

私のHLA研究

オーダーメイド治療への戦略 (The Strategies for Personalized Medicine)

“Black Boxの表ふた (Heads) と裏ぶた (Tails) だけを見る”から“ゆりかご (バスケット) 理論へ”

はじめに

私が考えていたのは究極のオーダーメイド治療 (この言葉は和製英語で、本来の英語は tailor-made therapy、custom made therapy または personalized therapy) を目指していたことに気付いた。1990年頃からの分子生物学の発展で、2000年初頭から分子標的治療薬 (標的がん細胞 (標的がん細胞を持っている人の) のオーダーメイド医療) が臨床の場に応用されるようになり、私の中でのオーダーメイド治療概念は、ますます究極のオーダーメイド医療であると思うようになった。なぜならば“あなた個人”の最適治療法の特定を目指したものであるからである。簡単に言うと、前者が分子生物学の理論から生まれた治療法であるのに対して (一部の薬剤では成功しているので基礎学者には敬意を表したいが、すべての症例で効果があるのではなく、効果がなかった場合の原因 (理論) については説明ができないことは残念である)、私のオーダーメイド治療法は、過去の経験した症例のデータから生まれた既存薬 (しかし、その当時はもちろん新薬である) の治療法の特定ということになる。今後、新規薬剤のオーダーメイド治療を行うには、まず第一相試験から第三試験ま

での間にHLAを測定し、症例を積みかさねる必要がある。しかし、今回、胃癌患者で最適治療法を特定するのに役立つ人工的な遺伝子マーカーとして、Pair-matched parameter (後述) を作成したので、そのデータ



が利用でき、標的臓器疾患と新規薬剤の治療結果と Pair-matched parameter の検討から、標的臓器疾患、新規薬剤の適応になる患者が特定できると考えている。

『入り：Head』と『出：Tail』を押さえる

癌患者は理論的に考えても外科手術のみでは限界があり、適切な薬物治療で Cure を目指さなければ、外科手術の最終目標、癌患者の Cure は得られない。私はまず病気 (または病名) を持っている人 (患者といわれる) は良性疾患だろうが悪性疾患だろうが固体 (生体) の中に存在するものである、その固体を理解し把握する方法論を見出すことから始めようと考えた。マーカーの条件として、1つには、治療中にはその固体が歳を取っていくのでその経時的な経過中に変化しないマーカーであること。すなわち治療経過中に変化しないマーカー、それは治療経過中に変化しない異常ではない正常な遺伝子である。現時点では理解できることではあるが、癌遺伝子、癌抑制遺伝子で代表される異常な (しかし、この「異常」という言葉も現在では生物が生存するには必要不可欠なものがあると考えられているので、これも正常な遺伝子と考えられるが、正常細胞に存在する遺伝子よりも変異しやすいと考えられている) 遺伝子は、加齢、腫瘍の浸潤、進展で変化するのである。2つには、個々の薬物の薬物代謝に関与しない遺伝子である (普遍的なメカニズムとはならないから)。また癌治療のストラテジーとして、癌であれば生体の中 (大きなゆりかご (バスケット)) に癌が存在している。局所では正常細胞 (小さなゆりかご (バスケット)) の中に癌細胞が存在していることにな

り、その正常細胞を把握し制御することでその中にある癌細胞が制御できるのではないかと考えた。個体（ヒト）が生存しているのは、正常な遺伝子が制御していると考えた。良性、悪性病名は、そのヒトがたまたま医師に診察をしてもらったためについた「符号-レットラー」であり、固体-ヒト-にとっては、区別をするものではないのではと考えていた（その後、SNPs (single nucleotide polymorphisms) が個々を区別することに重要であることが判明してきた)。幸いなことに1977年に東海大学消化器外科に赴任したとき、国際的にHLA研究の第1人者である辻 公美先生に遭遇した。臨床研修医の時からの疑問“適切な術後補助療法は存在するのか？ それを予測することは可能か？”を解決する方法論として、HLA 抗原（遺伝子）の応用を考えた。

私が医学部を卒業した1974年当時には、遺伝子といえば、ABO 遺伝子、HLA 遺伝子しか分かっていなかったの、その後、HLA 遺伝子を採用したのだが、そのことは間違っていなかったようだ。しかし、その後も癌治療に関与するのに、癌遺伝子、癌抑制遺伝子ではなく、まったく正常な遺伝子を検討してどうなるのか。薬物代謝を検討すれば治療効果が予測できるので、代謝に関与しない遺伝子を検討してどうなるのか、などなど、いろいろ批判めいた質問を受けてきた。私なりの理屈はあったものの満足していただくような答えでなかったためか、私の考えはなかなか理解されなかったようだ。薬物代謝に関与する研究は学問的にはよく理解できたが、科学の歴史を見れば分かるように「あみだくじ」である。私が生きている間にはそれを解明することは無理であると理解した。私の戦略を単純に言う『入り：Head』と『出：Tail』を押さえてメカニズムは後からついてくるやり方である。入りとは治療法であり、出とは結果：生死である。その意味においては、卑怯なやり方であるとのそしりを基礎学者や臨床医から受ける可能性があったが、私は根本的には臨床医であり、当面の患者が Cure されるのであれば善と考えていた。1980年代後半から1990年代初めにかけてシグナル伝達経路 (Signal transduction Pathway) が

存在していることが証明され、精力的に研究がなされていることは周知の事実であるが、これも「あみだくじ」であり分子標的治療の困難さが認識される時代となっている。

HLAの多様性と日本人の Homogeneity (同質性)：日本は遺伝子研究の宝庫

癌遺伝子、癌抑制遺伝子が発見されても、HLAを研究し続けた頃「多様性の遺伝子をいくらやっても無駄である」と今ではSNPsの大家に言われたことがある。その当時は、ある遺伝子を発見し、その機能を解明すれば、すべてのことが分かると考えられていた時代でもあった。私の恩師の先生方によく言われたのは「Black Boxを開けたら、またBlack Boxがあった」と。頭の良い人は、Black Boxを開けたい衝動に駆られるようである。私はそこまで頭が良くないと思っていたので、Black Boxの「表ふたと裏ふた」だけを見ていたように感じる。HLAの多様性から、同じ個性（似たようなHLA遺伝子と考えた）を持っているヒトを分類することを林 知己夫先生（数量化理論（分類する方法論）を確立した世界のトップの統計学者）にお願いをした。幸運なことに（林先生の言葉）日本人は4型に分類ができ、1994年に発表した（HLAタイプ1、2、3、4と称した）。日本人の遺伝子の特徴、すなわち、外国人に比し Homogeneity (同質性：日本は島国であり、他国の侵略や、移民を奨励した歴史は少ない) のためである。そのとき解析をした欧米人のデータでは分類できるグループ数が多く、また分類が不可能である国民もあった（もちろん検討した数にもよるが）。私が欧米に留学し、同じ期間、同じ研究を続けていたとしても、欧米人を対象とした薬剤感受性を研究することは不可能であったことになる。そのとき思ったのは、日本人の遺伝子情報は、世界の中でも遺伝子研究の宝庫ではないかと思った。私と同じような発想で研究していたのは、1996年に創設されたアイスランドの deCODE genetics 社であった。アイスランド人のルーツの歴史を勉強すると7世紀のバイキングで、1000年近くも国民の家系図記録が残っており、政府が管理していたので各種の疾病

を引き起こす遺伝子が突き止められるはずであるとの考えで研究が進められ、全世界から期待されていた。しかし、私にとっては、日本人のルーツ、歴史は紀元前からであるので、日本人の遺伝子情報の方に軍配が上がると考えていた。すなわち、Heterogeneity (不均一性) の欧米人よりもより検査人数が少なく、より短期間に遺伝子情報が解析できるということである。このことを創立者の Kári Stefánsson にメールし、日本癌病態治療研究会の秋季講演会 (平成11年11月10日開催『遺伝子情報の最前線と将来展望』) に招待したのだが、突然来日できないとの連絡があり、その後、疎遠となっていった。その時会っていたらどうなっていたかと思う。私と彼との違いは、私は遺伝子情報から適切治療法の予測、そのつながりを考えていたし、彼は病的遺伝子と疾患との間のつながりを発見し、新規創薬をするために民族の特徴を利用したということにある。同社はリーマンショックもあり、残念ながら2009年11月17日に事実上破綻した。この方面での研究の熱意が低下し、夢が裏切られるさっかけとなっている。

適切治療法と不適切治療法の概念、定義と Term

30年来、私は個人々に合った治療を追及してきた。その時に個人に合った適切治療法を施行すれば、患者の予後向上につながるはずであると力説し続けていた。私としてはこの適切治療法という日本語の概念がすべての医師の方々と同じ概念であると思っていたので、解析で適切治療法を施行された患者の予後は perfect に近く10年後に生存していたという結果、不適切治療法を施行された患者の予後は不良であったことは、道理にかなっていた。しかし、ほとんどの先生がこのデータを見た瞬間に波が引くように私から退いていっているような感覚を覚えた。なぜだろう? と考えた。どうもまず私のデータは信用されていないようだ。原因としては非科学的(?)な解析の方法論、なぜならば統計学では不可能であること、すなわち、ある治療で10以上生存した1例の HLA 遺伝子情報を解析に入れてほしいと統計学者の先生方に要望

していたこと (林 知己夫先生は生前、弟子の先生方にこれ以上の解析は無理だと言われていたとのことであった)、ありえない再現性、ありえない生存率にあったようだ。しかしそうではなくて、どうも私と先生方の適切治療法と不適切治療法の概念の違いにあったようだ。その後、英文 paper にするためにどのような Term が使用されているかを調べていくうちに、どうも外国にも私が言う適切治療法、いわゆる不適切治療法の概念はないことが解ってきた。一般的にはA法を行えば5年生存率が60%、対照群が40%で有意差が見られ、A法が適切治療法であるというように使用されている。ここで使用している「適切治療法」と私が言い続けてきた『適切治療法』とは似て非なるものであるということに気付いたのが数年前である。私が言う適切治療法と不適切治療法の概念、定義と Term を自分自身で考えなければいけないと思うようになった。多くの先輩、同僚、後輩、non-medical の人たちの意見を参考にして定義したのが下記である。

☆適切治療法 (effective personalized therapy) を施行すれば、10年以上生存する可能性がある。その個人に合った治療法のこと。

☆不適切治療法 (Ineffective personalized therapy) とは、5年以上の生存が期待できない治療法。その個人に施行してはいけない治療法のこと。

ここで使用した英文も、もちろんまだ外国では認知されていない。前述したように、日本人の遺伝子情報で初めて解析できたのではないかと考えているので、今後、外国では、遺伝子の heterogeneity の観点から追試することが不可能ではないかと思うからである。日本でのみ追試できるので、後輩の先生方に頑張っていたいただきたいと考えている。

効く人と効かない人、当たり前なのか

癌は全身病であると考えられていたにもかかわらず、100年以上も前の胃癌手術の祖 Billroth の時代から、まず癌の治療は外科切除であった。しかし、その後の科学の歴史から、理論的には外科手術には限界があることは百も承知で、全世界の外科医は手術的方法でチャレンジをし続けてきた。

私は若い頃から、手術後の適切な薬物治療が成功して初めて、外科手術の最終目標、すなわち癌患者の Cure が得られると考えていた。

一般的に、薬物治療は制癌剤のみならず、効く人と効かない人が存在することは、臨床、基礎を問わず誰でも理解し経験していることである。ある薬物は薬理学的手法で薬理効果が理解されてきた。しかし、薬剤投与前に、その薬剤の個人の効果、副作用を予測する方法論は今でも実現していない。特に癌治療に関しては言うまでもない。私が言う癌患者における効く人とは、10年以上または患者が希望するだけ生存できる適切な治療法である。今まで数限りない多くの臨床医、科学者が努力をしていた（現在もしている）のであろうが、不成功に終わっている。不可能であったのか、あきらめたのか、現時点では再現性が認められた報告は皆無である。

まず、HLA とは何か。なぜ、HLA に注目したのか。なぜ、癌遺伝子、癌抑制遺伝子ではなく正常な多様性のある HLA 遺伝子なのか、免疫治療を目指しているのか、なぜ、30年以上の年月が必要であったのか。なぜ、時代に合わせて治療方針を変えないのか。等々、いろいろな先生方から質問を受けた。それに答えることからさらに話を進めていこうと思う。

遺伝子情報と臨床

—大きなゆりかご、小さなゆりかご—

私は前述したように、生体の中（大きなゆりかご）に癌が存在している、局所では正常細胞（小さなゆりかご）の中に癌細胞が存在していることになり、その正常細胞を把握し制御することで、その中にある癌細胞が制御できるのではないかと考えた。すなわち、個体（ヒト）が生存しているのは、正常な遺伝子が制御していると考えた。言葉を変えたとしたら、癌細胞をやっつけるのではなく、それを育てている母地、すなわち、癌細胞を取り囲んでいる正常組織をやっつける。そのためには正常細胞の情報が必要である。癌細胞を死滅させる治療ではなく、それを取り囲んでいる正常細胞を死滅させれば癌が死滅する。そのような癌治療

を目指し、癌が内在している個体を治療することを目指すために個体を把握し、その個体に適した治療を模索すること、それが究極のテーラーメイド医療であると考えた。この方向で研究が重ねられれば、それはいみじくも癌死だけでなく医学的にいわれている5つの臓器不全での死亡、すなわち、他病死、脳では脳梗塞、脳出血など、肺では肺炎など、肝臓では肝炎、肝不全など、腎臓では腎不全などすべての治療に応用できることを意味している。一方、治療中にはその固体は歳を取っていく。その経時的な変化の中で変化しないマーカーを探索した。すなわち、治療経過中に変化しないマーカー、それは治療経過中に変化しない正常細胞の遺伝子情報であると考えた。今では疾病の発生、治療には遺伝子情報が重要であるという理解は誰でも理解できるとは思うが、その当時注目され始めていた HLA 遺伝子を採用した。HLA はその後の検討で、人類が継続して生きてきた歴史には切っても切れない多様性遺伝子で、MHC (Major Histocompatibility Complex) として免疫にも重要な役割を担っており、前述した SNPs の親玉（多様性遺伝子の代表）でもあった。今回私が HLA 情報を利用して Genome の人工的な簡易型 (pair-matched parameter) を作成したのではないかと考えている理由でもある。臨床の場で理論どおりに行かない局面にたびたび遭遇して、何か学問、科学といわれているものは少しおかしい、何がおかしいのか、考えるようになってきた。

HLA との遭遇

初めて HLA という言葉を知ったのは（学生時代には聞いたような気がするが）、卒後4年目に慶應に帰局したおり、医局で先輩が家族性大腸ポリポージスと HLA 遺伝子の解析をしていた。外科の先生なのに遺伝子にも興味を持って研究している先生もいるのかと思っていた位である。1975年頃のことである。しばらくそのことを忘れていたが、東海大学消化器外科に赴任したときに、辻 公美先生から50人程度の胃癌患者の採血に協力してくれと言われたのが、HLA に注目したきっかけでもあった。もちろん、私と辻先生とはまったく目的が

異なっていたことは言うまでもない。その後、私の研究費でしばらく HLA の検査をしていただいた。また、辻先生の研究室に検査会社の職員を研究員として受け入れていただき、ご指導をいただいた。その後の検査会社のデータの再現性、信頼性にも協力をいただいた。その後は私が関与した研究に関しては、データの信頼性、均一性を継続するために、HLA 検査、一般検査（末血、生化学）、細胞性免疫能検査などを含めた一連の検査は1社に統一し、協力していただいた全国の病院から検体を集配し研究を続けた（その当時の臨床研究のデータは参加施設の検査値を利用していた）。

HLA とは

HLA (Human Leukocyte Antigen = ヒト白血球抗原) は1954年 Dausset によって白血球の血液型として発見され、頭文字をとってこう呼ばれてきた (Dausset は1980年のノーベル医学生理学賞を受賞し、その後1975年には Zinkernagel と Doherty らによって HLA の拘束性などが報告され、彼らはその業績で1996年のノーベル医学生理学賞を受賞している)。HLA は赤血球以外のほぼすべての細胞に存在し、組織適合性抗原 (ヒトの免疫に関わる重要な分子で、その主な役割は自己と他を認識することにある。ヒトの主要組織適合性複合体 (MHC=HLA)) として働いていることが明らかとなり、さらに注目されることとなった。父親と母親から HLA の型を1つずつ受け継いでいるので、親と子の相同率は50%となる。よって、自分と両親の HLA 検査を行うと、どちらの遺伝子がどちらの親から遺伝したのかが分かる。その後、HLA 遺伝子は第6染色体の短腕上にあることが判明した。前述したように HLA は両親からその半分ずつを受け継ぐため、親子や兄弟の間でも一致する確率は低く、まして非血縁間では数百～数万分の1の確率でしか一致しないといわれているので、私が似たような (same でなく similar であると言っていたのだが) HLA 遺伝子を持っている人は病態や薬物治療効果が同じであるといった瞬間に、私のアイデアは否定され信用されない考えであると少し遺伝子を勉強している人たちには理解できたのである。

しかし、私に幸運したのは HLA の多様性であり、日本で研究を続けたことにあった。HLA の機能、遺伝子そのものに興味は持っていたが、研究を進めるうちに HLA の多様性の意義に興味に移り、ただ単に HLA 遺伝子情報を利用したいと思うようになった。医学的には、同じ遺伝子を持っているヒトは一卵性双生児であると教えられている。一卵性双生児でも風貌はよく似ているが性格が異なっていることはしばしば指摘されているし、一方、一般的な兄弟姉妹でも、風貌、性格がよく似ていることは周知の事実である。このように、同じ遺伝子でも少しずつ異なっているためにその違いが出てくるのが判明してきた。それが SNPs といわれる現象であり、その SNPs の代表的な遺伝子群が HLA である。一方、人類発生の歴史を見ると、アフリカが人類の発祥地で、その後、全大陸、全世界へと分散、分布し、その地で生息することによって、いわゆる民族が成立している。さらに動物の本能 (?) である戦争、侵略などでの交流が発生し、遺伝学的には人類は雑種に雑種を重ねてきている。歴史的に見ても、前述したように、日本は遺伝学的に見ると世界的にもまれな現象が起きていると考えられる。

林分類の HLA タイプと治療反応性

林分類の HLA 遺伝子情報のみの解析では、治療法予測には限界があった。すなわち、この方法論では、治療法を大きく分けて、治療なし (すなわち胃手術のみ)、化学療法、免疫療法 (主に PSK の併用) とすると、タイプ 1、2、4 では免疫療法で治療効果が得られる可能性があり、タイプ 3 の患者では化学療法が良く、日本人のほとんどの患者には PSK を併用する意義が認められたものの、私が目指していた、薬剤一人一10年続く効果の検討には限界があることが解った。しかし、治療法 (化学療法 vs. 免疫療法) によって、予後が逆転するという結果が得られたことは、私にとっても驚きであった。非適切治療法という概念を持つきっかけになった。統計学的手法での解析はこれ以上は不可能であることを知ったので (2002年に林 知己夫先生がお亡くなりになった)、その後、私

は私自身で目的を達するためにはどうすればいいかということを考え始めたのが、約10年前になる。

原点に戻って

まず原点に戻ることから始めた。すなわち、表のふた (Head) : HLA 情報、裏のふた (Tail) : 治療効果、生死をどうドッキングするかである。動物実験を想定すると、実験動物は allogeneic な人間 (しかし、日本人は外国人に比しより syngeneic ?)、投与薬剤は Control として薬剤治療なし (胃切除のみ)、単剤治療法として、PSK + 胃切除、F 剤 (種々な Fuluoropyrimidine 薬剤を使用したがこの薬剤の共通の薬効最終産物は FU である) + 胃切除、MMC (Mitomycin C) + 胃切除、併用治療法として、F+PSK + 胃切除、MMC+F + 胃切除、MMC+F+PSK+ 胃切除とした。評価、アウトカムとして、生死 (全病死) とした。私の育った時代は、すべて癌の生存率は disease specific survival rate で、全病死を検討していたのは私だけではなかったかと思う。また、10年生存率を発表していたので、遠景からスライドを見ると予後 (治療成績) が悪いと言われたことが多く、なぜだろうと思っていた。その当時から外国では全病死の検討を行っていた。診療体系、追跡環境、治療結果の考え方、すなわち、外国ではすべての結果 (outcome) は治療効果であると考えていた。そのためか外国では日本の胃癌の治療成績が全病死での発表であると誤解し、日本の治療成績は良好であると考えていたフシがある。もともと欧米人と日本人の胃癌は異なっているのではないかと考えており、あまり日本からの報告には興味を持っていなかったフシがある。私は研究し始めた頃からこの事柄は人種の差にあるのではないかと考えていたが、その根拠を持ったのは HLA と PSK の治療効果が解明できた最近のことである。私の結果から、PSK 治療はアジア人には効果がある、それも HLA 遺伝子頻度の差であることが示されている¹⁾。また、個々の薬剤併用効果が証明できるのではないかと考えていたが、その予想は外れた。よく考えてみると、固体 (ヒト) の中でそれぞれ薬物代謝を受けるので、裏ふたでの解析ではその治

療法は1つの治療法として見えてくることになるので、それぞれが独立した治療反応性を示した結果は私にはよく理解できたが、単剤での治療反応性とそれらの併用療法での治療反応性が異なる結果が出たことも、先生方に私の考えを理解していただけなかった一因と考えている。適切治療法によって10年以上生存できるのか。これを検討するには、母集団が10年以上生存者、10年以上追跡者がともに1000例を越えなければいけないのではないかと考えていた。林先生がご逝去された時期がちょうどその時期に重なったこともあり、私なりの独特な解析方法を考えなければいけなかったわけである。林先生を含め私が会ったすべての統計学者は、当然のこととして1個のデータは解析できないと言われた。しかし、臨床医の私としては、ある治療で10年以上生きた事実はどうしても解析に反映させたかった。このために全世界の medical を含めたすべての statistician (統計学者) を敵に回すことになったわけである (ちなみに林先生は私の考えを理解していただいたが、不可能であると遺言されたようだ)。

HLA 抗原と治療効果

10年以上生存した個々の HLA 抗原を有している治療法での再現性を解析したが (東海症例と全国症例の比較)、再現性は見られなかった。残念ながら東海の患者さんは10年以上生存しているのに全国症例では再現性が見られなかったのである (検討しえた抗原の中で1個のみ再現性ありとしたが、抗原 (-) 症例であった)。現時点でも数種類の遺伝子を利用して治療効果予測ができた impact factor の高い journal で発表されているが、ほとんど再現性が認められていないのか追試のデータが発表されることはない。それだけ遺伝子は heterogeneity であり、再現性を目指したデータを追及することは難しいのである。

患者を pair-match する

— Pair-matched parameter の誕生 —

生存率の解析を Kaplan-Meier 法、Cox-multivariate Analysis, χ^2 検定 (5年、10年時)

で行った。このときに、それぞれの抗原ごと、治療法ごとに点数をつけた。上記すべての方法で有意な予後良好が観察できれば+（プラス）得点、予後不良であれば-（マイナス）得点とした。生存率の解析をKaplan-Meier法、Cox-multivariate Analysis, χ^2 検定（5年、10年時）の方法で行うこと自体も非難された。なぜならば、どれかひとつも適したひとつの方法を用いればいいのではと。しかし私の今までの経験では、それぞれの方法にそれぞれ特異性があるのではと感じていたのでやってみた。予想どおり、すべての方法で有意差が認められた場合と、そうでないHLA抗原が存在していた。あるときHLA抗原を縦軸に治療法（上記）を横軸に並べていて、ふとこれを個々の患者の持っているHLAごとに並べてみたらどうなるのかと思った。治療法ごとに個人の持っているHLA抗原の点数を足してみた。治療法ごとに再度検討したが、残念ながら再現性は認められなかった。そこで、横軸のデータを一本鎖のマーカーとして並べてみたらどうなるのか、このマーカー（Pair-matched parameter）を利用して患者を分類すると、1/10のグループに分類できることが分かってきた（1,753人が100から120のグループに分類できた）。もちろん一致しない患者は数例いたが、Pair-matched parameterは個人を同定するマーカーに利用できると考えて、10年以上生存した患者の治療法を適切治療法として全症例の適切治療法を解析し、再度、生存曲線を描くと、適切治療法を施行した患者群ではほぼ100%生存していた。同じ母集団での検討であったので当たり前と言われたが、生存しているかどうか分からない母集団でそんなに簡単に抽出できるわけがないだろうと思っていた。そこで、再度、東海大学消化器外科症例の母集団の一部を利用して、残りの東海症例と全国症例の適切治療法の特定を行った。さらに5年間をかけて新登録症例での特定も行った。肝転移、腹膜転移症例では再現性は一部のみであったが、それ以外の症例では良好な再現性が得られた。結果をまとめると適切治療法が特定できなかった患者は30%で、この患者は新薬の開発を待たなければ延命できない患者群であるが、私が検討できなかった

治療法を試す患者群でもある。約60%の患者は、適切治療法が施行されれば10年以上生存できることになる。日本における胃癌治療は、治療法を間違わなければほぼ完成されているのではないかと考えた理由である。しかし、この解析中にとんでもないことが判明してきた。それはやってはいけない治療法（不適切治療）が存在していたのである。臨床医師であれば心当たりがある人が多いと思うが、私も自分が施行した、外科、薬物治療で患者の死期を早めたのではなかとと思うときもあったが、根拠はなかった。前記した方法で予後不良な治療法が特定できる。胃痛患者では既存の治療法でも10%の患者に特定できた²⁾。さらに、肝転移、腹膜播種などの遠隔転移（-）の患者群では、適切治療法の特定が62.8%、不適切治療法は3.4%であるのに、遠隔転移（+）患者群では、それぞれ52.4%、10.2%と不適切治療法が遠隔転移（-）の患者群の3倍になり、遠隔転移（+）患者群では、慎重に治療方針を選択しなければいけないというデータが得られている。すべてのOncologistsはこのことに気付いていない。警鐘を鳴らしているが臨床医師の理解者は少ない。

Pair-matched parameter の応用

今回作成したPair-matched parameterを利用して、すべての良性、悪性疾患に利用できる。正常細胞のHLA遺伝子情報を利用しているので、同じPair-matched parameterを持っているヒトの病態、治療応答性は似ているという仮説が利用できる。現在、消化性潰瘍のH2受容体拮抗剤、プロトンポンプ拮抗剤、大腸癌、食道癌、肺癌など、ある程度の再現性が認められているが、それぞれで標的薬剤の症例を集積し再現性を確認する必要がある。なぜならば、遺伝子情報が似ているとしても癌の発生した環境によって癌の病態が異なっていると考えられているからである。臓器によって薬剤の治療応答性が異なっている原因でもある。日本癌病態治療研究会でも、今後、大腸癌、肺癌で班研究を立ち上げていただき、研究を進めてほしいと考えている。会員諸兄、特に将来へ研究をつなげる若手の医師諸君の今まで以上

のご協力をお願いしたい。

終わりに—ゆりかご（バスケット）理論から癌治療への応用—

“大きなゆりかご”を破壊するとヒト・個体を破壊することになると考えられる。“大きなゆりかご”の情報を利用して“小さなゆりかご”を破壊するか、コントロールすることで個体を維持し、そのことが個体の生命維持につながると考える。さらに“小さなゆりかご”をコントロールすることは、ゆりかごの中の癌細胞を殺す必要はなく、そのゆりかごの中に閉じ込めること（転移させない）のみで良いと考えている。そのゆりかごの中で細胞を正常化させればいいのではないかとも考えている。それに関する Key gene (s) は HLA (MHC) と何らかの関係を持

っており、それは正常細胞側にあると考えている。以上はすべて私が経験した HLA 研究の結果から導き出されたものであるので、私にとってあまり矛盾点はないのだが、執筆をしている現時点でも、私の理論、仮説が受け入れられていないのは残念である。しかし、将来の若手研究者のヒントになればと思い、あえて私の持論を書かせていただいた。昨年寄稿した「私の履歴」(W' Waves 18巻 (2012) p37-46) と見比べて読んでいただきたいと思う³⁾。

参考：

- 1) https://www.jstage.jst.go.jp/article/acrt/17/2/17_2_40/pdf
- 2) https://www.jstage.jst.go.jp/article/acrt/19/2/19_2_44/pdf
- 3) <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/acrt>

私の QOL 研究歴

—何を目的に QOL 研究を行うのか。QOL 研究を通して何がわかってきたか—

QOL を考える会から QOL 研究会

QOL 研究会 (<http://q-life.org/qol/>) の前身は「QOL を考える会」で、1983年に、統計学者、林知己夫先生（故人、統計数理研究所教授、数量化Ⅲ類を確立した）から紹介を受けた哲学者、大江精三先生（故人、日本大学文学部教授、「生存の理法」など、科学、宗教、哲学に造詣が深い）、数理哲学者、永井博先生（東海大学教授、「生命論の哲学的基礎」）、社会心理学者、三隅二不二先生（九州大学教授、集団力学（グループ・ダイナミックス）を日本に紹介し、PM 理論を確立（リーダーシップをパフォーマンスとメンテナンスの2つの機能を複合した理論））、社会学者、武沢信一先生（立教大学社会学部教授、日本における Quality of Working Life（日本では「労働の人間

化」と略されている）の第一人者）、病理学者、佐藤博先生（故人、佐々木研究所臨床病理部部长、「癌には個性がある」）、国際政治学者、武見敬三先生（東海大学政治経済学部教授）、看護師、前田マスヨ先生（故人、東海大学病院看護部部长（総婦長））（当時は、臨床医師は私一人であったが、その後、栗原稔先生（昭和大学医学部内科教授）が加わった）など幅広い範囲の先生方に集まっていた。私は（日本人の）QOL とは何か、QOL の日本語訳は何か、QOL を測定する意義はあるのか、質問項目に必要な要素など、2回／年お集まりいただき議論を積み重ねていただいた。もし、医学の領域でも重要な事柄であり、議論が帰結するのであれば、私の要望を入れてほしいと述べさせていただいた。それは疾患または癌などは個体の中に存在するものであり、私たち医

師はその個体・人を治療するのであって、病気ではなくて病気に罹患している人を target にした QOL 質問票を作成してほしいと述べたので、結果的には QOL-20 質問票はいわゆる global な QOL 質問票になったわけである。

もう議論はこれ以上必要ないのではないかと、行動を起こすべきとの考えが得られるまで議論を積み重ねていただいた。気が付いてみたら5年が経過していた。QOL の日本語訳を「生きがい」とするなど、日本人の QOL を測定できる質問項目を数量化Ⅲ類を使用して、信頼性、妥当性を検討した結果、誕生したのが QOL-20 質問票（参照1）（1994年に英文で発表）である。QOL-20ができたので会を発展的に解消し、1988年に林 知己夫先生を会長として QOL 研究会を設立したわけである。今考えると、私の人生の中では考えられない先達の先生方との遭遇であった。議論の初めから私にとってはすべて目新しい議論ばかりで、只々、黙って議論を拝聴していたことが懐かしく思い出される。これもすべて林 知己夫先生に遭遇したために起きたことで、その後も私のような若輩者を導いていただいた結果生まれたのが QOL-20 質問票であると思っている。

なぜ若輩の将来もはっきりしない臨床医と有名な統計学者が出会えたのかというと、私がまずこの QOL 構想を当時の東海大学看護部部长（総婦長）であった前田さんに相談したのがきっかけで、彼女のつながりで三隅二不二先生に紹介され、三隅先生から統計学者として林 知己夫先生の推薦があり、先生にお逢いすることができたのがきっかけである。世の中のつながり、人との遭遇とはこのようなものなのかと思った。その後は林先生のご推薦で前述した先生方が続々と快く議論に加わっていただき、2回／年のペースで議論を重ね、5年間をかけて QOL-20 質問票は誕生したのである。その間、日本でも QOL に関心が集まり、栗原 稔先生を中心とした厚生省班会議が立ち上がり、いわゆる栗原班質問票（1993年）（disease specific questionnaire）が作成されて、癌治療の現場に使用されるようになってきた。

QOL-20質問票の誕生

前述したように、QOL-20 質問票は林 知己夫先生のご指導で、数理化理論を用いて、日本人の特徴（①日本人は中間を選ぶので5段階の回答よりも3段階が良い。②質問項目要素を数量化Ⅲ類で行い、negative（陰性）得点、positive（陽性）得点を作成する。③日本人の特徴は家族を大切にすることが外国とは異なっており、そのことを重視した QOL 質問項目を選定する。④回答項目1と項目3では3倍であるというように Grading できるように設定する（3項目であれば、-1、0、+1というように得点化されている）を考慮して QOL 質問票が作成された。種々ある QOL 質問票の中で唯一数理化理論を使用して作成されたのが QOL-20 質問票である。しかし、逆にこのことが一般の人には受け入れられない原因ともなった（英文で投稿しても方法論の点で Rejection されていた）。なぜならば、数理化理論が米国を中心とした統計学者には受け入れられていなかった。いわゆる p 値が出ない統計手法は認められていなかったのである。しかし、うれしいことにヨーロッパ諸国では理解されていたので、共同研究につながったのである。さらにこれを長期間にわたって経時的に同じ質問票を使用してデータを蓄積することの重要性のご指導をいただいた。実際に先生は日本人の特性に関する研究（日本人とは何か）を50年以上続けて、その変遷に関して多くの論文を発表されていた。このことは臨床医の私にとっても新鮮な考えでもあり、困難性が伴うことではあったが実践してみようと思った。

その後、日本癌病態治療研究会を1992年に磯野可一先生（千葉大外科教授、その後千葉大学学長）を会長として設立し、その中で QOL 班を組織し HLA 研究と並行して研究を積み重ねてきた。日本 original の QOL-20 質問票は、EORTC-30 と同様な global QOL questionnaire であり、その後、Validation、Bach translation など、時間はかかったが英語版（参照2）を1998年に作成して発表した。同時にオランダチーム（AA. Kaptain and JWR. Nortier, Leiden University）との国際共同

参照 1 a

アンケートのお願い

この調査票は、皆様の**クオリティ オブ ライフ (生きがい)**をおたずねするものです。**クオリティ オブ ライフ**の調査は、皆様の日常生活の快適性や満足感を調べて、個人個人の人生をよりよく過ごすにはどうしたらよいかを考える手がかりを得るためのものです。私たちは、皆様が、より快適で、より満足した日常生活を送ることができるよう考えております。

この調査はあなたの**「生きがい」**についてお聞きする事になります。日頃感じておられることをありのままにご回答下さい。**クオリティ オブ ライフ**は時の経過に伴って変化し、環境によっても影響を受けます。この意味で期間をおいて、調査を行う意義があり、今回のような講演会の時に再調査を依頼することがありますのでよろしくご協力をお願い申し上げます。

なお、ご回答いただいた内容に関しましては、皆様のプライバシーを十分に配慮することは言うまでもなく、あなたにご迷惑をおかけすることは一切ありませんのでご安心下さい。

なお、この調査票は受け取った時点でご記入ください。

1 b

記載日 平成 年 月 日

氏名 _____	男	女	年齢 _____ 才
----------	---	---	------------

以下の質問項目に関して、最近のご自分のことを考えて答えて下さい。ならんでいる回答肢の中から、あなたの気持ちや状態に一番近いものを選んで、番号を○で囲んでください。

喫煙は 1. 毎日 2. とときどき 3. なし
 飲酒は 1. 毎日 2. とときどき 3. なし

(1) 身体の調子はいかがですか
 1. とてもよい 2. まあまあ 3. よくない

(2) 疲れやすいと感じることがありますか
 1. よくある 2. たまにある 3. ほとんどない

(3) 気分はいかがですか
 1. よい 2. ふつう 3. わるい

(4) 自分がしたいと思っていることができますか
 1. よくできる 2. まあまあ、できる 3. できない

(5) 日常的事務で、いつも気がかかっていること、心配の絶えないことがありますか
 1. ある 2. 少しある 3. まったくない

(6) 日々のストレス (いらいら) の解消はうまくいっていますか
 1. うまくいっている、またはストレスはない
 2. まあまあ、うまくいっている
 3. うまくいっていない

(7) 身体のどこかがむくむことがありますか
 1. よくある 2. 時々ある 3. ない

(8) 身体のどこかが痛むことがありますか
 1. 常に痛みがある 2. 時々ある 3. ない

(9) 病気になったら、なおらないのではないかと考えることがありますか
 1. よくある 2. たまにある 3. ない

(10) いらいらすることがありますか
 1. よくある 2. あまりない 3. まったくない

(11) 病気がなったら、病気になることを忘れることがありますか
 1. よく忘れる 2. たまに忘れる 3. 忘れない

(12) 何か喉 (のど) や胸につかえているような感じがありますか
 1. よくある 2. たまにある 3. まったくない

1 c

(13) 孤独感を感じることがありますか
 1. よくある 2. たまにある 3. ない

(14) 食欲がありますか
 1. ある 2. まあまあ、ある 3. ない

(15) 睡眠は十分とれていますか
 1. よく眠れる 2. 時々眠れないことがある
 3. 眠れないことが多い

(16) 家族や職場などであなたのまわりの人はあなたを必要としていると思いますか
 1. 必要としていると思う 2. 少しは必要としていると思う
 3. 必要としていないと思う

(17) 経済的な面で生活に不安を感じることがありますか
 1. よくある 2. たまにある 3. ない

(18) 家族、隣人、友人とのつきあいは、うまくいっていますか
 1. うまくいっている 2. まあまあうまくいっている
 3. うまくいっていない

(19) ペットや植物など大事にしているものがありますか
 1. ある 2. 特にない

(20) 現在の生活に満足感がありますか
 1. ある 2. まあまあ 3. ない

参照 2 a

Quality of Life Questionnaire

When we provide medical care to our patients, we make use of most up-to-date treatment methods available. In addition, we are constantly trying to develop better treatments by studying the biological behavior (characteristics) of different diseases.

In this questionnaire, we would like to ask you about your quality of life. This is to try and "measure" how much comfort and satisfaction you are experiencing in your daily life. Your answers can help us to study ways of improving the quality of life. Our aim is to find ways to help people live their daily lives more comfortably and contentedly.

In this questionnaire, we will ask you about your personal quality of life. Please answer according to how you usually feel. Of course, your quality of life will change over time and is influenced by your environment. For this reason, it will be useful for us to conduct this kind of survey periodically, so we may ask you to answer this questionnaire again in the future. We will appreciate your cooperation.

(1) How is your health?
 1.Good 2.Fair 3.Poor

(2) Do you tire easily?
 1.Frequently 2.Occasionally 3.Almost never

(3) How are you feeling right now?
 1.Good 2.Fair 3.Poor

(4) Are you physically able to do the things you want to do?
 1.Often 2.Sometimes 3.Rarely

(5) Are you physically able to do the things you want to do?
 1.Often 2.Sometimes 3.Rerally

(6) How would you rate your ability to cope with everyday stress?
 1.Good 2.Fair 3.Poor

2 b

- (7) Does any part of your body ever swell up?
1.Frequently 2.Occasionally 3.Almost never
- (8) How often do you have physical pain?
1.Frequently 2.Occasionally 3.Almost never
- (9) When you get sick, do you ever feel that you won't be able to recover?
1.Very often 2.Sometimes 3.Almost never
- (10) How often do you feel irritated?
1.Frequently 2.Sometimes 3.Almost never
- (11) When you are ill, do you sometimes forget that you are sick?
1.Often 2.Sometimes 3.Almost never
- (12) Do you ever feel as if something is stuck in your throat or chest?
1.Often 2.Sometimes 3.Almost never
- (13) How often do you feel lonely?
1.Good 2.Occasionally 3.Almost never
- (14) How is your appetite?
1.Good 2.Average 3.Poor
- (15) Do you get enough sleep?
1.Frequently 2.Occasionally 3.Almost never
- (16) Do you think your friends, family, and the people around you need you?
1.Yes 2.Only a little 3.No
- (17) How often do you worry about living expenses?
1.Frequently 2.Occasionally 3.Almost never
- (18) Do you have good relationships with your family, friends, and neighbors?
1.Yes 2.Generally yes 3.No

2 c

- (19) Do you have good pets or plants that are especially important to you?
1.Yes 2.No
- (20) Are you satisfied with your life?
1.Yes 2.Yes, in general 3.No

研究を開始した。オランダとの国際共同研究は現時点でも継続している。

QOL= 生きがい

QOLとは何か、最後の最後になって、日本では「生きがい」という言葉が適していると決めたのは、もちろん林 知己夫先生であった。なるほどと思える気持ちを持ったことを覚えている。しかし、この言葉を外国語でどのように訳するのか、日本人のQOLの概念を逆輸出するにはどうしたらいいかなど、残念ながら2002年に林 知己夫先生が亡くなったために不可能となったことは残念でならない。浮世絵などと違い、日本発の original な概念を外国に発信する困難さを楽しみ感じている。

QOLの歴史

QOLが学問として、定義、測定領域項目(身体的、心理的、社会的、環境領域)に注目したのは1981年のVan Demの文献かららしい。それま

ではQOLという言葉は使用されてはいたが、学問としての体系はできていなかったようだ。それが世界的に医療の現場でも注目されたのは、WHOがStudy Group on quality of lifeを1981-1982年に立ち上げたことがきっかけで、QOLという言葉が日本にも導入された。医学の世界でも1985年に米国のFDA (Food and Drug Administration) が新規制癌剤採用にQOL測定の有用性を強調し、QOL研究が日本でも注目されるようになってきた。そのときに導入された日本語訳が「生活の質」と直訳であった。しかし、私のような若輩であった医師にとっては、日本語の「生活の質」とは何なのかまったく理解できなかったことを覚えている。現在のversion 3のEORTC-30の前身のEORTC QOL-C36質問票(英語版)は1987年に発表されている。QOL-30日本語版の信頼性、妥当性の検討は1998年の小林国彦先生(埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科教授)らの努力であり、その報告からである。その後、健康関連QOLな

ど多数発表されるようになってきているが、本来の QOL の概念の普及は日本では遅々として進んでいない。

QOL 研究を通して何がわかってきたか

では、QOL 研究を通して何がわかってきたか。やはり長期間の多数のデータ集積が必要であった。戦略として、患者さんの術前、術後、経過を追って、QOL-20、EORTC-30 (EORTC-30 日本語版) と同時に personality に関与する EPQ、RED 質問票を自己記入してもらい、IC がとれた患者さんには術前に HLA 抗原検査を施行した。個人の QOL が形成されるには、Nature (遺伝子)、Personality (個性)、Nuture (環境) に依存しているのではないかと考えた。QOL を評価すれば、Nature (遺伝子) と Nuture (環境) の関係が垣間見れるのではないかとこの仮説を持った。すなわち、疾患でいうと疾患の Nature and Nuture の評価を QOL の測定で可能ではないかと考えた。私の経験した胃癌患者 (n=567) で検討すると、

1. QOL が高い (QOL が良い状態)、すなわち、QOL-20 の陽性得点高値、陰性得点低値は personality (耐性: tolerable personality) に依存していた。よって、継時的なデータの解析が重要である。HLA 遺伝子 (+) (-) の検討でも有意に高値を示す遺伝子、低値を示す遺伝子が存在していたが、再現性までは検討できていない。以上の事柄は EORTC-30 質問票では解析されていない。
2. 術前 QOL が高いと (QOL-20 陰性得点低値)、有意に予後良好であった。QOL-20 の陽性得点高値患者、EORTC-30 (Global health status など) 高値患者では認められなかった。すなわち、QOL が良好である患者群 (QOL-20 陰性得点低値、QOL 陽性得点高値) が 2 グループ存在し、予後で差が認められる患者群と予後で差が認められない群に分類できるということであるが、EORTC-30 質問票で評価される得点では不可能であった。患者の予後を予測する点においては、EORTC-30 質問票よりも QOL-20 質問票が優れていると考えら

れる。

3. 胃癌患者の術後の癌治療を、大まかに、胃切除術、胃切除術+化学療法、胃切除術+非特異的免疫療法 (PSK) と分類すると、術前 QOL-20 陽性得点が高値である群では胃切除術+非特異的免疫療法 (PSK) が有意に良好で、術前 QOL-20 陰性得点が低値である群では胃切除単独群で有意に予後良好であった。すなわち、術前の QOL が良好であると評価される群が 2 分され、その治療反応性が異なっていることが判明した。この点においても、EORTC-30 質問票よりも QOL-20 質問票の有用性が認められている。
4. QOL が高い人 (QOL-20 の陽性得点高値、陰性得点低値) はストレス (手術など) で一時的に低値を示すが、一貫して高値を維持し予後良好につながる可能性がある。その意味では QOL を高める努力は必要であると考えられた。
5. 予後は QOL-20 質問票で評価される陰性得点に依存していた。

終わりに

ただ単に QOL という言葉を使っているだけで、QOL を理解していると勘違いしている人が多い。そのために学問的な体系も広まらなく、現在やや興味が薄れて終焉 (?) を迎えるような状態であるが、QOL の概念を理解していない人たちでも、QOL は臨床の場を含めた社会一般で重要な問題であると考えようになってきたことは喜ばしいことである。しかし、願わくば、日本人が外国からの移入物に興味を持つことと同じように、日本 original なものにも興味を持てる国民性を持つ人種であることを願っている。日本人の特徴を加味した QOL-20 質問票で検討すると、医学の領域でも QOL を測定する意義があることを記して、将来、再評価されることを祈念して筆をおくことにする。(QOL-20 質問票、得点方法などに関する問い合わせは生越喬二まで¹⁾)

参考: 1) <http://research.qol.jp/>