

# OPINION



## 自分の疑問は自分で解決する —和魂米才から引き出されるもの—

日高病院 臨床腫瘍科 生越 喬二

2016年のW'Wavesに『Precision Medicineの到来—またまた黒船来航—』を寄稿しました。その後、この年齢になって今までのHLA研究をまとめたいと思い、いわゆる悪徳ジャーナルなるものにも遭遇し、高額な投稿料には驚かされました。現在、臨床・基礎の研究者の経済的な負担は相当なもので、ごく一部を除き high impact journal に投稿するにも、また、これに加えて日本人を含めた非英語圏の研究者には brush up をも要求され、さらなる経済的な負担が強いられているようです。調べてみると最終的には50万~100万円 /paper 近くかかる場合があります。日本癌病態治療研究会の Official Journal 『Annals of Cancer Research and Therapy (ACRT)』が Free Journal として発刊を続行していることに感謝申し上げます。

さて、日本癌病態治療研究会の設立当初の目標は“個人々に適した治療の特定方法の確立” しいては“患者のQOLの向上” にありました。その目的のため、HLA 班、QOL 班が立ち上がりました。

HLA 班では、一つの仮説をたて立証すること。QOL 班では、日本人のための QOL とは何か、日本人のための QOL 質問票の作成を目標としました。

### HLA 班

#### 東海大学時代からの私の仮説

長期生存した Cancer- A さんは、A 治療を受けて

いました。A 治療は、Cancer- A さんにとって効果的な治療であると思うことは専門家も患者さんにとっても簡単に理解し、想像されることでしたが、それを治療前に予測することは不可能でした。その後、Cancer- B さんが来院しました。もし、Cancer- A さんと B さんの遺伝子情報（その当時は、私たちに HLA 抗原しかなかった）が似通っていたならば（same ではない、same な人は世の中に Twin 以外いない）、Cancer- B さんに A 治療を行えば、長期生存が期待できるのではないかと。

この仮説を立証するにはどうすればよいか、HLA 情報を利用してその患者さんに適した治療効果を予測する方法があるか、似通っている患者群が同定できるか、患者の層別化が可能か。HLA 班では全国の本会会員施設にお願いして胃癌患者で prospective study を行いましたが、症例数が少なかったためか、HLA 遺伝子情報から治療効果予測の特定法、予測法の開発には至りませんでした。世界で初めて患者の層別化には成功しました（Hayashi, F. *Ann. Cancer Res. Ther.* 3, 117-120, 71 (1994)）。これまでの研究のまとめは ACRT (Ogoshi, K. *Ann. Cancer Res. Ther.* 19, 44-53 (2011)) に掲載されています。確かに、個人の患者さんには、胃切除単独を含めた適切な効果的な治療が存在し、その効果的な治療を受けた患者さんは10年以上長期に生存していました。しかし、その逆に、胃切除単独を含めた不適切な効果が期待できない治療が存在し、その効果が期待できない治療を受けた患者さんは、早期に亡くなっていました。医療の負の側面が示さ

れ、治療する側（医療政策を含めた医療従事者）の責任の重大さに気づかされました。これは、逆にその不適切な治療を積極的に避ける“負の積極性”でカバーしようと考えました。しかし、この方法論に到達するには約10年もかかり、しかもあまりにも複雑すぎて、high impact journal には受け入れられなく、ACRTに残しました。その後、もっと簡便で、再現性が得られる方法論を探っていましたが、ある日の一瞬のひらめきで解析したところ、この方法論でも、患者さん個人には胃切除単独を含めた適切な効果的な治療が複数存在し、その治療を受けた患者さんは10年以上長期に生存していました。しかし、その逆に、胃切除単独を含めた不適切な効果のない治療が複数存在し、その治療を受けた患者さんは早期に亡くなっていました。パズルが解けたような感覚でした。東海大学症例を“Training sample” (Aug. 1977-Aug. 2011) とし、他施設症例を“Test sample” (May. 1987-Dec. 2009) として検証できました。すなわち、先生の前にいる癌患者さんに、「あなたに適している治療法はこれで、これを受けると10年以上生きられる保証が得られますよ」と言える時代になることを願って、やっとこの年齢で一つの方法論に到達できたのではないかと考えている次第です。協力していただいた物故者を含めた会員諸兄および患者さんの皆様に感謝申し上げます。

しかし、① ethics の問題（研究会の倫理委員会のみ study）、② 方法論：stratification に数量化Ⅲ類を用いたこと（後述）：correspondence analysis と同じだが、英語圏では馴染みが少ない。heterogeneous な国民で stratification が可能か不明、③ データが古い（これが reject の理由であれば、人類の損失ではないか）、④ 日本語、英語表現とその定義、例えば、prediction of effective/ineffective therapy（効果的／非効果的（？）治療）同定の方法論とその定義、それを予測するとは何を意味するか、すべての患者が10年以上生存していることは究極の最高の QOL と思うが、それを保証する治療とは、日本語、英語ではこの概念がなさそうである、⑤ 胃癌には興味がなさそう、⑥ 治療の負の

側面を認めたくない医療政策、医療関係者、⑦ 最後が私の middle school English でこの結果をどう表現できるか。brush up 後の英語でも私にはしっくりこなく、ほとんどの editing service のものも満足できるものではなかったのですが、投稿せざるを得なかった経験があります。今回、high impact journal の editing service に依頼したもので満足できず、現在、困っています。若い頃は若気の至りで brush up もしなく投稿し、reject されれば別の journal に投稿し、幸運にも accept されていたことが不思議に思えます。例えば、留学経験のない私の middle school English でアインシュタイン理論が書けるか等々、たくさんの障害（巨大な壁）があり、現在、孤独奮戦中ですので、詳細は Paper が発表できた段階でまた寄稿したいと思います。いずれにしても、50万～100万円 /paper の出費を覚悟するか、日本癌病態治療研究会の歴史なので、ACRT にお願ひするか決断が迫っています。

### QOL 班

2002年8月に亡くなった林知己夫先生は、日本人の特性は何かを50年以上に渡り研究されていて、世界に先駆けて数量化理論を提唱されました。数量化Ⅲ類は、1950年代に林知己夫、その後、フランス人の Benzécri が1960年代に Analyse Factorielle des Correspondances (AFC) として発表し、さらに、その後、AFC は correspondence analysis として、英語圏に紹介された歴史があります。一部の研究者の間では AFC は知られていても、数量化Ⅲ類はあまり英語圏、特に米国では知られていない期間が続いていたようです。しかし、林先生のグループのおかげで、1994年に日本人のための QOL-20が完成し、QOLの日本語は“生きがい”と提案され、英語版も作成され、EORTC-QOL-30との validation も発表されましたが (Yamaoka, K. *Ann. Cancer Res. Ther.* 2, 31-46 (2003))、日本での QOL 測定の普及が遅く、昨今はその流行が下火になっています。しかし、世界ではまだまだ発表論文が多く、intervention の領域でその有用性が認められています。

**私の疑問**

あなたは患者さんに QOL をお願いするとき、「QOL を測定すると、あなたにはこのようなメリットがあります」と言えますか。

この疑問に関しては、世界でもいまだ答えが出ていません。世界では身体的、精神的 intervention を行った前後で QOL が向上すれば、その身体的、主に精神的な intervention は有効であると考えられています。その予測法の開発には至っていません。世界の趨勢は EORTC-QOL-30 が中心で、その質問構成の特徴から結果の評価や解釈が複雑で素人では不可能と思われています。ましてやその結果から予測することはかなり困難であると思われます。QOL-20 は、数量化理論から陽性得点、陰性得点が導き出され（しかし相対値）、臨床的な意義の面から ROC 曲線が利用できると考えました。おもしろいもので HLA に関するひらめきの後で湧き上がって来たもので、即、HLA との関係を含めて解析したところ、メリットがもらえる患者さんがいたのです。しかし、この方法論に関する validation は私には時間がありません。興味ある会員の先生方につなげて行ってほしいと思います。方法論は paper に残したいと考えています。しかし、paper が accept されるにしても、ここにもたくさんの障害があります。ethics の問題、方法論：数量化Ⅲ類、minor な QOL-20、胃癌、私の middle school English など。現在、孤独奮戦中です。

**和魂米才**

さて、本題に戻って、江戸時代の鎖国が破られ海外に門戸を開き始めた頃、和魂洋才（日本固有のもの（精神、文化すべて、多分、林 知己夫先生が追い求めていた日本人特性そのもの）を大切にしつつ、西洋からの優れた学問や知識を学ぶことと考えられています）という議論がありました。現代では、（和魂）米才（米国一辺倒）でしょうか、（和魂）米／漢才（米国／中国一辺倒）でしょうか。残念ながら医学界では見事な（和魂）米才になっています。私は、医学では“和魂”とは日本人の

遺伝子情報と考えます。日本人の HLA 遺伝子は、homogeneous で分類しやすいことを発表してきました。今回の HLA 解析はそれを基にして解析できました。QOL も同様で、日本人の特性に合わせた QOL-20 で解析しました。医学の世界でも、“和魂”を考えるべきであると思います。われわれは日本人の患者さんを治療しているからです。多分、外国の医師たちもそう思っている（自国民を治療している）と思います。Journal の世界でも、自国で多数例の疾患には興味を示すが、自国で少数例の疾患では、他国のその疾患に関するデータには興味を示さないという当たり前の反応が起きているのです。では何故世界が“米才”か。もちろん、政治的、経済的優位はありますが、歴史的に見ても多民族国家で Heterogeneity であるため、その結果は世界の平均値ではないかと思われる節があるのではないかと思います（その割には ethnics の議論はタブー視されています）。また、そのためか randomized controlled trial (RCT) 至上主義で p 値 (p value < 0.05) 至上主義にならざるを得ない破目になったと思います（林知己夫先生は生前、常々、 $p < 0.05$  は根拠はなく、再現性が重要であると言っておられました）。そのため RCT で有意差が有ったり、無かったりで一喜一憂したり、挙句の果てには、metanalysis が登場して来ました。でも、どこに、誰が、その“米才”の結果が人類の平均値であるとの evidence を示しているのでしょうか。RCT、“洋才”を否定するものではありませんが、遺伝子研究では homogeneous > heterogeneous 遺伝子を持つ地域のほうが研究しやすく、本来は東学西漸（アジアのデータが西洋に伝播する）であると思っています。日本の医学研究に和魂＝洋才の思想を取り入れることを願っています。

“一つのことを40年やり続けると、確信する日がくる。過去から学び、未来に対して希望を持ちたい”