

# TOPICS

## 癌患者に癌治療を与える時代から 癌治療を癌患者に合わせる時代へ

生 越 喬 二\*

### 科学的医学の未来

われわれ医師はどのような未来状態を望むのでしょうか。癌患者はどのような未来状態を望むのでしょうか。もし、科学者がどんな未来を欲するか知っているならば、多分科学がそのような未来を形成する方法を私どもに与えてくれるでしょうし、これから進む方向を確実にする方向へと動くでしょう。科学的医学は未来状態を変えることができるのか、変えるべく関与することになるのかを考えてみたいと思います。

### 研究者と臨床家のチームワーク

癌治療における科学は進歩しつづけることでしょう。研究者と臨床家の頻繁な意見の交換を行うことや、そのチームワークの効率は進歩にとって必要欠くべからざるものであると思われます。日本癌病態治療研究会は、癌研究における基礎研究と臨床研究の橋渡しをする場を目指し、設立されました。基礎学者と臨床医が協力して、癌治療の新しい戦略を模索し、なかなか埋まらない隔たりを克服する接点になる研究の場や意見交換の場として、本研究会は期待されています。一般臨床医に対し新しい発見と新しい開発の分野を常に知らせ、遅延なしに新しい発見と新しい開発の分野が適切に適用されるように努力すべきと考えています。

### 基礎実験成績と臨床成績の差

従来より、まず基礎学者のデータに基づき臨床研究がスタートされることが多く試みられました。はじめは、基礎実験の成績から、非常に希望もてる治療法が数多く報告されました。しかし、基礎データの多くが、マウスをはじめとした動物のデータであるためか、癌の病態、転移のメカニズム、薬剤の代謝など、結果的にはヒトでのデータとの相関が低く、ヒト癌の根治治療の確立がますます悲観的な状況となってきたと考えられます。

従来から、癌細胞の研究、癌化の研究は数多く行われてきましたが、ヒト側、すなわち担癌生体側の研究、正常細胞の研究、癌細胞と正常細胞の関係に関する研究は少なく、癌細胞の研究結果から、癌患者に癌治療を与える治療が行われてきました。ヒト側（担癌生体）の研究が進めば、おのずと、癌治療を癌患者に合わせる治療法の開発に進むものと考えています。またこのことは、動物実験の解析からでは不可能であり、ヒトのデータの解析から生まれるものと考えます。

よって、これを成し遂げようとする、長期の準備期間が必要となってきます。必然的に、基礎研究者が持っているまだその意義が不明な概念、知識、技術に関するヒトのデータをとっていただければならないこととなります。したがって、基礎的にその研究が完成した時点では、両者で意見を交換する場をもたなければならないと思います。そのためにも、研究者と臨床家の頻繁な意見の交

\*東海大学医学部第二外科教室

換や、効率的なチームワークを維持することは、必要欠くべからざるものであると考えております。まず、動物実験データとヒトのデータの違いを認識することからはじめなければならないと思います。

本研究会の HLA 班で行っている HLA 抗原の測定は、約15年前より検討してまいりましたが、本格的には10年前より各種の癌で測定してまいりました。その当時は、基礎学者の間でさえ、癌と(癌治療) HLA 抗原に関しての関心はあまりみられませんでした(いわんや基礎免疫学者や、特異的免疫療法に興味をもっている臨床医でさえも)。いままで述べたことは、従来の実験レベルの研究を否定するものではなく、ヒトのデータの解析から基礎実験で科学的に確認する方法も模索すべきではないかと考えています。なぜならば、いままでの epoch making な出来事は、ヒトの観察から起きていることが多く認められているからです。

私の医学生時代には、先達から(いまから考えるとドイツ学派が多かった)、臨床医は患者のそばにいて観察することが重要であると教わりました。つまり患者さんからヒントがもらえると教わりました。医師になってから、科学が進歩したためか、米国式の controlled trial のためか、いわゆる scientific method が almighty の時代になり、癌治療が癌細胞治療で、ヒトの治療ではなくなってきました。最近、QOL (quality of life)、IC (informed consent) の概念が、再び欧米より導入されて、生きがいのある患者のための癌治療が見直される時代となってきました。

#### 動物実験では効果がみられる薬物、または理論であるのに、なぜヒトでは効果がみられないのか、または少ないのか？

感染症では昔から感染と発症は異なるといわれており、患者の状態とか患者の抵抗力により、治療効果は異なると考えられていました。一方、喫煙や飲酒が発癌に関与するといわれて、禁煙権が確立して久しくなりますが、長寿者が長寿の秘訣はなにかと質問されて、タバコも酒も好きに飲ん

でいたとか、最長寿国である国では、喫煙率や飲酒率は低いといわれています(ギリシャやフランスはヨーロッパ諸国のなかではそれぞれ喫煙率、飲酒率が高いが、平均寿命はながい。日本もしかりである)。

#### 癌治療に効く患者、効かない患者

癌治療に効く患者の存在を、臨床医は肌で感じていると思います。しかし、それを科学的に実証することは非常に困難で、どのようなマーカーを目安にすれば予測が可能であるのか、いや、そんなことは不可能であると考えられていました。なぜならば、そのような基礎実験計画の立案が不可能であったのではないのでしょうか。

従来より、癌組織を利用した制癌剤の感受性試験が行われていました。しかし、その実験データと臨床効果の相関は低く、結果的には、効果を示さない患者が区別できるのみで、患者の恩恵に関しての予測は、期待はずれで終わっています。しかし、最近の培養技術の進歩により、将来は期待する方向に向かっていますが、まだ確立された方法とは認められていません。

1983年からはじめた食道癌クレスチン研究会(代表世話人：佐藤 博 (千葉大学))、1987年からはじめた術前糖蛋白を指標とした胃癌免疫化学療法研究会 (PSGP 研究会) (代表世話人：三富利夫 (東海大学)) では、食道癌と胃癌では、シアル酸をはじめとした急性相反応物質などの糖蛋白が PSK 併用免疫化学療法のような responder 抽出マーカーになることが示されました<sup>1,2)</sup>。PSGP 研究会では、HLA のタイプが responder 抽出マーカーになる可能性が示されています。

#### 日本人と外国人の違い

胃癌では、以前より、同一ステージでも日本の治療成績がよいことが知られていました。その原因として、日本のステージ分類と外国のステージ分類が違っているのではないかと、日本の治療(内科的、外科的)がすぐれているのではないかと、その結果として日本の外科医の腕がよいと信じられていました。ステージ分類はまだまだ統一されてい

ませんが、外国分類に従って分類しても、遠隔成績が良好であることが判明してきました。制癌剤治療に関しては、同じ制癌剤を外国で評価しても、negativeなデータであり、予防的なリンパ節郭清に関しても批判的な評価が報告されています。

最後に行き着くところは、日本人の癌と外国人の癌は異なっているという結論になります。HLA抗原の発現は、まさに両者が異なっていることが一目瞭然にしてわかります。この点に関しては、外国でも日本でも話題になることがありませんでした（外国が日本を相手にしていないことも一因）。

このように考えると、外国で効果が認められた制癌剤や治療法が、日本人には効果が認められず、またその逆の事象がみられることはよく理解できると思います。HLA抗原の発現頻度から数量化Ⅲ類を利用して日本人を分類すると、四つのタイプに分類されますが<sup>3)</sup>、米国に代表されるような国では分類不可能であり、それだけ多様な遺伝子が混在していることが示されています。よって、そのような国では、治療効果を科学的に検討するには、比較対照試験を行わざるをえないと考えます。しかし、日本では、前述したようにグループが存在しており、治療効果が異なっている可能性があるとするれば、癌治療の効果の判定はグループ

ごとに行う必要があると思います。

基礎実験は、一般的に syngeneic (isogenic) な strain の動物で検討されています。しかし、ヒトは allogeneic (heterogeneous) な strain であると考えられます。このような差が、前述した基礎実験成績と臨床成績の差にあらわれているのではないかと考えられます。

このように考えますと、日本人に発生する癌は、外国人に発生する癌よりも動物実験で発生する癌に近いのではないかと考えられます。このような発想で、もう一度解析をし直す必要があると考えます。そのときは、外国人のデータとの対比ではなく、日本人のデータとの対比のうえでお願いしたいと思います。

## 文 献

- 1) Ogoshi, K. et al. : Retrospective analysis of immunotherapy for esophageal cancer in combination with radiotherapy and radiochemotherapy. *Ann. Cancer Res. Ther.* 3 : 41-43, 1994.
- 2) Ogoshi, K. et al. : Immunotherapy for esophageal cancer. A randomized trial in combination with radiotherapy and radiochemotherapy. *Amm. J. Clin. Oncol.* 18 : 216-222, 1995.
- 3) Hayashi, F. et al. : Classification of gastric cancer patients based on HLA antigen expression using quantification method III. *Ann. Cancer Res. Ther.* 3 : 117-120, 1994.