特異な進展・発育様式をとる。

さらに、一般的に有効な治療法が確立している癌腫では、転移の早期発見・早期治療により生存期間の延長が期待できるが、進行腎細胞癌には確立した治療法がない現状において、術後転移病巣の早期発見が生存期間の延長にどれだけ貢献するかは未だ明らかでない。

患者にとって有益かつ経済効率のよい妥当性のある follow-up とは、その患者に将来起こりうる不利益を事前に無駄なく的確に予知しうる、科学的に立証された術後検査のスケジュールを意味する。個々の患者に発生した腎細胞癌の生物学的悪性度を明らかにし、同じ範疇に属する多数例の腎細胞癌から得られた treated natural history に立脚した tailor-made follow-up が理想とするものであるが、現実にはその域に到達していない。腎細胞癌に特異的な腫瘍マーカーが未だ開発されていない腎細胞癌においては、経時的に行う画像診断に頼らざるを得ない状況にある。

それ故に医療経済効率を含めた妥当性のある術後 Follow-up を確立することは極めて困難である。本論文においては治癒切除と考えられた自験例を対象に、術後転移の時期・部位を検討し、従来から用いてきた術後 Follow-up プロトコールについて再検討したので報告する。

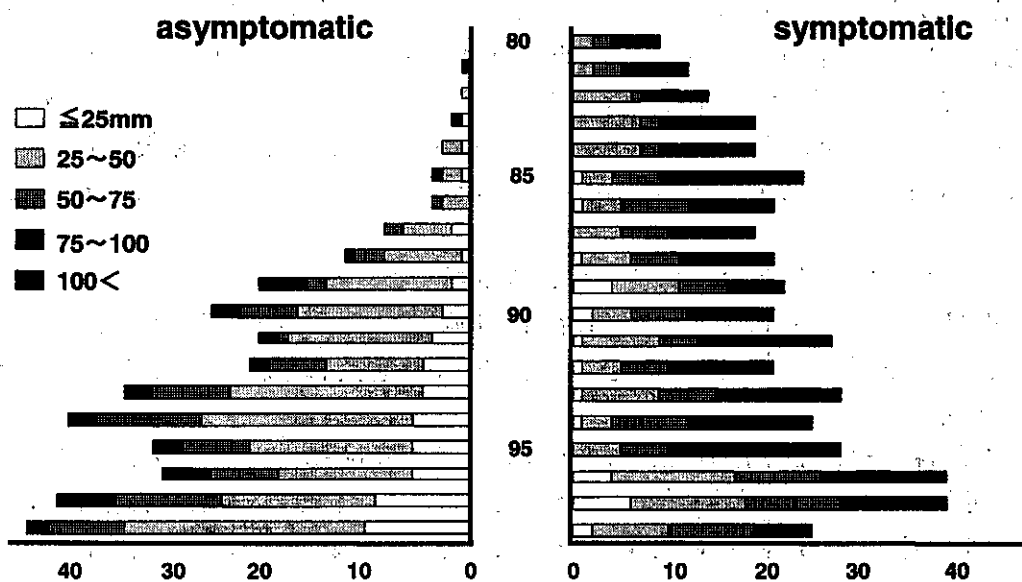
B. 本邦における腎細胞癌患者数の動向

本邦における腎細胞癌の新規診断数は、腎癌研究会の調査では1997年では7000例で、人口動態統計における腎細胞癌の死亡数は3000人であることから、毎年4000人の新規腎細胞癌患者がFollow-upに組み込まれ、腎細胞癌は10年以上follow-upが必要と言われることから、単純に計算して40,000人が対象となる。

阿曾佳郎らの報告の如く、本邦において1980年代以降、無症状で偶然に発見される腎細胞癌が増加している。教室およびその関連施設における腎細胞癌症例数の年次変化を見ると、図1の如く各施設の画像診断機器の充実とともに、検診や他疾患の精査中に偶然発見される無症状の腎細胞癌が増加し、その大きさは5cm以下のものが半数以上を占めている。一方、有症状で受診する症例数は1985年以降は殆ど変化していない。早期に発見される腎細胞癌の予後は極めて良いことから腎細胞癌術後のfollow-upについても見直しが必要である。

1980年1月から1999年12月末までの20年間に、奈良医大ならびに関連施設を受診した腎細胞癌患者数は875症例であった。今回の検討は、初診時遠隔転移/明らかなリンパ節を有していた155例と活動性他臓器癌合併27例および原発巣非摘除12例を除く、653例の術後転移について検討した。臨床病期をみると病期I-IIは604例(92.5%)、病期IIIは40例(6.1%)および病期IVは9例(1.4%)で、細胞異型度(grade)別にみるとgrade1は 例、grade2は 例、grade3は 例であった。

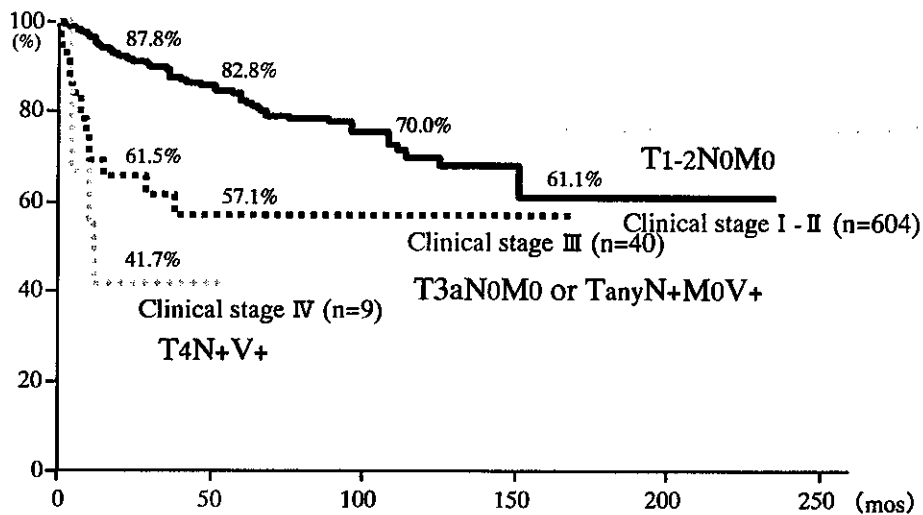
図1. Chronographic changes of renal cell carcinoma categorized by symptom and size



原発巣摘

除を行った遠隔転移のない症例は653例で、病期分類別に disease-free survival rate をみると、図2の如く、病期I-II(T1-2N0M0)の3年非再発率は87.8%、病期III(T3aN0M0 or TanyN+M0V+)では61.5%、病期IV(T4N+V+)では41.7%と、病期の進行とともに早期に再発がみられた。

図2. Disease-free survival of renal cell carcinoma patients underwent curative operation clinically (1980-1999)



C. 腎細胞癌の転移部位に関する検討

転移病巣をみると、診断時に転移病巣がみられた 155 例 (17.7%) では、単発転移巣が 117 例、多発が 38 例で、転移部位別にみると、表 1 の如く肺が最も多く 118 例 (76.1%) を占めていた。臨床病期 IV を除く 644 例中術後に転移を認めたのは 100 例 (15.2%) で、肺関連の転移病巣が 48 例 (48%) と、腎細胞癌の転移部位では肺転移が最も多い結果であった。術後転移の出現時期をみると、肺関連の転移が最も早期に出現しており、腎細胞癌が早期に血管内進展することからみても、腫瘍マーカーの確立していない腎細胞癌の術後 follow-up においては画像診断の容易な肺転移病巣がその中心になると考えられた。

表1. Locations of metastatic renal cell carcinoma

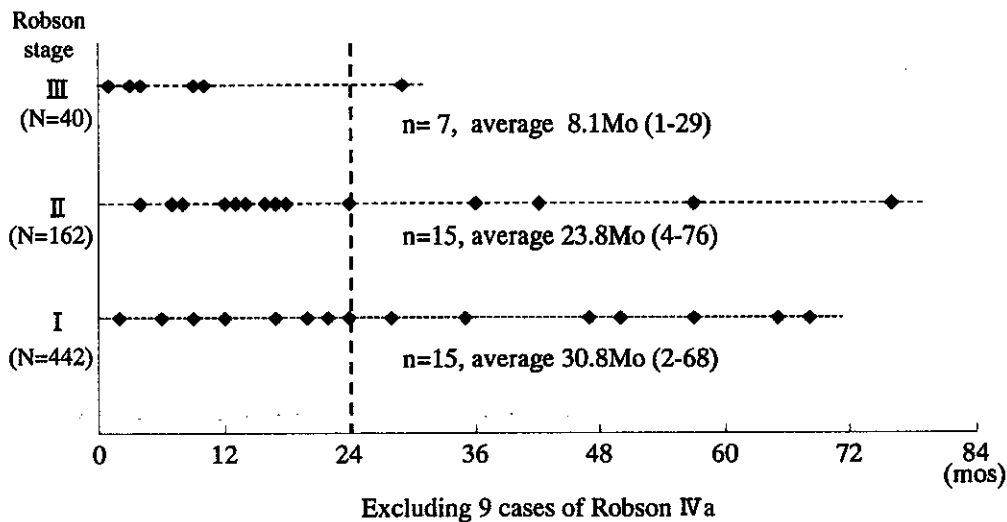
Site of metastasis	At diagnosis	During follow-up	
	no. of cases(%)	no. of cases(%)	Ave. months (range) Post- Nx
Solitary metastasis			
Lung	86 (55.5)	37(37)	23.7 (1~ 76)
Bone	16 (10.3)	16(16)	35.3 (2~111)
Liver	5 (3.2)	5(5)	38.0 (10~108)
Brain	3 (1.9)	5(5)	22.8 (6~ 40)
Local rec.	—	7(7)	57.4 (7~151)
Kidney*	—	8(8)	57.1 (3~125)
Others	7 (4.5)	1(1)	96.0
Multiple metastasis			
lung + :	32 (20.6)	9(9)	20.0 (2~ 66)
lung - :	4 (2.6)	3(3)	64.0 (36~ 96)
Details unknown	2 (1.3)	9(9)	—
Total	155	100	

* : contralateral

腎

細胞癌は早期に血管内に進展する傾向があり、転移病巣の大半を占める肺転移巣について術後再発を検討した。原発巣を治癒切除し得たと考えられる病期 I - III 644 例における肺転移は 37 例で、病期別・細胞異型度別に診断時期を検討した。病期別に肺転移出現時期をみると、図 3 の如く。病期 I 442 例中 15 例 (3.4%) で平均 30.8 カ月、病期 II 162 例中 15 例 (9.3%) で平均 23.8 カ月、病期 III 40 例中 7 例 (17.5%) で平均 8.1 カ月であった。

図3. Intervals of lung metastasis after curative resection of renal cell carcinoma according to pathological stage

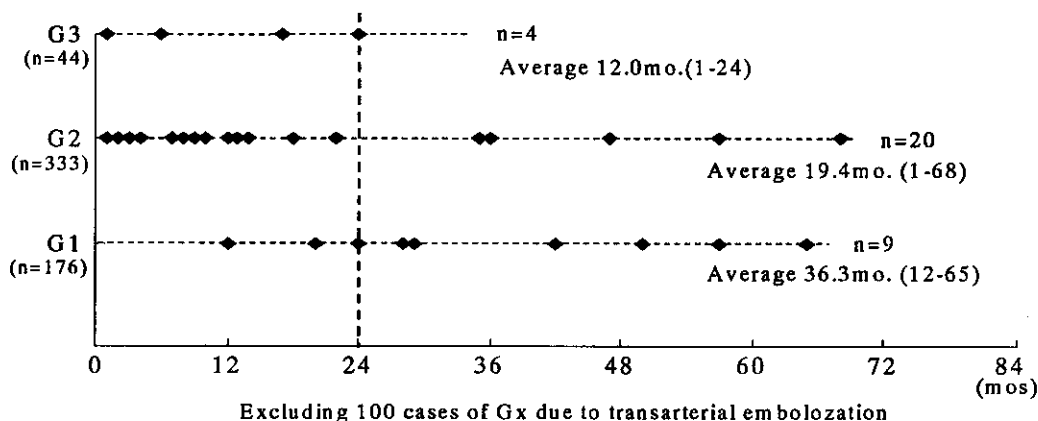


動脈塞栓

術により分類不可能な 100 例を除いて、原発巣の細胞異型度にみると図 4 の如く、Grade 1 では 176 例中 9 例 (5.1%) で平均 36.3 カ月、grade 2 は 333 例中 20 例 (6.0%)

で平均 19.4 カ月、grade 3 は 44 例中 4 例 (9.1%) で平均 12.0 カ月であった。

図 4. Intervals of lung metastasis after curative resection of renal cell carcinoma according to pathological grade



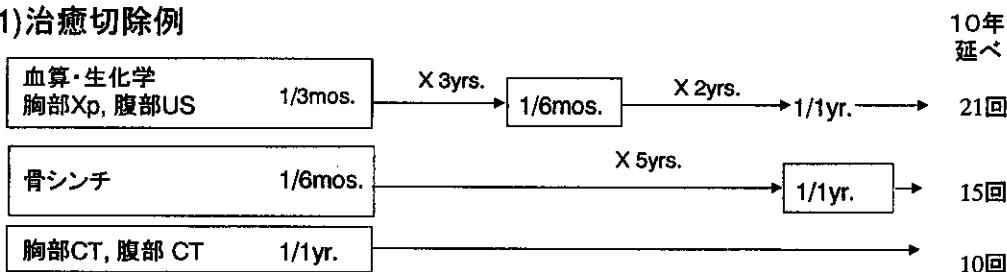
以上の結果から、治癒切除と考えられる症例における肺転移は、high stage-high grade においてより高頻度かつ早期にみられる結果であり、病期・異型度別に follow-up を考慮する必要があることが明らかになった。

D. 腎細胞癌術後 follow-up に関する自験例における検討

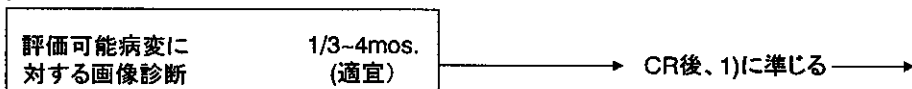
1995 年 5 月から、奈良医大およびその関連施設では泌尿器科悪性腫瘍の術後 follow-up のプロトコルを作製しており、図 5 に腎細胞癌の概要を示す。このプロトコル制定前後における奈良医大での腎細胞癌症例はそれぞれ 84 例 (病期 I 46 例、病期 II 10 例、病期 III 28 例) と 50 例 (病期 I 33 例、病期 II 8 例、病期 III 9 例) であった。

図5. NUORG腎細胞癌Follow up Protocol

1) 治癒切除例



2) 非治癒切除例

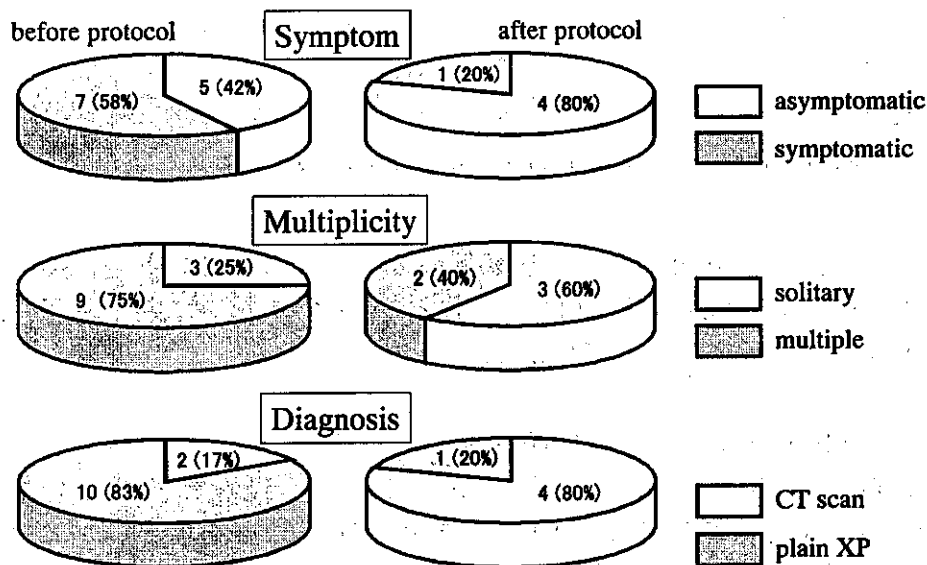


(NUORG, 1995年5月より)

術後転移のみられた症例はプロトコル制定前では 20 例(23.8%)で、制定後で 9 例(18%)であった。制定前後で転移診断時に転移巣関連の症状がなかったものは、前は 33%であったが、後では 67%になっており、プロトコル制定により無症状で診断される比率が増加していた。

転移部位別にみて全体の 58.6%を占める肺転移 17 例について、その詳細をみると、図 6 の如く、プロトコル制定後では無症状で診断され、転移巣は単発例が多く、またその診断法は CT が大半を占めていた。

図6. Lung metastasis of RCC following nephrectomy before and after follow-up protocol setting



以上の如く、

腎細胞癌の術後 follow-up についてはその生物学的特性を基にプロトコルを作製することが望ましいが、腎細胞には早期に急速に進展するものから 10 年以上を経過して転移巣が発現するものまで、その増殖様式は多彩である。

E. 腎細胞癌の腫瘍倍加時間からみた follow-up に関する考察

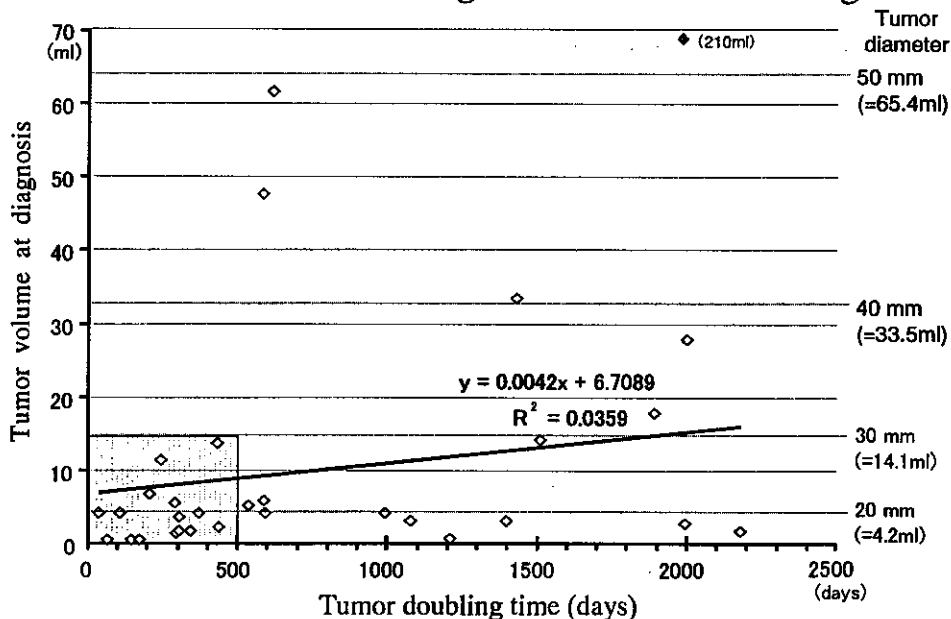
無症状で偶然診断される小さい腎細胞癌症例には本人の強い希望を含めて種々の理由で無治療で経過観察しえた症例が、少数ながら存在する。これらの小さい腎細胞癌は断層画像で辺縁が明瞭であることから、その腫瘍容積の測定から腫瘍倍化時間 (DT:doubling time) の算出が可能である。今回、札幌医科大学と奈良医大において種々の理由で無治療で経過観察し得た腎細胞癌 31 症例 (男:25 例、女:6 例、平均 54.4 歳) の DT を評価した。

腫瘍容積 (V) の測定は同じ画像診断法 (CT、MRI) で腫瘍容積を $V = 4/3 \pi x$ (縦径x横径x高さ /8) を、DT は $DT = (T-T_0) \times \log 2 / (\log V - \log V_0)$ の計算式で算出した。診断時の腫瘍容積は平均 9.9 ± 38.7 ml (0.5~210ml) で、観察期間は平均 898 ± 667 日 (96~2715 日) であった。

初回診断時の腫瘍容積と DT の関係をみると、図 7 に示す如く、観察対象腫瘍は腫瘍最大径 30mm 以下のものが多く、DT をみると中には 2000 日以上 DT を示す腫瘍もみられた。診断時容積と DT には相関はみられなかったが、500 日以内のものが 14 例

(45%) と 多 か っ た 。

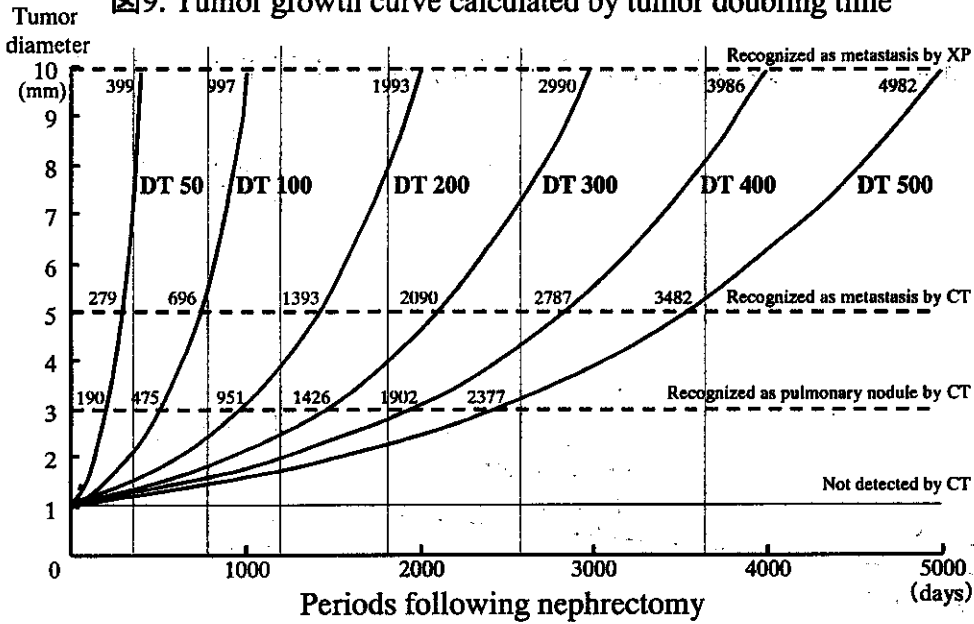
図7. Tumor volume at diagnosis and tumor doubling time



DT別に腫瘍の増殖曲線を見ると図8の如くで、手術時にhelical CTで検出できない直径1mmの肺転移巣が、結節性病変として認識できる3mm、転移病巣と認識できる5mmおよび胸部単純写真で転移巣が認識される10mmまでの日数をみると、DT50日では190日、279日及び399日を要し、DT500日ではそれぞれ2379日、3482日および4982日となる。術前にCTが撮影されており比較対照が可能な場合は、増殖速度の速いDT50日の腫瘍では術後6ヶ月で3mmの転移巣の確認が可能となるが、DT500日では術後7.5年までの間は肺転移病巣がたとえあっても画像診断では検出できないことになる。

現時点では個々の患者の腫瘍倍加時間を調べる方法はなく、また原発巣と転移病巣でのDTの差や経時的なDTの動きなど不明な点が多いが、今後このような稀な症例を集積し、他の生物学的なパラメータとの相関を明らかにすることで、より科学的な術後follow-upの設定が可能になると考える。

図9. Tumor growth curve calculated by tumor doubling time



腫瘍 DT か

らみて、術後 follow-up のスケジュールにどのような影響を及ぼすかを検討した。術前に CT を施行し M0 と診断したが、CT で検知できない直径 1mm の肺転移巣が既に存在し、その病変が CT で微小肺結節として検知される期間を術後 6ヶ月、1年～5年および7年目にとすると、腫瘍 DT はそれぞれ 38日、77日、154日、230日、384日および 537日となる。図 10 に示す如く、術後 2年以内に胸部単純 XP で肺転移巣が確認される増殖の早い腎細胞癌は計算上 DT77日以内のもので、術後 7年以上経過して発見される増殖の遅い腎細胞癌は DT250日以上のものである。急速増殖型のもは術後 6ヶ月、1年、2年で肺 CT 検査を施行し、術前 CT 画像と比較することで、術後 4年以内の肺転移の可能性が、さらに術後 3年目に再検すれば術後 6年までの再発の可能性を予測しうる。一方、増殖の遅いものは術後 3年と 5年に CT を施行することで術後 5～10年間の、また中間型では術後 2年と 4年の CT で術後 4～7年間に発生する再発の可能性を予測することが出来ることになる。このように腎細胞癌に最も頻度の高い肺転移の術後 follow-up に、胸部単純 XP に代えて空間分解能に優れた helical CT を導入することで、腎細胞癌肺転移を早期に検出することが可能となり、無用な胸部 XP を省くことが可能となる。