

医療モデルのパラダイムシフトと先端医療の推進*

廣 川 誠

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻 病態制御医学系
総合診療・検査診断学講座

(平成 27 年 2 月 9 日掲載決定)

A paradigm shift from the biomedical to the biopsychosocial model and innovative medicine

Makoto Hirokawa

Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine

Key words : biomedical model, biopsychosocial model, whole person care, innovative medicine

はじめに

医療における医学モデル (biomedical model) の確立は 19 世紀の西洋において始まり、疾患概念の確立、病因・病態の解明、診断および治療の開発において著しい発展を遂げ、疾患単位に関する膨大な知見を人類にもたらした。一方で、疾病の存在がどのような精神的、社会的な影響をそのひとにもたらすかという視点から疾病を理解しようとする生物心理社会モデル (biopsychosocial model) というコンセプトも、医療者のみならず社会に定着しつつあるように思われる。

これら 2 つのモデルは決して二律背反の関係にあるのではなく、互いに補完的なものと筆者は考えるが、人口構造の変化、疾病構造の変化、そして膨大な政府債務による財政の逼迫により、医学モデルのみを追求することを許さない状況に日本はあるものと思われる¹⁾。一方、慢性骨髄性白血病に対する分子標的療法の成功にみられるように²⁾、一つの化合物が疾病の予後のみならず、患者の生活を大幅に改善した事例を

既に知っている私たちは、先端的な医療の開発が先進国の責務であるとも考えている。

本稿では、日本における健康問題を概説するとともに、医療モデルのパラダイムシフトが起こっている現代を生きる私たちがめざすべき目標と、その到達に資する筆者自身の課題について述べてみたい。

グローバルヘルスからみた日本の健康問題

日本の医療問題について医療提供者、患者と家族、健康保険事業者、行政の立場からそれぞれ固有の課題を指摘することは容易であるが、平成 25 年度における日本の平均寿命が男性 80.21 歳、女で 86.61 歳、男女合計では世界第 1 位の座にあることは (www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life13/)、わが国の医療・福祉・保健サービスの水準と無関係ではない。

本邦の死因別にみた死亡率はがんおよび心臓病が昭和 22 年以降漸増傾向であり、肺炎が昭和 50 年代から漸増傾向であること、脳卒中は昭和 40 年代半ばより減少傾向であることは広く知られている³⁾。本邦におけるがん死亡率の上昇が、あたかもがん診療の遅れによるものであるかのごとき議論がかつてなされ、がん対策推進計画の推進を後押ししたという良い側面は認めるものの、一部の誤った世論を誘導したことも否定できない。実際、がん登録データに基づいて算出されたがんの 5 年生存率を国際的に比較した研究成果が平

Correspondence : Makoto Hirokawa, M.D., Ph.D.
Department of General Internal Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
TEL : 81-18-884-6209
FAX : 81-18-884-6209
E-mail : mhirokawa@hos.akita-u.ac.jp

*平成 26 年 12 月 17 日教授就任特別記念講演

成 26 年末に発表されたが (CONCORD-2), 胃がんの 5 年生存率は北米やヨーロッパが 20~30% であるのに対して本邦では 51.7~54.0% と著しく高く, 大腸がん 5 年生存率も 61.4~64.4% と北米に比肩し得る結果であった⁴⁾.

グローバルな視点から健康問題を眺めてみると, 日本を含む高収入の国においては乳児死亡率が極めて低く, 年齢とともに非伝染性疾患による死亡が増加することは従来より指摘されている。さらに日本においては, 人と人との間の暴力や糖尿病による死亡が少なく, 肥満の有病率も低いという特徴がある⁵⁾。これらの事実は, 日本の平均寿命が世界第一位であることと, 先に述べた死因別死亡率の動向を十分に説明する。

わが国の四大死因である悪性新生物, 心疾患, 脳血管疾患および肺炎をそれぞれ除去した場合, すなわち特定の死因による死亡者がいなくなったと仮定した場合の平均余命の伸びが厚生労働省より公表されている。それによれば, 悪性新生物による死亡者がいないと仮定した場合, 男 3.77 年間, 女 2.89 年間平均余命が延長するものの, 心疾患では男 1.48 年, 女 1.47 年, 肺炎では男 0.85 年, 女 0.70 年しか伸びないと試算されている (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life12/dl/life12-14.pdf>)。これらはいくまで集団を対象とした平均値であって, 疾病をかかえた個人の余命延長の意味, あるいは治療介入の意義について言及したものではないが, 生存時間の延長のみが目指すべき目標ではないことを間接的に示唆しているとも解釈できる。

医療モデルのパラダイムシフト

超高齢社会を背景とした治療による治癒可能性の減退という医学的な現実と, QOL の重視および家族介護力の低下という心理・社会的変化から, 猪飼修平氏が表現するところの「病院の世紀」は終わり⁶⁾, わが国の財政的逼迫もあって地域包括ケアシステムの導入・普及へと社会的環境は変化した (図 1)^{7,8)}。

平成 19 年に策定された第二期がん対策推進基本計画の遂行によって緩和ケアの啓発・普及が進み, 疾病によって引き起こされる身体的, 心理社会的およびスピリチュアルな痛みを包括的に評価して, 対応するという全人的ケアのコンセプトが医療者にも浸透してきたように思われる。全人的ケアの理論的体系化と実践とを目的として, カナダの McGill 大学では Whole Person Care を医学部教育および診療における中心的コンセプトとして位置づけている。Tom A. Hutchinson によれば, 生命の安全を目標とする curing model から生活の安心を目標とする healing model へとパラダイムシフトすることが医学モデル (biomedical

表 1. 2つの医療モデル

	Curing model	Healing model
目標	生命の安全	生活の安心
主体 (主語)	医療提供者	患者・家族
医療提供の場	医療機関	問わない
患者の姿勢	変化の拒絶	変化の受容

文献 9) を引用改変

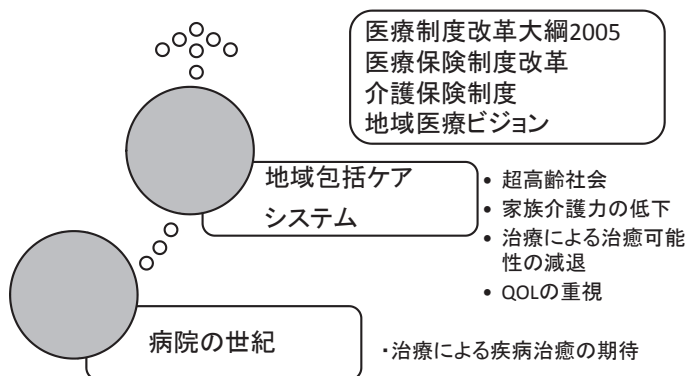


図 1. 病院の世紀から地域包括ケアシステムの時代へ
人口構成, 社会環境, 医療に対する期待と生活の質に対する関心の高まりにより, 社会における医療モデルは変化した (文献 6, 7 を引用改変)。

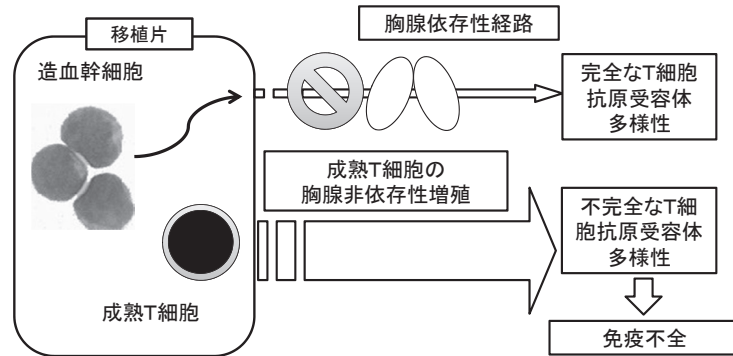


図2. 造血幹細胞移植後の免疫再構築と免疫不全のメカニズム

成人では胸腺は萎縮しており、移植前処置により組織障害を受けるため、移植後早期におけるT細胞の再生は、移植片に含まれる成熟T細胞が胸腺非依存性に再増殖する経路が主体となる（文献19～27を引用改変）。

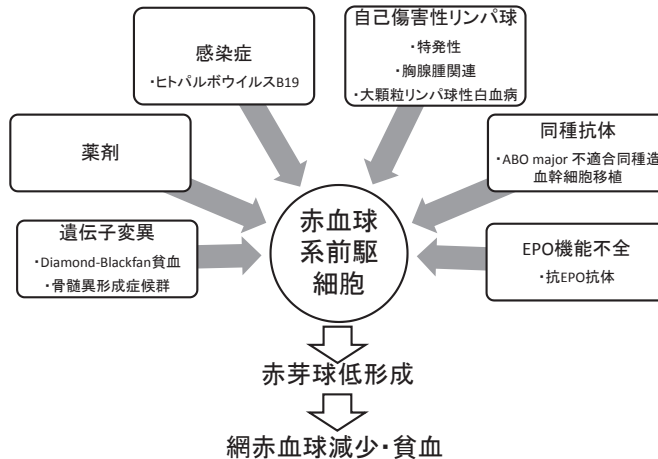


図3. 赤芽球癆の病因と病態

赤芽球癆の病因・病態は様々であるが、最終的に赤血球系前駆細胞の低形成にもとづく貧血を来たす（文献28～32を引用改変）。

model)の限界を超えるのに有効であると述べている(表1)⁹⁾。現代臨床医学教育の父ともいわれる William Oslerを育て、また彼自身が教鞭を取ったのが McGill 大学医学部であったことを思い起こせば、医学モデルから生活モデル・生物心理社会モデルへの転換が、社会においても個人のレベルにおいても21世紀の医療モデルとして目指すべき形であることを示唆しているように思われる。

私の考える医療のサステナビリティ

グローバルな健康問題を解決するための課題は、リソースの豊かな国とそうでない国とは当然異なっている。リソースに乏しい国々では医療へのアクセスと質が課題となり、リソースに恵まれた国々ではサステナビリティ（持続可能性）とイノベーションが課題となる¹⁰⁾。

医療のサステナビリティの問題は医療に携わるもののみならず、社会全体が感じている不安材料であり、

国は社会保障と負担の見直しという観点から、医療制度改革大綱の策定、医療保険制度改革、介護保険制度の導入、地域医療ビジョンの策定の義務化などを行ってきた。地域包括ケアシステムの導入もその解決策のひとつとされているが、医学モデルよりもコストが安く済むという保証はない。

医療提供者の立場から医療のサステナビリティに貢献する筆者自身の目標として、東北地方の生活モデルに適合する医療人の育成を掲げたい。全国において多くのプログラムが動き始めているが、筆者の教室においても学外の医療機関と連携して、コミュニティに発生する広範な健康問題に対応可能な、そして次世代の医師を医学部において教育できる家庭医療専門医・総合診療専門医¹¹⁾の育成に貢献したいと願っている。平成26年11月に日本プライマリケア連合学会より秋田大学アカデミック家庭医療・総合診療医育成プログラム(FMGIM-AU)が正式な研修プログラムとして認定された(www.primary-care.or.jp)。

私の考えるイノベーション

筆者は大学を卒業後、血液内科学を専攻し、診療においては白血病・骨髄異形成症候群・再生不良性貧血・悪性リンパ腫などの難治性血液疾患に対する造血幹細胞移植療法の開発と普及に携わり、造血幹細胞移植後の合併症である移植片体宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)や免疫不全に伴う日和見感染症などに多く遭遇し、臨床的に重要なことは免疫を制御することであると確信するに至った¹²⁻¹⁴⁾。免疫不全の病態および免疫再構築のメカニズム、T細胞の活性化と抑制性T細胞の分化、そして骨髄不全症候群の病態と診断および治療に関する研究を行ってきた。

免疫学研究のために米国に留学する機会を得、南カリフォルニア大学リウマチ・免疫科のDavid Horwitz教授のもと、T細胞の活性化のメカニズムおよびCD8陽性サプレッサーT細胞の分化に関する研究に従事した¹⁵⁻¹⁸⁾。帰国後は秋田大学においてヒトにおける造血幹細胞移植後免疫不全の病態についてT細胞抗原受容体の多様性の観点から解析し、移植後早期におけるT細胞の再生は移植片に含まれる成熟T細胞が胸腺非依存性に再増殖する経路が主体となるため、T細胞抗原受容体の多様性は不完全であることを明らかにした¹⁹⁻²⁷⁾。

また、再生不良性貧血とならんで自己免疫性骨髄不

全症候群の代表的な疾患である後天性慢性赤芽球癆の病態解明と標準治療の確立を目的として、特発性造血障害に関する調査研究班の赤芽球領域(代表澤田賢一博士・現秋田大学長)の事務局として研究に携わり、特発性慢性赤芽球癆、胸腺腫関連赤芽球癆、大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆に対する標準的治療はシクロスポリンを含む免疫抑制療法であることや、ABO major 不適合同種造血幹細胞移植後の赤芽球癆に対するマネジメントを提案してきた²⁸⁻³³⁾。また、慢性赤芽球癆の病態研究を行い、 $\gamma\delta$ T細胞抗原受容体レパートリーの変化を明らかにしてきた³⁴⁻³⁶⁾。

自己免疫疾患の発症メカニズムの解明と新規免疫抑制療法の開発、日和見感染症の診断と免疫不全のモニタリングは、血液疾患に限らず領域横断的に重要なテーマである。今後の研究目標として、自己免疫疾患における病的リンパ球クローンの同定技術と抗原受容体の多様性からみた新規の定量技術の開発に取り組み、選択的な免疫抑制療法と免疫不全の新規モニタリング法を開発することによって、免疫疾患および感染症に対するより安全で有効な治療のイノベーションに貢献したい。

おわりに

未来を築くために必要なことは、Peter F. Druckerによれば、明日なすべきことを決めるのではなく、今日何をすべきかを決めることであるという³⁷⁾。サステナビリティとイノベーションを同時に目標とすることは大きな困難を伴うと予想されるが、筆者は人材育成を通して自身の課題を解決したいと思っている。その目標に向かって、一人でも多くの仲間が増えてくれることを願い、そして智の集積がなされることを望む。

参考文献

- 1) Shibuya, K., Hashimoto, H., Ikegami, N., Nishi, A., Tanimoto, T., Miyata, H., Takemi, K. and Reich, M.R. (2011) Future of Japan's system of good health at low cost with equity: beyond universal coverage. *Lancet*, **378**, 1265-1273.
- 2) Druker, B.J., Guilhot, F., O'Brien, S.G., et al. (2006) Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, **355**, 2408-2417.

- 3) 厚生労働省大臣官房統計情報部 (2014) 平成 26 年我が国の人口動態：平成 24 年までの動向。
- 4) Allemanni, C., Weir, H.K., Carreira, H., *et al.* (2014) Global surveillance of cancer survival 1995-2009 : analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*, doi : 10.1016/S0140-6736 (14) 62038-9. (Epub ahead of print)
- 5) Sepúlveda, J. and Murray, C. (2014) The state of global health in 2014. *Science*, **345**, 1275-1278.
- 6) 猪飼修平 (2010) 病院の世紀の理論。有斐閣。
- 7) 松田晋哉 (2013) 医療のなにか問題なのか：超高齢社会日本の医療モデル。勁草書房。
- 8) 東京大学高齢社会総合研究機構 (2014) 地域包括ケアのすすめ：在宅医療推進のための多職種連携の試み。東京大学出版会。
- 9) Hutchinson, T.A. (2011) Whole Person Care : A New Paradigm for the 21st Century. Springer.
- 10) Garcia, P., Armstrong, R. and Zaman, M.H. (2014) Models of education in medicine, public health, and engineering. *Science*, **345**, 1281-1283.
- 11) Green, L.A., Fryer, G.E., Jr, Yawn, B.P., Lanier, D. and Dovey, S.M. (2001) The ecology of medical care revisited. *N. Engl. J. Med.*, **344**, 2021-2025.
- 12) Hirokawa, M., Takatsu, H., Ohshima, A., Chubachi, A., Kudo, K., Niitsu, H., Takahashi, T., Yoshida, K. and Miura, A.B. (1989) Lymphokine activity production in graft-versus-host reactions across minor histocompatibility antigen barriers. *Clin. Exp. Immunol.*, **77**, 434-439.
- 13) Hirokawa, M., Takatsu, H., Niitsu, H., *et al.* (1989) Serum tumor necrosis factor-alpha levels in allogeneic bone marrow transplant recipients with acute leukemia. *Tohoku J. Exp. Med.*, **159**, 237-244.
- 14) Hirokawa, M., Takatsu, H., Chubachi, A., Kudo, K., Takahashi, T., Yoshida, K. and Miura, A.B. (1989) Evidence for the in vivo production of interleukin-3 in lethally irradiated mice transplanted with syngeneic murine splenocytes. *Leuk. Res.*, **13**, 145-150.
- 15) Hirokawa, M., Gray, J.D., Takahashi, T. and Horwitz, D.A. (1992) Human resting B lymphocytes can serve as accessory cells for anti-CD2-induced T cell activation. *J. Immunol.*, **149**, 1859-1866.
- 16) Gray, J.D., Hirokawa, M. and Horwitz, D.A. (1994) The role of transforming growth factor beta in the generation of suppression : an interaction between CD8+ T and NK cells. *J. Exp. Med.*, **180**, 1937-1942.
- 17) Horwitz, D.A., Gray, J.D., Ohtsuka, K., Hirokawa, M. and Takahashi, T. (1997) The immunoregulatory effects of NK cells : the role of TGF-beta and implications for autoimmunity. *Immunol. Today*, **18**, 538-542.
- 18) Gray, J.D., Hirokawa, M., Ohtsuka, K. and Horwitz, D.A. (1998) Generation of an inhibitory circuit involving CD8+ T cells, IL-2, and NK cell-derived TGF-beta : contrasting effects of anti-CD2 and anti-CD3. *J. Immunol.*, **160**, 2248-2254.
- 19) Matsutani, T., Yoshioka, T., Tsuruta, Y., *et al.* (2000) Restricted usage of T-cell receptor alpha-chain variable region (TCRAV) and T-cell receptor beta-chain variable region (TCRBV) repertoires after human allogeneic haematopoietic transplantation. *Brit. J. Haematol.*, **109**, 759-769.
- 20) Hirokawa, M., Horiuchi, T., Kawabata, Y., Kitabayashi, A. and Miura, A.B. (2000) Reconstitution of gammadelta T cell repertoire diversity after human allogeneic hematopoietic cell transplantation and the role of peripheral expansion of mature T cell population in the graft. *Bone Marrow Transplant.*, **26**, 177-185.
- 21) Hirokawa, M., Horiuchi, T., Kitabayashi, A., Kawabata, Y., Matsutani, T., Suzuki, R., Chihara, J. and Miura, A.B. (2000) Delayed recovery of CDR3 complexity of the T-cell receptor-beta chain in recipients of allogeneic bone marrow transplants who had virus-associated interstitial pneumonia : monitor of T-cell function by CDR3 spectratyping. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **106**, S32-39.
- 22) Hirokawa, M., Horiuchi, T., Kawabata, Y., *et al.* (2001) Oligoclonal expansion of CD4 (+) CD28 (-) T lymphocytes in recipients of allogeneic hematopoietic cell grafts and identification of the same T cell clones within both CD4 (+) CD28 (+) and CD4 (+) CD28 (-) T cell subsets. *Bone Marrow Transplant.*, **27**, 1095-1100.
- 23) Hirokawa, M., Matsutani, T., Horiuchi, T., Kawabata, Y., Kitabayashi, A., Yoshioka, T., Tsuruta, Y., Suzuki, R. and Miura, A.B. (2001) Extensive clonal expansion of T lymphocytes causes contracted diversity of complementarity-determining region 3 and skewed T cell receptor repertoires after allogeneic hemato-

- poietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, **27**, 607-614.
- 24) Horiuchi, T., Hirokawa, M., Kawabata, Y., Kitabayashi, A., Matsutani, T., Yoshioka, T., Tsuruta, Y., Suzuki, R. and Miura, A.B. (2001) Identification of the T cell clones expanding within both CD8 (+) CD28 (+) and CD8 (+) CD28 (-) T cell subsets in recipients of allogeneic hematopoietic cell grafts and its implication in post-transplant skewing of T cell receptor repertoire. *Bone Marrow Transplant.*, **27**, 731-739.
- 25) Hirokawa, M., Matsutani, T., Saitoh, H., *et al.* (2002) Distinct TCRAV and TCRBV repertoire and CDR3 sequence of T lymphocytes clonally expanded in blood and GVHD lesions after human allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, **30**, 915-923.
- 26) Saitoh, H., Hirokawa, M., Fujishima, N., Ichikawa, Y., Kawabata, Y., Miura, I., Miura, A.B., Matsutani, T., Suzuki, R. and Sawada, K. (2003) The presence and longevity of peripherally expanded donor-derived TCRalpha+ mature T lymphocyte clones after allogeneic bone marrow transplantation for adult myeloid leukemias. *Leukemia*, **17**, 1626-1635.
- 27) Fujishima, N., Hirokawa, M., Fujishima, M., Yamashita, J., Saitoh, H., Ichikawa, Y., Horiuchi, T., Kawabata, Y. and Sawada, K.I. (2007) Skewed T cell receptor repertoire of Vdelta1 (+) gamma delta T lymphocytes after human allogeneic haematopoietic stem cell transplantation and the potential role for Epstein-Barr virus-infected B cells in clonal restriction. *Clin. Exp. Immunol.*, **149**, 70-79.
- 28) Sawada, K., Hirokawa, M., Fujishima, N., *et al.* (2007) Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica.*, **92**, 1021-1028.
- 29) Fujishima, N., Sawada, K., Hirokawa, K.M., *et al.* (2008) Long-term responses and outcomes following immunosuppressive therapy in large granular lymphocyte leukemia-associated pure red cell aplasia: a Nationwide Cohort Study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica.*, **93**, 1555-1559.
- 30) Hirokawa, M., Sawada, K., Fujishima, N., *et al.* (2008) Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group. *Haematologica.*, **93**, 27-33.
- 31) Sawada, K., Fujishima, N. and Hirokawa, M. (2008) Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Brit. J. Haematol.*, **142**, 505-514.
- 32) 廣川 誠, 澤田賢一 (2011) 赤芽球癆. 難治性貧血の診療ガイド (難治性貧血の診療ガイド編集委員会). 南江堂, 東京, pp. 31-52.
- 33) Hirokawa, M., Fukuda, T., Ohashi, M.K., *et al.* (2013) Efficacy and long-term outcome of treatment for pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, **19**, 1026-1032.
- 34) Michishita, Y., Hirokawa, M., Guo, Y.M., *et al.* (2011) Age-associated alteration of gamma delta T-cell repertoire and different profiles of activation-induced death of Vdelta1 and Vdelta2 T cells. *Int. J. Hematol.*, **94**, 230-240.
- 35) Michishita, Y., Hirokawa, M., Fujishima, N., *et al.* (2013) CDR3-independent expansion of Vdelta1 T lymphocytes in acquired chronic pure red cell aplasia. *Immunol. Lett.*, **150**, 23-29.
- 36) Fujishima, N., Hirokawa, M., Fujishima, M., Wada, C., Toyoshima, I., Watanabe, S. and Sawada, K. (2006) Oligoclonal T cell expansion in blood but not in the thymus from a patient with thymoma-associated pure red cell aplasia. *Haematologica.*, **91**, Ecr47.
- 37) ピーター・F・ドラッカー (2001) マネジメント. ダイアモンド社.