

癌増大速度と生存率についての研究

要約

癌は早期発見早期治療が一般的な治療法になっている。これはきちんとした根拠のある治療法なのかを検討してみる。

方法

腫瘍倍増速度(腫瘍の体積が2倍になるのにかかる時間)の平均が171.5日、標準偏差が79.6日の974,447,314人の集団を仮定する。この集団は腫瘍倍増速度以外のこと(人種、健康度など)はすべて同じであると仮定する。腫瘍は細胞1つの大きさである0.01mmから始まるとする。腫瘍の大きさは、80年の間1週間毎に計算する。発見可能な腫瘍の大きさ、死をもたらす腫瘍の大きさ、検査間隔という条件を変えて、生存率を計算する。

結果

癌は小さい段階で発見されると、たとえ治療されなくても、大きい段階で発見されたものより予後がよくなる。理由は2つある。一つは、小さい段階で発見された癌は大きい段階で発見された癌よりも、腫瘍増大速度が長い(つまりゆっくりと大きくなる)ことである。もう一つは、小さい段階で発見された癌は、大きい段階で発見された癌よりも、致死的な大きさになるまでに時間がかかることである。

早期発見早期治療は早期に発見された癌は5年生存率がよいことによって正当化できない。早期に発見された癌の5年生存率がよいことは、早期発見早期治療が人の寿命を延ばすということの理論的根拠とはなりえない。なぜなら早期に発見されれば、治療をしなくても予後はよくなる、治療をしなくても5年生存率はよくなるからである。早期発見早期治療を正当化するには、早期に発見されて早期治療をしたグループと、早期に発見されたが治療をしなかったグループとの大規模な比較試験が必要である。

方法

癌治療をしているいと、早く亡くなる人もいるし、長く生きる人もいるのに気づく。組織型が同じでステージが同じ人でも、早く亡くなる人と長く生きる人がいる。癌は急に大きくなるものと、ゆっくり大きくなるものがある。この癌の成長速度は腫瘍倍増速度によって示される。腫瘍倍増速度がどのくらいなのかは正確にはわからない。しかしいくつかの報告がある。乳癌の平均腫瘍倍増速度は約130日であった。(文献1) 237人の肺癌患者の研究で平均腫瘍倍増速度は166.3日であった。(文献2)原発メラノーマの平均腫瘍倍増速度は144日(50〜377日)で、転移性の平均腫瘍倍増速度は64日(8日〜212日)であった。(文献3)

この3つの報告では、腫瘍倍増速度は8日〜377日である。それできりのよい所を採用し、腫瘍倍増速度は365日(1年)以内と考えた。文献1より、平均腫瘍倍増速度を166.3日とした。マイクロソフトエクセルのNORMINV関数を使用して、

$364.0390639 = \text{NORMINV}(0.99, 166.3, 85)$

であるから、標準偏差を85日にすると、99%が364.0390639日以内に入る。10億人の被験者を考え、離散分布で考える。腫瘍倍増速度は日単位で考え、日より小さい単位は考えない。任意の腫瘍倍増速度に対する人数はマイクロソフトエクセルのNORMDIST関数を用いて、次の式から計算できる。

$B = \text{INT}(\text{NORMDIST}(A, 166.3, 85, \text{FALSE}) * 10^9)$

A: 腫瘍倍増速度(単位 日 日以下の単位は考えない)

B: 人数

計算すると、腫瘍倍増速度1日には、708,379人おり、腫瘍倍増速度637日が最長で、人数1人になる。全人数は974,447,314人になり、平均腫瘍倍増速度は171.5日になり、標準偏差は79.6日になる。人数は小数点以下は切り捨てている。連続分布でなく、離散分布で考えたから、全人数、平均腫瘍倍増速度、標準偏差は連続分布の場合と少し違ってくる。

すべての被験者は腫瘍倍増速度以外のこと(人種、性別、身長、体重、健康状態など)は、すべて同じとする。すべての被験者は1つの細胞の大きさである直径0.01mmの腫瘍から始まるとする。腫瘍の大きさは80年間の間、1週間毎に、下記の式で計算される。

$\text{dimBeginningSize} = 0.01$

$\text{dimDays} = (52 * (\text{dimYears} - 1) + \text{dimWeeks}) * 7$

$$\text{dimTumorSize} = \text{dimBeginningSize} * (2^{(\text{dimDays} / \text{dimDoublingTime})})^{(1/3)}$$

dimDays: 日 (単位: 日)

dimYears: 年 (単位: 年)

dimWeeks: 週 (単位: 週)

dimTumorSize: 腫瘍の大きさ (単位: mm)

dimBeginningSize: 腫瘍の始めの大きさ (単位: mm)

dimDoublingTime: 腫瘍倍増速度 (単位: 日).

生存率は条件を変えて計算する。つまり発見可能な腫瘍の大きさ (単位 mm)、致死的な腫瘍の大きさ (単位 mm)、検査間隔 (単位 年) の条件を変えて生存率を計算する。発見可能な腫瘍の大きさは 5、7、10、15、20、30mm を考え、致死的な腫瘍の大きさは、100、150、200mm を考え、検査間隔は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 年を考える。検査は CT、MRI あるいは PET による検査とする。

現実の世界では癌のステージは腫瘍の大きさだけで決められない。しかしこの研究はコンピュータプログラムで癌の大きさを計算しようとするものであるために、計算にのせるために腫瘍の大きさだけで腫瘍のステージを決めた。このステージ区分はこの研究では合理的である。なぜならすべての被験者は腫瘍倍増速度以外は同じと仮定されているからである。人数が各ステージでできるだけ同じになるように腫瘍の大きさを決めた。下記のようなステージ分類とした。

ステージ 1 13mm 未満

ステージ 2 13mm 以上 20mm 未満

ステージ 3 20mm 以上 40mm 未満

ステージ 4 40mm 以上

被験者が癌が発見されることなく死亡した時は、死亡した週数を癌を発見した週数とした。

条件は発見可能な腫瘍の大きさ、致死的な腫瘍の大きさ、検査間隔の順に並べて表示した。10_150_1 という表示は、発見可能な腫瘍の大きさが 10mm、致死的な腫瘍の大きさが 150mm、検査間隔が 1 年という意味である。C は change の略である。だから 10_150_C という表示は、発見可能な腫瘍の大きさが 10mm、致死的な腫瘍の大きさが 150mm、検査間隔を変えたという意味である。

結果と考察

テーブル 2 の 10_150_1 は次のように示す。ステージ 1 は 5 年生存率 70.8%、発見された腫瘍の平均の大きさ 11.4mm、ステージ 2 は 5 年生存率 31.6%、発見された腫瘍の平均の大きさ 15.2mm、ステージ 3 は 5 年生存率 0%、発見された腫瘍の平均の大きさ 26.2mm、ステージ 4 は 5 年生存率 0%、発見された腫瘍の平均の大きさ 99.3mm である。早く発見された癌は 5 年生存率がよく予後がよいことを示している。これは発見可能な癌の大きさや、致死的な癌の大きさを変えても同じことである。テーブル 2 は、5 年毎に検査すると、241,769,974 人の被験者がステージ 4 で発見されるが、毎年検査すると、32,900,631 人の被験者がステージ 4 で発見されることを示す。241,769,974-32,900,631=208,869,343 だから毎年検査すると、208,869,343 人が早い段階で発見される。これは頻回に検査すれば、多くの命を救うような印象を与える。これがために癌治療は早期発見、早期治療が望ましい治療選択とされる。しかし強調すべきことは、早く発見すれば多くの命を救うように見えるが、細胞 1 個の癌ができてから死亡するまでの週数は、治療がされないなら、早く発見されても、されなくても、まったく同じなのである。早期に発見すれば予後がよいというのは、確かに事実であるが、このことは早期に発見して早期に治療すれば予後がよくなるという主張の証明にはならないのである。早期に発見さえすれば、まったく無治療でも進行した発見された癌よりも予後はよくなるのである。早期に発見された癌は進行して発見された癌よりも腫瘍倍増時間が長い、つまりゆっくりと大きくなる。テーブル 2 の 10_150_1 はステージ 1 の腫瘍倍増時間は 207 日、ステージ 2 は 152 日、ステージ 3 は 68 日、ステージ 4 は 26 日であることを示す。増大速度の速い癌を早期に発見することは大変難しい。小さい腫瘍でいる時間が短いからである。たとえ毎年検査したとしても、検査をしない期間は 1 年ある。癌増大速度の速い癌は、この 1 年で大きくなるのである。検査間隔が長くなれば、癌増大速度の速い癌を早期に発見することは、もっと難しくなる。早期に発見された小さな癌は腫瘍倍増速度が長く、進行して発見された大きな癌は腫瘍倍増速度が短い。また早期に発見された小さい癌は、進行して発見された大き

な癌よりも、致死的な大きさに達するまでに時間がかかる。これが早期に発見された癌が5年生存率がよいもう一つの理由である。

テーブル3は検査間隔が長くなると5年生存率が悪くなることを示す。例えば検査間隔が1年だと5年生存率は35.4%だが、検査間隔が10年だと8.5%になる。検査間隔が頻回になればなるほど5年生存率はよくなることを示している。しかし癌が細胞1個の時から致死的な大きさに達するまでの週数は、頻回に検査しなくても同じである。頻回に検査すると、細胞1個の時から致死的な大きさに達するまでの週数が変わらなくても、5年生存率をよくすることができる。頻回に検査すると5年生存率が改善するような錯覚が生まれる。

最近ではPETが普及してきて、以前よりも小さい癌が発見されるようになった。テーブル5が示すように、小さい癌を発見できると、5年生存率はよくなる。例えばC_100_1では発見可能な大きさが5mmの時は5年生存率は56.9%だが、発見可能な大きさが10mmになると5年生存率は35.4%に落ちる。小さい癌が発見されようとされまいと、細胞1個の癌が致死的な大きさに達するまでの週数は、治療がなされていないのだから、まったく同じである。小さい癌が発見できると、5年生存率は治療しなくても改善するが、癌ができてからの生存期間はまったく伸びていないのである。

小さい段階で発見された癌は確かに予後がよいが、この事実で早期発見早期治療を正当化できない。なぜならまったく治療しなくても癌が小さい段階で発見されたものは予後がよいからである。早期発見早期治療を正当化するには、大規模な比較試験を実施し、早期発見早期治療のグループと早期発見無治療のグループを比較し、生存率に有意差があることを示さなければならない。しかし早期発見無治療のグループを希望する人は少ないだろうし、またこういう比較試験は早期発見したのに癌を放置したような印象があるため、倫理的な問題が生じるだろう。