

## 20. 原爆資料の収集と活用をめぐって

(財) 体質研究会理事長 菅原 努

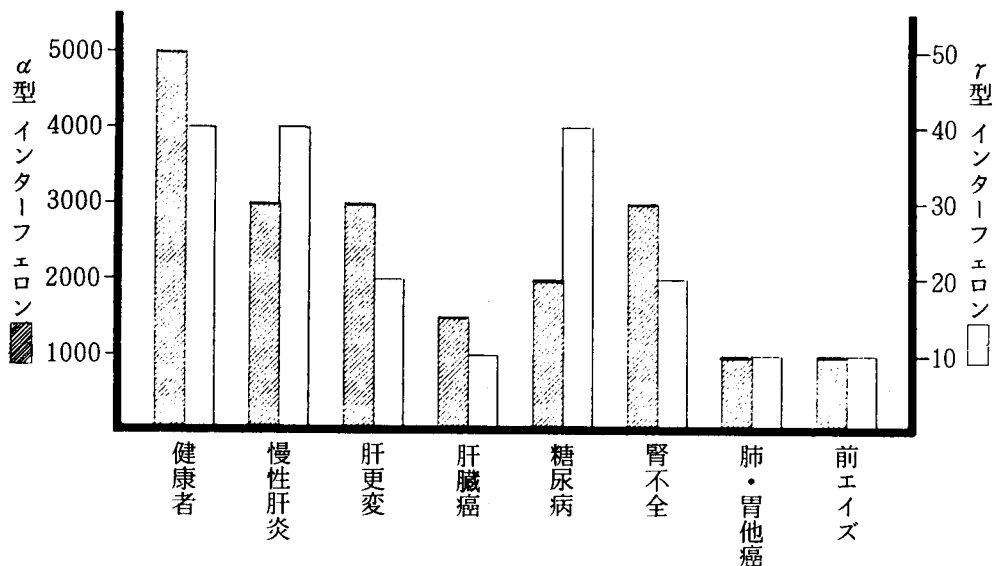
原爆資料センターではいろいろな医学的な資料が集められていますが、それを新しい医学に役立てる為に、今まで調べていなかったことを新しい方法で調べることは、材料そのものは retrospective であっても、内容的には prospective になりえます。そのために新しい原爆資料の収集について、またその活用に関係すると考えられる問題を述べてみたいと思います。

## 1. 予防医学

a) Serious Disease (重篤病) の予知と予防  
非常に簡単な現象、例えば時々頭痛がするとか、ちょっと腰が痛いということから、多くの人に一つや二つの症候が見つかります。さらに症状が進んで健康状態が悪くなると、

それぞれの現象が集まって、ある症候群になります。症候群はさらに症候が整って病気になります。本来、人間の体はいろいろな症状を持っているのですが、それを現在の医学では「糖尿病」のように一つの病気に当てはめてしまいます。これを textbook disease と言います。その症状に対応した病名が教科書に書いてあるからです。textbook disease という見方は predictive な考えを止めてしまいます。現象から原因へさかのぼってみなくてははいけません。病気になった時に、その前にどんな事が起こっていたかということ retrospective に解析する必要があると思います。

私に関係しているものに健康増進方策プロジェクトというのがあります。そのプロジェ

図1. 各種疾患及び健康者の $\alpha$ 及び $\gamma$ 型インターフェロン産生能

クトの一つとして病気の予知、予防ということを検討しています。今までのデータを retrospective に見ることによって病気の予知、予防をしようというわけです。具体的には循環器疾患、殊に heart attack を中心にし、さらに癌に発展させる予定です。現在病気を持っている人について retrospective に調べたいいろいろな疾患の患者からリンパ球を分離して、 $\alpha$ 、 $\gamma$  インターフェロンの産生能を調べるシステムが作られました。現在病気である人について調べてみると、 $\alpha$  インターフェロン産生値は平均が 5,000 単位ですが、癌の人は 1,500 から 1,000 単位であります (図 1)。程度の違いによってグループ分けし、4 年程観察しますと、低い人の中からは何人か癌患者が出ていますが、高い人の中からは一人も癌患者は見つかっていません。インターフェロン産生能を健康の一つの指標にし、値が下がっている場合は、予防のための対策を講じます。現在対策として、乳酸菌とキクラゲの成分 2,000 ~ 1,500 単位を 1 週間から 1 ヶ月位飲ませています。そうしますと、値が上昇するということがわかりました。値の低い人に長いこと投与することにより癌の発生頻度が落ち、癌の予防になるかどうかということとを長期に観察してみたいと思っています。このような研究が新しい意味での予防医学であり、今までの伝染病の予防と違った意味の予防ができるのではないかと思います。

b) 癌悪性度の予測

癌の悪性度は通常、病理標本により分類していますが、もっと生物学的な方法で分類することが可能になりました。癌細胞の DNA 量、プロイディーや癌遺伝子の発現が癌の悪性度とどう対応しているか、また、治療後の生存率とどう関係するかを調べることは興味

があります。食道癌、胃癌、女性の性器癌や脳腫瘍について、癌細胞の DNA 量を測り、治療の予後を調べ、両者の関係を調べられています。その 1 例として、胃癌の例ですが、DNA 量のパターンで分けますと、DNA 量が多いもの程、治療後の生存率が低いことがわかりました。癌細胞の DNA 量により治療の成績を予測することが可能となります。卵巣癌の報告では、2 倍体と異数体とでは、後者の方が治療の予後が悪いという結果が出ています (図 2)。

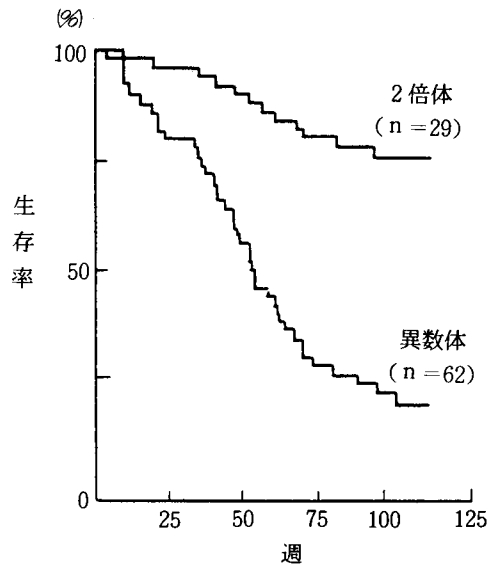


図 2. 卵巣癌の DNA 量と予後 (Friedlander et al., 1984)

ヒト乳癌について癌遺伝子の amplification を調べ、これが予後に関係していることが報告されています。すなわち癌遺伝子のコピーが 5 つ以上あるものの予後が悪い (図 3)。

c) データと細胞・組織バンク

テキサスに大きな癌の tissue bank があり、約 9,000 例の乳癌の標本と病歴が入っています。上述のものはこのうちの 100 例について解析したのですが、近く膨大なケースについて上のような研究をしようという計画が立

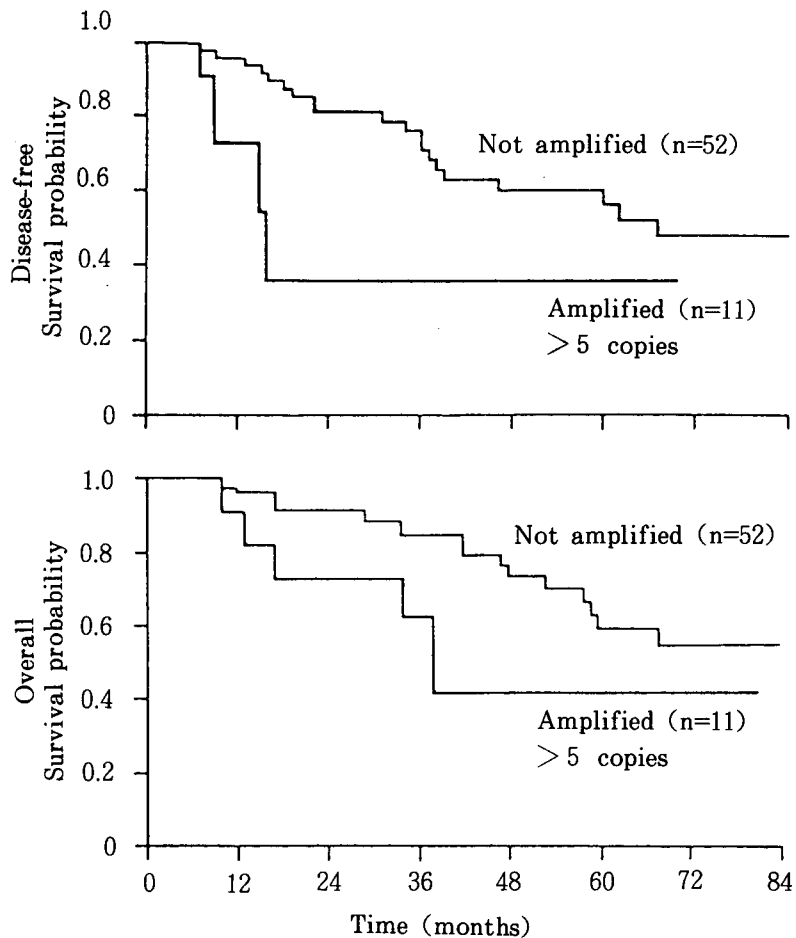


図3. 乳癌のがん遺伝子 amplification と予後

(Slamon et al., 1987)

てられています。これからは標本の保存方法が問題になります。将来役に立つ標本の作り方と、分析する時に必要な保存方法を検討しておかなければならないと思います。放射線被曝の遺伝的影響の研究の為に、放射線影響研究所では被曝者のリンパ球を保存しています。必要な時に細胞を増やし、DNAを取り出し、分析をしようと計画しています。血清は保存しているところがあります。ある病院で沢山の患者の血清を保存しており、膵臓癌の新しい検査法ができた時に、一度に100例

位の解析が出来たということがありました。

## 2. Laboratory Epidemiology

### a) 染色体異常と体細胞突然変異

染色体異常や体細胞突然変異などの解析も盛んに行なわれております。人間の精子をハムスターの卵に受精させますと、その精子の染色体異常が調べられます。正常の人の染色体には10%以上も異常があるということです(表1)。その異常は異数性と構造異常ですが、構造異常が極めて沢山あります。染色体

異常の高い原因の一つとして自然放射線が考えられます。その他の環境要因として、例えば住居が高速道路の横にあり、排気ガスを毎日吸っていることなども考えられます。取り出した精子に放射線を照射しますと非常にきれいな線量依存性があります。このことから放射線を被曝したことを確認することができます。今後、放射線治療を受けた人について解析する予定です。化学発癌物質が問題になりますと、多くの種類があり、解析は難しいとは思いますが、放射線被曝の場合は放射線治療や放射線事故で多量の線量を被曝した場合には役に立つと思います。Laboratoryで調べるこの方法は、放射線影響を検出するために使える方法ではないかと思えます。

b) 放射線感受性

皮膚線維芽細胞やリンパ芽球細胞を用い、ヒトの放射線感受性をコロニー形成で調べることができます。皮膚線維芽細胞を用いて求めた ataxia telangiectasia (AT: 毛細血管拡張性運動失調症) のホモ接合体の人の放

射線感受性は高く、放射線感受性を示す D<sub>0</sub> 値は普通の人々の半分位です。ATのヘテロ接合体の人の放射線感受性を知ることは興味があります。ホモ接合体の人の数は非常に少ないですが、ヘテロ接合体の人の数はそれに比べ多いと推定されます。従って、ヘテロ接合体の人の放射線感受性が正常より高いと問題となります。しかし皮膚線維芽細胞を使って放射線感受性を調べますと、ATのヘテロ接合体の値が正常の値の範囲に入りましたが、リンパ芽球細胞を使いますと、正常とホモ接合体の中間、あるいは正常値の低い端に分布しました。AT患者の発癌率が高いことは明らかであり、疫学調査ではヘテロ接合体の人の発癌率も高いことが示されています。ヘテロ接合体の人は放射線感受性が高く、発癌率も高ければ大問題です。一方、原爆を受けて乳癌になった人と、被曝したけれど癌にならなかった人とを調べて、放射線感受性の違いがあれば、癌になった人は感受性が高いと言えますが、現在までに調べられた限りでは差はあ

表 1. ヒト精子染色体異常自然発生率

調査例	分析精子数	正 常 (%)	異 常 (%)		
			高数性	低数性	構造異常
A	474	88.6	0.4	0.4	10.8
B	662	82.5	0.9	0.8	16.2
C	416	82.9	0.7	1.0	16.3
D	382	85.6	0.0	0.8	13.9
E	164	87.2	0.0	1.2	11.6
F	111	77.5	1.8	1.8	19.8
G	133	91.7	0.0	0.8	7.5
H	82	90.2	1.2	1.2	7.3
I	132	89.4	0.8	1.5	9.1
J	112	85.7	0.9	0.0	13.4
計	2668	85.3	0.6	0.8	13.6

りません。やはり癌は全く確率的に起こったものであり、発癌に関して細胞の放射線感受性が左右することは無いのかもしれない。

### 3. 問題提起と医科学の目標

「資料の収集と活用」から、さらに発展させて考えてみたいと思います。検査値をコンピューターに入力し、処理していますが、そこには問題があります。A. R. Feinstein (1987) の問題提起は参考になります。彼は臨床医学つまり患者を対象にする医学に7つの根本的な問題があると言っています。すなわち、

〔問題1：病気の固定概念〕医師は病気を textbook disease 的に考え、病名をつけたら満足してしまいます。患者はあっちが悪かったり、こっちが悪かったりしているのですが医師は簡単に病名を決めてしまいます。しかし、実体は単純ではないと思われます。彼はこれを single state entity と言っています。

〔問題2：病気の重症度の分類〕病気にはいろいろな重症度の程度があります。その重症度はある程度に分けられてはおりますが、その分け方が十分かどうかを検討する必要があります。最近では因子や症状などを付け加えることで精度を上げていますが、まだ充分ではありません。

〔問題3：臨床判断のモデル〕診療をし、治療方法を決める時に decision tree を使います。データをコンピューターに入力し、判断させるシステムを作るときには、単純化したモデルが作られています。しかし、定量的に表現できない定性的なデータは、簡単にモデルの中に入られません。また、decision tree は判断が一度フロー・チャートに沿って流れていきますと、なかなか戻りません。

実際に医師がやっている判断 (decision) と、モデルの判断との間にギャップがあることがあります。モデルを作るときには、医師が実際にやっていることをもっと導入する必要があります。

〔問題4：効果評価のモデル〕薬の治療効果を評価する時、randomization が行なわれています。患者はA、Bの二つのグループに分けられ、その薬はAグループの患者には効果がある方向に作用し、Bグループの患者には障害がある方向に作用する場合があります。A、Bグループを一つにして randomize した場合、作用は打ち消し合い何の効果も示されません。沢山の症例を集めて randomize したら誤差はなくなると思われますが、必ずしもそうはなりません。患者のグループを階層化 (stratification) する必要があります。例えば低酸素放射線増感剤の場合ですと、貧血の程度でグループに分けることです。貧血の強い人は低酸素状態が強く薬の作用が出ます。現実に、貧血のグループだけをとってみると効果が出たというような報告が出ています。randomize するのではなくて、階層化する必要があります。漢方医学は、もともと一人一人の病気に照らして薬を与えるのですが、漢方薬の効果を調べるために randomize して解析したらうまくいかなかったということがあります。それは個別化 (individualization) が基本にあるので、必ずしも randomize すれば良いということではありません。何の bias を除くために randomize しているかを考え、また階層化と個別化を考えて治療の計画を立て解析する必要があります。階層化は貧血で分けるとか、男と女で分けるとか、あるいは年齢で分けるとかして、ある程度のことはできると思っています。しかし個別化になるともっと

難しく、どこまで科学的な表現ができるか問題があると思います。

〔問題5：臨床データの表現モデル〕臨床の量的なデータや+、-で書けるようなデータはコンピューターに入ります。これをハード情報と言っています。病気の表現には感情的なものもあり、それをソフト情報と言いません。現在の臨床データにおいてはそのようなソフト情報を無視しています。

〔問題6：多変量解析のモデル〕ソフト情報を活用するために多変量解析をします。そのためにはソフト情報を量的に表さないと解析できません。例えばある患者について、年をとって見えるとか、年齢よりも若く見えるとかを表現する時、年齢に1.3や0.8をかけることにより年齢の因子を考慮します。ソフト情報をいかにシステムの中へ取り入れていくかが問題です。

〔問題7：統計的検定の限界〕統計的検定は確率的な現象に関する解析ですが、これについても考え直す必要があります。臨床データは不正確さが沢山入っていますが、その不正確さを無視して統計処理しますと、誤った結果を導き出すことがあります。現象が確率的である時だけに統計的検定の意味があります。現在は統計的検定が乱用されてお

す。

基礎研究と臨床研究はどこが違うのでしょうか。臨床医学は基礎研究や統計学に依存し過ぎています。臨床研究を行うことは基礎研究や統計学の知識を導入し、臨床医学に応用することであるとの誤った理解をしています。基礎研究は生命現象や疾病の機構を説明しようとしており、分析的であります。臨床医学は患者の苦痛に対応していかなければならないので、managerial clinical interventionということをやらなければなりません。ただ「現象がそうになりました。」とか、「あなたは癌になりました。」というだけでは困ります。interventionとは自然が起こしたこと、あるいは起こそうとしていることを変えていくことです。自然が進む方向を転換させてやることです。現象を説明しただけでは転換させたことにはなりません。そのためには上に述べた多くの問題点を考えていかなければなりません。その一つに、ハード情報だけでなくソフト情報も入るようなシステムを開発すれば大変すばらしくと思います。

(昭和62年5月19日に原爆資料センターにおいて行なわれた講演の録音をもとにまとめ、演者が筆を入れたものである。)