

私の論文が 『NEJM』に 載ったときの話

*The New England Journal of Medicine*に
論文が掲載された日本人著者 14 人の体験談



私の論文が
『NEJM』に
載ったときの話

The New England Journal of Medicine に
論文が掲載された日本人著者 14 人の体験談

はじめに

The New England Journal of Medicine 投稿体験談をまとめるにあたって

医学的な研究をし、それを論文にまとめ上げることは大変な労苦です。まして、英語で論文にすることは至難の業のように思えます。これから、英語で、それも医学基礎研究ではなく臨床研究の論文を書こうと思っている皆さんのお役に立つだろうと思いこの小冊子をまとめてみました。

まず、論文を読むことから始めましょう。皆さんは、英語に苦手意識を感じていませんか？英語に限らず、医学論文は形式が決まっているので、その形を知れば、簡単に読みこなすことができます。*The New England Journal of Medicine* (NEJM)は200有余年の歴史のなかで、他の医学雑誌の規範となって、スタイルが確立されているので、臨床論文はNEJMから読んでみましょう。Original ArticlesのabstractやCase Records of the Massachusetts General Hospital, Clinical Problem-Solvingなどの教育コンテンツから始めましょう。1年間、毎週読み続ければ、医学英語が身につく、抵抗なく読めるようになるでしょう。Original Articlesは要点だけがわかれば十分です。英語の文献を効率よく読めるということは、今後の人生において絶対的な強みとなるはずです。

読むことになれると同時に、自分もNEJMに掲載されるような臨床研究を始めましょう。ご存知のようにNEJMは世界の最高峰に位置する臨床系医学雑誌であり、NEJMに論文が掲載されるというのは、まさに偉業といえます。日本人によるOriginal Articlesが掲載された数は、過去15年間に20編程度です。「たったそれだけ？」と思いませんか？日本からの研究論文では、基礎医学的なものは多くても、臨床医学で世界的レベルのものはまだまだ少ない現状にあります。今回、NEJMに論文が掲載された先生方に大変貴重な体験談をご執筆いただきました。これを読めば、「自分も論文を投稿しよう！」という意欲が湧いてくるかもしれませんし、今後進むべき道への「気づき」が得られるかもしれません。きっと、非常に高いレベルのモチベーションをゲットできると思います。ぜひ、ご一読いただき、日本から多くの論文がNEJMに掲載されることを期待します。

北村 聖

東京大学大学院医学系研究科 医学教育国際研究センター 教授
The New England Journal of Medicine 日本語アブストラクト監修者

NEJM 編集長より

The mission of the *New England Journal of Medicine* is to bring the best possible information to medical professionals to help them take care of their patients. To meet this goal, we rely on the scientists, clinical investigators, and clinicians of the world to send us their best work—articles that change how we practice medicine or teach us something new about the biology of disease. As you can see from this booklet, many of these articles have come from Japan. And we hope in the future to see many more from Japan. We promise a fair and thorough peer review and a speedy publication schedule. Send us your best work!

Sincerely,



Jeffrey M. Drazen, M.D.

Editor-in-Chief, *The New England Journal of Medicine*

Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine, Harvard Medical School

〈日本語訳〉

The New England Journal of Medicine の使命は、医療従事者に対して、患者のケアを行う際に役立つような、現時点での最良の情報を提供することです。それを果たせるかどうかは、世界中の科学者、臨床研究者、医師から最高の研究報告—つまりは現在の診療を変えるような、あるいは疾患の生物学に関する新しい知見を教えてくれるような論文がいかに多く投稿されるかにかかっています。この冊子からわかるように、そのような論文は日本から多数投稿されています。今後も、日本からさらに多くの論文が寄せられることを期待しています。わたしたちは、公正で徹底した査読を行い、迅速に発表することを約束します。最高の研究報告を待っています！

ジェフリー・M・ドレーゼン 医師

The New England Journal of Medicine 編集長

ハーバード大学医学大学院 Parker B. Francis 医学特別教授

NEJM 編集委員より

The New England Journal of Medicine (NEJM) は 1812 年 Dr. John Collins Warren (解剖学) が Dr. James Jackson とともに創刊され、光輝ある歴史と伝統ある世界でもっとも広く読まれ、尊敬される医学雑誌であると自負しております。医学の専門職種の方々に最良の情報を提供するという理念のもとに脈々と伝統を継承してきた結果、今や 177 カ国 60 万人以上の読者がおります。

日本でも医学生から医師まで幅広く購読され、*medical imaging* や *audio library* など最先端の教育ツールとして活用されてまいりました。最新、最高水準の情報から世界に通じる学識と見識を得る機会となっている NEJM ですが、残念ながら日本からの論文の投稿数が 2014 年において *Original Articles* (*Brief Reports* を含む) 119 編と世界 9 位であり、採択論文数も年 1 編程度ときわめて少ない現状であります。NEJM の基本的コンセプトとして導入された *Disruptive Innovation* (破壊的イノベーション) により、2014 年の編集委員会において、中国の北京に *NEJM Beijing* として事務局が設置され、今や中国からの投稿数が米国 1,500 編に次いで 325 編と世界 2 位にランクされています。

しかし、過去の歴史を振り返ってみますと、本邦から多くの優れた論文が掲載されており、今回は著者、個人個人の論文がアクセプトされるまでの体験談をまとめていただくことといたしました。

NEJM は各著者にとって手の届く存在でないと思っていたが、一度でよいから NEJM に投稿できる研究をして掲載されたいという情熱、研究にオリジナルな仮説があり、確固とした検証がされ、臨床的意義を有する研究であれば、自信を持って NEJM に投稿すべきという信念、NEJM は著者に対してアクセプトに至るまで平坦な道のみではなかったが、研究を続ける勇気と自信を与えてくれた等、貴重な体験談が述べられています。

著者の皆様の共通点は、自分の医師としてのキャリアの中のおそらく最大のイベントであり、臨床・研究とともに身を助けることにつながったということでもあります。

是非、今後臨床研究の成果を一流医学雑誌に投稿しようとしている研究者の皆様に著者に真摯に語っていただいた NEJM への実体験をご一読いただき、NEJM のアクセプトも不可能でないことをご理解していただきたいと思えます。

日本での臨床研究の素晴らしい成果を、NEJM を介して世界に発信することを切に祈念いたしております。

北島 政樹

国際医療福祉大学学長

The New England Journal of Medicine 編集委員

NEJM 医学教育編集委員より

Dear friends and colleagues,

Ever since I spent a sabbatical at the University of Tokyo school of medicine I've been enamoured with the remarkable and unique culture of Japanese medicine. The world can learn much from what Japanese clinicians and researchers can offer, and I hope you will share those insights with us.

Don't underestimate the importance of what you have to share. The world needs to hear from you and wants to hear from you! Share what is unique about your environment, culture, experience, and observations. Importantly, don't let perfection be the enemy of the good: striving for perfection will slow you down and can be paralyzing—submit your work when it's good enough.

I wrote a manuscript about Japanese medical education with my colleagues at the International Research Center for Medical Education and learned from that experience. I thought I'd share with you several suggestions that I hope can be helpful as you craft your own work for publication in international journals:

- ensure you clarify authorship and author order as you recruit collaborators into the project. This will avoid dashing expectations and creating conflict. This includes early discussion with your superiors and your trainees.
- remember that it's easiest to write the results of a well-considered hypothesis and well-conducted research. Spend the time necessary to give yourself the best opportunity to compile the information you need.
- ensure you get the necessary regulatory approvals (such as from an institutional review board) before you recruit subjects.
- remember to maintain your study registration in one of the major trial registration systems (such as clinicaltrials.gov).
- write to editors in advance to see if opinion or review articles will be of interest before submitting.
- don't worry so much about the language differences. Language is straightforward to fix. Original ideas and information are irreplaceable.
- don't let concerns about spoken English language-fluency dissuade you from submitting your work for presentation at international meetings. It's the ideas that your global colleagues want to hear.
- if you're unsure which journal to submit to, think about who you want to reach rather than the impact factor. Looking down your own list of references will often help identify the most influential journals in your field.
- don't leave all the writing until the end; rather, write your paper as you proceed through your research or project. The introduction and the methods are typically easy to write while you're doing the work.

If you are new to academic publishing, then welcome and hooray! If you're experienced, then keep going, and continue to inspire those around to you to reflect on what they are learning and share it with the world.

I wish you well and look forward to reading and hearing your work!

Sincerely,

Graham McMahon, M.D., M.M.Sc

Editor for Medical Education, *The New England Journal of Medicine*

Associate Dean for Continuing Education and Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School

Program Director, Endocrine Fellowship, Brigham and Women's Hospital

Incoming President and CEO, Accreditation Council for Continuing Medical Education

〈日本語訳〉

友人・同僚のみなさまへ

わたしは東京大学医学部でサバティカル(研究休暇)を過ごして以来、日本の医学の、注目に値する、ユニークな文化にすっかり魅了されました。世界は、日本の臨床医・研究者の方々が提供できる見識からもっとたくさんのことを学べるはずであり、これを読んでいるみなさんにそれを共有していただけたらと思っています。

「共有すべきもの」の重要性を、どうか過小評価なさらないでください。世界は、あなたの話を聞く必要があります、聞きたいと思っているのです！ 環境、文化、経験、観察結果にユニークなものがあれば、どんどん共有してください。大切なことは、完璧さを求めないことです。完璧さを追及していると、スピードが落ちるばかりか、動きを止めかねません。これで十分という段階で、まず提出することです。

わたしは東京大学大学院医学系研究科 医学教育国際研究センターで、日本の医学教育に関する論文を同僚と一緒に執筆しましたが、そのときに学んだことがあります。みなさんが海外の雑誌に投稿しようとするときに役立つと思われる提案を、以下に述べます。

1. 計画に協力者を募る際には、著者は誰であるのか、そして著者の順番を明確にしましょう。過度な期待や、対立を避けることができます。上司・部下と、早い段階で議論しておくのがよいでしょう。
2. 仮説が十分に検討されたもので、しっかりとした計画のもとで研究が行われていれば、結果を書くのはとても簡単であるということ覚えておきましょう。必要な情報を収集するのに、必要なだけの時間を充てましょう。
3. 被験者を募集する前に、必要とされる規制当局(施設内検討委員会等)の承認を得ましょう。
4. 試験は、主要な試験登録システム(clinicaltrials.gov 等)に登録し、管理しましょう。
5. 自説または総説に編集者が関心をもってくれるかどうかを知りたければ、投稿する前にメールを書きましょう。
6. 言語の違いを恐れる必要はありません。修正するのは簡単です。何よりも大切なのは、独創的なアイデアと情報です。
7. 英語を流暢に話す自信がないからと、国際学会での発表を断念しないでください。世界の同僚たちは、あなたの英語ではなく、あなたのアイデアが聞きたいのです。
8. どの雑誌に投稿したらよいかわからない場合は、インパクトファクターよりも、誰に知らせたいのかを考えてください。ご自身が作成した文献一覧が、その領域でどの雑誌がいちばん影響力があるかを見つけるのに役立つことがあります。
9. 研究が終わるまで書かない、のではなく、研究を進めながら書くようにしましょう。導入部分と方法は、進めている段階でも書きやすい部分です。

あなたが論文をまだ一度も発表したことがないならば、お待ちしておりますのでぜひ挑戦してください！すでに経験しているならば、今後もぜひ続けてください。そして周囲の人たちには、「自分が学んでいることは何か」を熟考してもらい、それを世界に共有することを奨励しましょう。

あなたの研究を読み、聞けることを心より楽しみにしています。

グラハム・マクマーン 医師・医科学修士

The New England Journal of Medicine 医学教育編集委員

ハーバード大学医学大学院 生涯教育部 副学部長・准教授

ブリガム・アンド・ウィメンズ病院 内分泌フェロシッププログラムディレクター

医学生涯教育認定評議会 会長 兼 CEO

目次

NEJM 投稿体験談(論文掲載順)	1
2001年3月1日号(Vol.344, No.9)掲載 坪野 吉孝	1
2001年3月8日号(Vol.344, No.10)掲載 川 茂幸	5
2001年9月13日号(Vol.345, No.11)掲載 上村 直実	11
2002年1月10日号(Vol.346, No.2)掲載 西條 長宏	19
2002年6月20日号(Vol.346, No.25)掲載 東 幸仁	25
2002年12月12日号(Vol.347, No.24)掲載 横田 充弘	29
2005年1月13日号(Vol.352, No.2)掲載 丸山 啓介	35
2007年11月1日号(Vol.357, No.18)掲載 桜本 信一	39
2009年4月23日号(Vol.360, No.17)掲載 小野寺 理	45
2010年3月18日号(Vol.362, No.11)掲載 石見 拓	49
2010年6月24日号(Vol.362, No.25)掲載 井上 彰	53
2012年6月28日号(Vol.366, No.26)掲載 森田 明夫	57
2013年7月18日号(Vol.369, No.3)掲載 辻 省次	65
2014年2月13日号(Vol.370, No.7)掲載 西村 純一	71
NEJM 投稿規定	77

掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.4)

- 背景** 実験室での研究および症例対照研究では、緑茶摂取による胃癌予防が示唆されているが、これに関する前向き研究はほとんど行われていない。
- 方法** 1984年1月に、北日本に位置する宮城県の3市町の住民、全体で26,311人(40歳以上の男性11,902人と女性14,409人)が、緑茶の摂取頻度に関する質問を含む自記式調査票に回答した。1992年12月末までの199,748人・年の追跡調査期間に、419例の胃癌症例を確認した(男性296例、女性123例)。Cox回帰分析を用いて、緑茶の摂取量ごとの胃癌の相対危険度を推定した。
- 結果** 緑茶摂取は、胃癌リスクと関連しなかった。緑茶の摂取量が1日1杯未満と比較したときの各摂取量の相対危険度は、性別、年齢、消化性潰瘍の病歴の有無、喫煙状態、飲酒、食事に関するその他の要因、および健康保険の種類で補正すると、1日1~2杯が1.1(95%信頼区間, 0.8~1.6)、1日3~4杯が1.0(95%信頼区間, 0.7~1.4)、1日5杯以上が1.2(95%信頼区間, 0.9~1.6)であった(傾向性に関するP=0.13)。追跡調査を開始してから3年目までに胃癌と診断された117例の症例を除外しても、結果は同様であり、対応する相対危険度は、それぞれ1.2(95%信頼区間, 0.8~1.8)、1.0(95%信頼区間, 0.7~1.5)、1.4(95%信頼区間, 1.0~1.9)であった(傾向性に関するP=0.07)。
- 結論** 日本で実施した住民ベースの前向きコホート研究では、緑茶摂取と胃癌リスクとのあいだに関連を認めなかった。

N Engl J Med 2001;344:632-6. Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society.

論文の概要と反響

私の論文「日本における緑茶と胃癌のリスク」は、*The New England Journal of Medicine* (NEJM)の2001年3月1日号に掲載されました¹。それまでの先行研究として、培養細胞や実験動物を用いた基礎研究や、約10件の症例対照研究による疫学研究が行われ、緑茶や緑茶ポリフェノールが、がんを予防する可能性があるという、よく一致した結果が示されていました。

しかし、基礎研究の結果がそのまま人間に当てはまるとは限りません。また、人間集団を対象とする疫学研究の研究デザインの中でも、症例対照研究は、すでに胃がんにかかった患者に対して、胃がんになる前の「過去」の緑茶の摂取について質問します。そのため、「思い出しバイアス」(recall bias)の影響を受けて、緑茶による胃がんリスクの低下を、過大評価している懸念がありました。

私の論文は、緑茶と胃がんとの関係にフォーカスした大規模な前向きコホート研究としては、世界で初めての報告でした。前向きコホート研究では、対象者が胃がんになる前の健康な時点で習慣的な緑茶の摂取を質問票で

たずね、その後の追跡調査によって胃がんの発症の有無を確認します。そのため、症例対照研究の弱点である「思い出しバイアス」の影響を受けないという長所があります。

一連の先行研究とは異なり、私の論文は、緑茶を少なく飲むグループでも、多く飲むグループでも、胃がんの発症リスクには差がないという結果でした。つまり、緑茶が胃がんの予防にはつながらない可能性を示すデータだったわけです。

論文が公表される前に、ロイター通信など米国の複数のメディアから、メールや電話で取材を受けました。論文の公表と同時に、*New York Times*をはじめとするメディアで、論文が紹介されました。ベトナムの英字新聞に記事が掲載されたと、当時ベトナムにいた同僚が教えてくれました。世界最高のインパクトを誇る医学専門誌に、論文が掲載されることの影響の大きさを実感しました。

私の論文は、緑茶にがん予防の効果があると考えた世界の研究者にとって、頭痛の種となったようです。2002年5月には、DNAの二重らせん構造を発見してノーベル生理学・医学賞を受賞したJames D. Watson博士が所

長を務める、コールドスプリングハーバー研究所(米国ニューヨーク州)で、緑茶とがんに関するワークショップが開催されました。私は、いわば「招かれざる客」として呼ばれ、緑茶とがんに関する日本の疫学研究の現状について報告しました。ディナーでは、Watson 博士と 2 m ほど離れた椅子に座る榮譽にあずかりましたが、さすがに恐れ多くてあいさつはしませんでした。

NEJM 掲載前に 3 誌に拒否

この論文のためのデータ解析と原稿書きは、1998～2000 年に、ハーバード大学公衆衛生大学院栄養学部門に客員研究員として滞在している間に行いました。最初に予想していたのは、先行研究と同じように、緑茶を多く飲むグループの方が、少なく飲むグループよりも、胃がんの発症リスクが低いという結果でした。つまり、緑茶が胃がんの予防になるというデータを期待していました。ところが解析の結果は、緑茶が胃がんの予防にならないという、予想外のデータでした。私自身が一番驚きました。

とはいえ、それまで報告されていた症例対照研究よりも、より信頼性の高い前向きコホート研究による第一報です。それなりにインパクトの高い専門誌に投稿しても、原稿が受理されて論文が掲載されるのではないかと期待しました。そこで一流誌と目される三つの専門誌に投稿を繰り返しましたが、いずれも掲載を拒否されてしまいました。

各誌から、掲載拒否の通知とともに、原稿に対する外部の専門家のコメントが送られてきました。いずれも、研究の方法論に対する重大な批判はありませんでした。外部の専門家として原稿の評価を依頼されたのは、緑茶の研究者だったと思われます。緑茶にがん予防の効果があると考えて研究をしている専門家にとって、私の論文が一流誌に掲載されると、自分たちの研究の妨げ(研究費の獲得の妨げ)になるのは明らかです。そのため、あまり本質的ではない部分で否定的なコメントを寄せて、原稿が受理されるのを防いだのではないかと推測しています。とはいえ、そうこうしているうちに、2 年間の留学生活も終わりが近づきました。さて、どうしたものか。「NEJM に投稿してみたらどう？」

留学先の師匠であり、栄養疫学(Nutritional Epidemiology)の創始者である Walter C. Willett 教授に相談したところ、そのようにご助言をいただきました。これは意外で

した。というのも、私自身は、NEJM がこの原稿を受理するとは思えなかったので、投稿先の候補としては最初から考えてもいなかったからです。

「受理される確率は 50%より低いかもしれないけど、試してみる価値はあると思うよ」

ためらう私を、教授は後押ししてくださいました。

「ただしこの論文が、緑茶のがん予防効果を主張している多くの研究者を動転(upset)させるのは間違いないけどね」

そういって、教授がいたずらっぽく笑われたことを、今でも鮮明に覚えています。

ちなみに、Willett 教授ご自身が、同様の経験をされていました。脂肪摂取と乳がんの発症リスクに関する世界で初めての本格的な大規模前向きコホート研究の結果を、NEJM の 1987 年 1 月 1 日号に報告しました²。「総摂取カロリーに占める脂肪の比率が低くても高くても、乳がんの発症リスクに差はない」という結果でした。これは、「脂肪の高摂取が乳がんの発症リスクを高める」というそれまでの「定説」を否定するデータで、その後の世界的な大論争のきっかけになりました。

教授のご助言に励まされて、当初は想定外だった NEJM に投稿しました。幸いなことに、これまでの 3 誌とは異なり、緑茶の研究者ではない外部の専門家に、原稿の評価の依頼が行ったようです。外部の専門家は、自身の利害を前面に出すことなく、全体として公平で好意的な評価を寄せた上で、私自身も納得せざるをえない原稿の問題点を、数十項目にわたり指摘してくれました。

この指摘を受けて、データ解析のやり直しや原稿の大幅な修正を行いました。このための作業が膨大でたいへん難儀し、一時は諦めかけたこともありましたが、最終的に原稿が受理されて論文として公表されました。「想定外」と最初から自分で決めつけて限界を設けずに、世界の頂点にチャレンジしてみることの大切さを教えられました。

NEJM がキャリア形成の導きに

私は 1989 年に医学部を卒業してから 2 年間、宮城県の農村部の病院で内科の研修を行いました。研修医になってすぐに、自費で NEJM の定期購読を始めました。病院の図書室にも、当然 NEJM は置いてありました。けれども、自分の手元に毎週届くようにすれば、しぜんに目次くらいは眺めるようになるので、世界の医学の最

先端を垣間見る上で、役に立つのではないかと考えたためです。

目に留まったのが、1990年12月13日号に掲載された、Willett教授による食事と結腸がんに関する前向きコホート研究でした³。米国の女性看護師約9万人を6年間追跡したところ、動物性脂肪の一日摂取量が多いグループほど、結腸がんの発症リスクが高くなるという結果でした。

かりに食事ががんの発症リスクを上げたり下げたりするとすれば、たとえば食中毒のように、特定の日時になにかを食べたか否か(12月1日の夕方に仙台市の料理屋で生の牡蠣を食べたか否か、など)が問題になるわけではありません。問題になるのは、たとえば動物性脂肪の「長期間の平均的な一日摂取量」が多いグループと少ないグループを区別し、結腸がんの発症リスクを比べることです。

とはいえ、ひとが食べるものは毎日異なります。約9万人もの大集団で、食物や栄養素の「長期間の平均的な一日摂取量」を調べることが、果たして可能なのだろうか？論文を読み進めていくと、驚きました。わずか61項目の食物の摂取頻度を、自己回答の質問票でたずねるだけで、各種の食物や栄養素の「長期間の平均的な一日摂取量」が十分な精度でわかるというのです。半信半疑でした。

どのような食物や栄養素がどのような疾病のリスクを上げたり下げたりするかという実質的な関係よりむしろ、この「食物摂取頻度調査票」(Food Frequency Questionnaire)という「方法論」に、大きな関心を持ちました。タイミングよく、1989年にWillett教授による*Nutritional Epidemiology*の第1版が出版されていました⁴。大部の著作を一人で書き上げ、アンケート用紙でわずか2ページ、61項目の質問票を開発するために、徹底した先行研究の吟味と理論的考察が行われ、質問票の精度を評価するために膨大な手間の調査が行われていることを知りました。その知的営為の巨大さに圧倒されると同時に魅惑され、自分も栄養疫学を学びたいと考えるようになりました。

けっきょく、研修医の時に手にしたNEJMによって、研究者としての専門が決まり、留学先が決まり、その成果の一つを同誌に公表することになりました。自分の研究者としてのキャリアは、同誌によって導かれたともいえます。NEJMを通して与えられた論文との出会い、師匠や同僚との出会いに、感謝の想いは尽きません。

REFERENCES

1. Tsubono Y, Nishino Y, Komatsu S, et al. Green tea and the risk of gastric cancer in Japan. *N Engl J Med* 2001;344:632-6.
2. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Dietary fat and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987;316:22-8.
3. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323:1664-72.
4. Willett W. *Nutritional epidemiology*. New York, USA: Oxford University Press, 1989.

GREEN TEA AND THE RISK OF GASTRIC CANCER IN JAPAN

YOSHITAKA TSUBONO, M.D., YOSHIKAZU NISHINO, M.D., SHOKO KOMATSU, M.D., CHUNG-CHENG HSIEH, Sc.D., SEIKI KANEMURA, M.D., ICHIRO TSUJI, M.D., HARUO NAKATSUKA, Ph.D., AKIRA FUKAO, M.D., HIROSHI SATOH, M.D., AND SHIGERU HISAMICHI, M.D.

ABSTRACT

Background Although laboratory experiments and case-control studies have suggested that the consumption of green tea provides protection against gastric cancer, few prospective studies have been performed.

Methods In January 1984, a total of 26,311 residents in three municipalities of Miyagi Prefecture, in northern Japan (11,902 men and 14,409 women 40 years of age or older), completed a self-administered questionnaire that included questions about the frequency of consumption of green tea. During 199,748 person-years of follow-up, through December 1992, we identified 419 cases of gastric cancer (in 296 men and 123 women). We used Cox regression to estimate the relative risk of gastric cancer according to the consumption of green tea.

Results Green-tea consumption was not associated with the risk of gastric cancer. After adjustment for sex, age, presence or absence of a history of peptic ulcer, smoking status, alcohol consumption, other dietary elements, and type of health insurance, the relative risks associated with drinking one or two, three or four, and five or more cups of green tea per day, as compared with less than one cup per day, were 1.1 (95 percent confidence interval, 0.8 to 1.6), 1.0 (95 percent confidence interval, 0.7 to 1.4), and 1.2 (95 percent confidence interval, 0.9 to 1.6), respectively (P for trend=0.13). The results were similar after the 117 cases of gastric cancer that were diagnosed in the first three years of follow-up had been excluded, with respective relative risks of 1.2 (95 percent confidence interval, 0.8 to 1.8), 1.0 (95 percent confidence interval, 0.7 to 1.5), and 1.4 (95 percent confidence interval, 1.0 to 1.9) (P for trend=0.07).

Conclusions In a population-based, prospective cohort study in Japan, we found no association between green-tea consumption and the risk of gastric cancer. (N Engl J Med 2001;344:632-6.)

Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society.

GREEN tea is widely consumed in Asian countries. It has been hypothesized to have a protective effect against the development of gastric cancer, the second leading cause of death from cancer throughout the world.¹ In a variety of animal models, the administration of green-tea extracts or polyphenols inhibits tumorigenesis in several organs, including the stomach.^{2,3} Green-tea polyphenols have various anticarcinogenic effects, such as strong antioxidant activity, inhibition of nitrosation and cell proliferation, and induction of apoptosis among carcinoma cells.²⁻⁴

Case-control studies have found a reduced risk of

gastric cancer in association with the consumption of green tea. Of seven studies reported to date,⁵⁻¹¹ two studies in China^{5,6} and two in Japan^{7,8} found a significant inverse association between the consumption of green tea and the risk of gastric cancer, and one study in China⁹ and one in Japan¹⁰ found a nonsignificant inverse association. One study in Taiwan¹¹ reported a nonsignificant increase in the risk of gastric cancer among subjects who drank green tea habitually, as compared with those who did not.

Little evidence is available from prospective studies. In a study of Japanese persons in Hawaii,¹² the consumption of green tea was associated with a nonsignificant increase in the risk of gastric cancer — a result that is inconsistent with the findings of most case-control studies. To examine further the association between green tea and the risk of gastric cancer, we conducted a population-based, prospective cohort study in Miyagi Prefecture, a region in northern Japan with a high incidence of gastric cancer (age-adjusted rate per 100,000 world population, 82.7 for men and 32.8 for women¹³) and substantial variation in the consumption of green tea.

METHODS**Study Cohort**

This prospective cohort study started in January 1984, when we delivered a self-administered questionnaire on various health habits to 33,453 residents, 40 years of age or older, in three municipalities of Miyagi Prefecture. The questionnaires were delivered to and collected at the subjects' residences by members of health-promotion committees appointed by the municipal governments. This procedure yielded a high response rate (94 percent). Usable questionnaires were returned from 31,345 subjects (13,992 men and 17,353 women). The study protocol was approved by the institutional review board of the Tohoku University Graduate School of Medicine. We considered the return of self-administered questionnaires signed by the subjects to imply their consent to participate in the study.

Exposure Data

The questionnaire included items about the frequency of recent consumption of three beverages (green tea, black tea, and coffee) and 11 items about food, as well as items on the consump-

From the Divisions of Epidemiology (Y.T., Y.N., S. Kanemura, I.T., S.H.) and Environmental Health Sciences (H.S.), Department of Public Health and Forensic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan; the Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston (Y.T.); the Faculty of Physical Education, Sendai College, Miyagi, Japan (S. Komatsu); the Division of Biostatistics and Epidemiology, Cancer Center, University of Massachusetts Medical Center, Worcester (C.-C.H.); Miyagi University School of Nursing, Sendai, Japan (H.N.); and the Department of Public Health, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan (A.F.). Address reprint requests to Dr. Tsubono at the Division of Epidemiology, Department of Public Health and Forensic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8575, Japan, or at ytsubono@metamedica.com.

掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.9)

●**背景** 硬化性膵炎(自己免疫性膵炎)は、主膵管の不整狭細化、膵組織のリンパ球や形質細胞浸潤を伴う炎症、および高ガンマグロブリン血症などの特徴が認められ、グルココルチコイド治療に反応する特異な膵炎である。予備試験において、IgG4の血清中濃度が、この疾患では上昇しているが、これ以外の膵臓および胆道系の疾患では上昇していないことが示唆された。

●**方法** 硬化性膵炎の患者20例、これらの患者と年齢および性別を一致させた健常人20例、および膵臓癌、通常慢性膵炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、シェーグレン症候群の患者154例において、IgG4の血清中濃度を、単純放射状免疫拡散法(SRID法)と酵素免疫測定法(ELISA法)を用いて測定した。免疫複合体とIgG4型免疫複合体の血清中濃度についても、モノクローナルリウマチ因子を用いた酵素免疫測定法で測定した。

●**結果** 血清IgG4濃度の中央値は、硬化性膵炎の患者では663 mg/dL(5パーセントイルおよび95パーセントイル、136 mg/dLおよび1,150 mg/dL)であったのに対して、健常人は51 mg/dL(5パーセントイルおよび95パーセントイル、15 mg/dLおよび128 mg/dL)であった($P < 0.001$)。硬化性膵炎以外の患者集団の血清IgG4濃度は、健常人の濃度と同程度であった。また、硬化性膵炎の患者では、免疫複合体とIgG4型免疫複合体の血清中濃度は、グルココルチコイド療法を開始する前の値が、グルココルチコイド療法を4週間実施した後の値よりも有意に高かった。そして、このグルココルチコイド療法により、臨床症状は寛解し、IgG4、免疫複合体、およびIgG4型免疫複合体血清中濃度は有意に低下した。

●**結論** 硬化性膵炎の患者は血清IgG4濃度が高値であるので、この血清IgG4濃度測定が、硬化性膵炎を他の膵臓または胆道系の疾患と鑑別する有用な方法になる。

N Engl J Med 2001;344:732-8. Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society.

はじめに

「自己免疫性膵炎で血中IgG4が高率・特異的に上昇する」という内容の論文¹の作成過程と*The New England Journal of Medicine* (NEJM)投稿後の査読過程についての体験を紹介します。最早15年前のことであり、記憶が曖昧で多少の間違ひがあるかもしれませんが、ご容赦ください。疾患の内容、論文の内容、研究そのものについては、他稿で詳述されていますので参照してください。本稿では、簡単に触れるに留めます。

論文の概要と反響

自己免疫性膵炎は高齢男性に好発し、膵臓の腫大と閉塞性黄疸を呈することが多く、膵臓癌と臨床症状が類似するため、鑑別が重要です。ステロイド治療が奏効し、病理組織像では著明なリンパ球・形質細胞浸潤を認め、自己免疫機序が発症に関与していると考えられています。本症で血清IgG4が90%の高率で上昇し、また、鑑別が必要な膵臓癌ではほとんど上昇をしないこと、IgG4

が本症の診断、膵臓との鑑別に有用であることが明らかになり、また疾患活動性を反映し、経過観察にも有用であることも明らかになり、これらの内容をNEJMに発表しました。また、これらの発見には信州大学中央検査部の技師さん、信州大学第二内科の浜野英明先生が大きな貢献をされました。発表後、大きな反響があり、IgG4は本症の診療に必須の検査項目となりました。

自己免疫性膵炎は、涙腺・唾液腺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症などの多彩な膵外病変を合併し、膵病変ならびにこれら膵外病変組織で、著明なIgG4陽性形質細胞浸潤を認めます(*Lancet*に2002年に発表²)。自己免疫性膵炎とこれら膵外病変にはIgG4が関連する共通の病態が背景に存在することが想定され、これらを包括する全身性疾患、「IgG4関連疾患」の存在が明らかになりました。IgG4関連疾患は現在、世界中で注目され、精力的に研究が進められています。つまり、本論文は自己免疫性膵炎の診断に有用なIgG4という検査手段を明らかにしただけではなく、新しい全身性疾患「IgG4関連疾患」の発見ならびに疾患概念成立に大きく寄与しました。

論文作成で苦労した点

NEJM に投稿するに際しては科学的論文であることが当然ながら求められます。科学的論文執筆に際しての注意点については、澤田昭夫著『論文のレトリック』³を参考にしました。興味のある方は是非ご覧ください。また、科学的論文の書き方については、私の考えを最後に述べたいと思います。

本論文作成で最初に苦労した点は疾患の nomenclature です。本疾患は東京女子医科大学の土岐文武先生が 1992 年に“An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP”として発表されました⁴。1995 年に同大学、吉田憲司先生が臨床所見をまとめて“autoimmune pancreatitis”という疾患概念を提唱され⁵、本疾患に対して大きな貢献をされ、以後この疾患名が広く使用されるようになりました。しかし投稿当時“autoimmune pancreatitis”という名称を使用してよいかどうか、自己免疫という根拠はあるのか、非常に迷いました。自己免疫現象を伴う疾患という意味では Mackay 先生の自己免疫性疾患の定義を満たすかもしれませんが、病的自己抗体や対応抗原など免疫学的な詳細は一切明らかになっていませんので、より厳密な Witebsky 先生の定義に基づけば“autoimmune”という名称は使用できないのではないかと考えました。疾患名は論文でまず着眼される点であり、editor が納得しない名称では門前払いをされる恐れがあります。丁度その頃 *Lancet* に本疾患名を“sclerosing cholangio-pancreatitis”として発表した論文があり⁶、*Lancet* でも採用されたのだから“sclerosing pancreatitis”でよいかと考えました。また、金沢大学の元雄良治先生も“sclerosing pancreatitis”という名称を論文に採用されていました⁷。しかし、よくよく考えれば“sclerosing”と言っても一般の読者には何のこともよく理解できません。従いまして、“sclerosing pancreatitis”という病名を何故採用したかを、どのように記載するかが最初の大きな難問でした。疾患名について思い悩んでいたとき、突如、伊丹十三のエッセイ『女たちよ！』⁸の「目玉焼の正しい食べ方」の項を思い出しました。半熟の目玉焼をどのように食べようとしても、なかなか納得できるよい方法はない、という他愛もない内容ですが、伊丹氏は「ネ、こうやってさ、自身から食

べる人がいるけど、あれはやだねえ。こんなふうには黄身だけ残しちゃってさ、それを大事そうに最後に食べるんでやがんの。ホラ、こんな具合い！」と喋りながら、色々な方法を実演すれば、うまく食べることができるということです。最高の選択については不明であるが、色々な選択肢をすべて呈示して、必ずしもよい選択肢ではないことはよくわかっているが、とりあえず今はこれにしておく、という記載方法です。結局、本疾患について当時提唱されていたすべての名称を羅列し、どの名称がよいか私にはよくわからないが、本論文では一応“sclerosing pancreatitis”と呼称する、としました。それ以後、多くの論文でこの表現が採用されていたのには驚きました。

NEJM の editor

通常の journal は 1 人の editor が担当し、最終的に採否を決めます。NEJM には associate editor, deputy editor, executive editor もしくは editor-in-chief の 3 段階の editor が担当していたように聞いています。まず 1 人の associate editor が評価して査読に値すると判断したら、査読者に回すということでした。査読者は 4 人いましたが 1 人は統計の専門家でした。査読者の質問に答えて訂正した論文を、今度は deputy editor が全く新しい視点で採否を判断します。従って最初の associate editor とは矛盾したコメントもありました。そのコメントにも答えて訂正した論文を別の deputy editor がまた新しい視点で採否を判断します。そのコメントにも答えて訂正した論文を、最終的に editor-in-chief が採否を決定します。つまり revise を繰り返して論文の内容が version up するごとに、editor の地位も version up してより厳しい視点で判断されるシステムとなっています。associate editor は editorial office の常勤ではなく、優秀な臨床医が期間限定でその任につき、臨床的有用性の観点から評価するようなことを聞きました。また手紙でのやり取りだけではなく、電話で質問するから、指定した時間に editorial office に電話をかけてくるようにという指示があり、夜中にビクビクしながら医局から電話したこともあり、掲載の 1 週間前に突然ファックスが送られてきて、figure の線の位置に関する確認があり、とにかく 1 つの論文を採用して掲載するまでに途方もない労力をかけているのだと実感しました。

editor, reviewer からのコメント

当時 NEJM の投稿規定には triple space で論文を作成するように書いてありました。通常は double space で執筆しますが、NEJM では何故そのようなことを要求しているか、editor からの返事を見てその意味がよくわかりました。editor, reviewer からの論文に対するコメントの他に、投稿した論文そのものの行間に editor からのコメントがびっしり書き込まれてあり、要するにこのために triple space で作成するように求められたわけです。行間のコメントは正直判読困難な文字でしたが、よくよく検討した結果、多くは文章に線が引いてあり、その下に clarify と書いてありました。要するにこの文章の意味が不明・曖昧であるからもっと明確に記載するようということです。具体的な質問内容ではないので、これに答えるのは大変な作業でした。英語表現についても丁寧に訂正してありました。苦勞して書いた多くの文章に横線が引いてあり、削除するように求められました。NEJM ではきちんとした統計処理が求められます。当時は統計処理といえば t 検定しか知りませんでしたので、正規分布を示さない集団に対しては non-parametric な統計処理が必用なことを指摘され、専門家に相談してようやく対応できたことを覚えています。投稿するまでに随分と推敲を重ね、ほぼ完璧と思っていたのですが、全く甘い考えで、約 1/3 は無駄な表現であると削除され、本当に徹底的にしごかれた感じです。今から思えば、随分と無謀な挑戦であったかもしれません。

採択後

editor との何回ものやり取りの後ようやく accept の返事を受け取り、2001 年 3 月 8 日号に掲載されることになりました¹。しかし、その返事を受け取ったときは、正直、嬉しいという感じはほとんどなく、8 ヶ月間の熱い苦しい戦いが終わり、やっと解放されるのだ、という安堵感が強かったように思います。その後、南江堂洋書部の担当の方から abstract の日本語訳監修依頼のメールが届いて、初めて嬉しさがこみ上げてきました。多くの方のサポートで何とか最後までたどり着くことができました。素晴らしい経験をさせていただいたと感謝しています。

その後の反響、ならびにキャリア形成への影響

NEJM に論文が掲載され、すぐに金沢大学の澤武紀雄先生、中林肇先生より講演依頼を受け、感激しました。このような縁もあり、今でも金沢大学の川野充弘先生、全陽先生(現神戸大学)とは、研究協力を続けています。膵臓学会、消化器病学会、膵臓病研究財団の指導的立場の先生方からも高い評価をいただき、その後有意義な学会活動の機会をいただいたことを非常に感謝しています。とくに関西医科大学の岡崎和一先生、都立駒込病院の神澤輝実先生、東北大学の下瀬川徹先生とは自己免疫性膵炎の診断基準、ガイドライン作成などとともに携わる機会を与えていただき、病態解明についてもともに研究を進めていくことができました。さらに、前述した如く、自己免疫性膵炎ならびにその膵外病変の解析から、全身性疾患「IgG4 関連疾患」の疾患概念確立に発展し、世界的に注目されています。もちろん信州大学、ならびに関連病院の多くの方々とも協力して、その後の研究とともに押し進めていくことができました。ただ、私自身 2005 年より医学部を離れなければならず、現在の立場となり、研究室もなく、本研究を直接的に推し進めることができなかつたことは、非常に悲しく残念なことでした。

NEJM に掲載される科学的論文を執筆するには

一生懸命研究をして、論文を書いて投稿しても結果はいつも rejection という状況を多くの若い研究者は体験されていると思います。私自身、博士論文以後、研究者として自立しなければならぬと考えていましたが、論文を書いても色々な journal になかなか accept していただかず、どうしたらよいか悩む時期が長く続きました。その間、論文の書き方に関する本を多く買って、読んでみましたが、多くは how to ものであり、全く役に立たず、科学的論文の本質に触れているものはありませんでした。皆が求めているのは、科学的論文作成の有効な、具体的なプロセスを知りたいということです。

あるとき、本屋さんで並んでいる本を眺めていたとき、『論文のレトリック』³が目にとまり、最初の部分を立ち

読みし始めました。外国の研究者から、日本人研究者の書いた論文は結局何を言おうとしているのかわからないと指摘され、結局、多くの日本人研究者の論文は、論文として本質的に備えていなければならない特徴を備えていない、ということが述べられていました。「論文とは大論文であれ小論文であれ、一定の明確な問を呈示してそれに答えるもの」という部分を読んだとき、正に頭を棍棒で殴られ、目から鱗が何枚も飛び出してしまった、感じを受けました。興味のある方は是非読んでいただければと思います。大論文でも、小論文でも、科学的論文の基本構造は“Question and Answer”ということです。私は澤田昭夫先生がどのような研究者か全く知りませんが、この本の内容を完璧に理解したわけではありませんが、論文を書くうえでの非常に大きな手がかりを得たと感じました。こんなこと、当たり前のことではないかと思われるかもしれませんが、冷静に多くの論文をチェックしてみると、このような基本構造を備えていないため結局何を言いたいかわからない、という論文が如何に多いかということに気づきます。非常に本質的で大事なことは simple なのだ、と思います。素晴らしい科学的論文は、魅力的な question を呈示して、それに対して明確な answer を示したものだと思います。そのような論文を書くことができれば、NEJM に掲載されると思います。ただ、科学的論文の基本構造を整えることは必要条件であって、十分条件ではありません。昨年、問題となった小保方事件では、捏造した論文でも、形が整っていて、有力者の後押しがあれば *Nature* にも掲載されるというショッキングな内容でした。研究者には高い倫理観が必要なことは当然なことです。

それでは、科学的論文の基本構造である“Question and Answer”に基づき、科学的論文をどのようなプロセスで作成していけばよいのか。以下は、私が若い研究者に対して話している内容です。Introduction の最後に必ず、question を呈示して、Discussion の最後に Conclusions の形で、answer を呈示するようにします。Introduction では何故そのような question を呈示するようになったか、その経緯を説明します。それには従来の考え方、従来の考え方では説明できない事象、それを解決するために新たな考え方を question の形で呈示する、という流れで記載すればよいと思います。Methods は question を解決するための有効な方法を採用し、Results は answer を導き出すものでなければいけないと思います。

問題解決するための Methods として重さを量ったり、長さを測ったり、数えたりすることで十分であれば、それ以上のものは必要ないと思います。高価な機器や高度な技術を使用した論文が high level な論文であるという昨今の風潮はおかしいと思いますし、資金力のある施設でしか high level な論文が作成できないことになり、そのようなことは絶対にありません。日本の科学研究費が特定の少数の大学や有名施設に重点配分されることになってきていますが、このような施設でなくても NEJM に掲載されるような originality の高い科学的論文を書くことは可能だと思います。地方大学も含め、研究活動を積極的に行うことができる裾野を広めることこそが、非常に重要なことではないかと思います。この稿を読んでいる読者のなかには、地方大学や一般病院で診療しながら、研究活動、論文執筆をされている若い先生も多いと思われます。十分な研究指導も受けられず、業績の正当な評価をしてくださる上司に恵まれないこともあるかと思いますが、何とか日常診療のなかから素晴らしい question を見出すようにして、科学的論文を作成し、NEJM に投稿していただければと思います。

REFERENCES

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
2. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002;359:1403-4.
3. 澤田 昭夫：論文のレトリック，講談社，東京，1983.
4. Toki F, Kozu T, Oi I, et al. An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP — a report of four cases. *Endoscopy* 1992;24:640.
5. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-8.
6. Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999;354:43-4.
7. Motoo Y, Minamoto T, Watanabe H, Sakai J, Okai T, Sawabu N. Sclerosing pancreatitis showing rapidly progressive changes with recurrent mass formation. *Int J Pancreatol* 1997;21:85-90.
8. 伊丹十三：女たちよ！，文藝春秋，東京，1968.

HIGH SERUM IgG4 CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH SCLEROSING PANCREATITIS

HIDEAKI HAMANO, M.D., SHIGEYUKI KAWA, M.D., AKIRA HORIUCHI, M.D., HIROSHI UNNO, M.D., NAOYUKI FURUYA, M.D., TAJI AKAMATSU, M.D., MANA FUKUSHIMA, M.D., TOSHIO NIKAIDO, PH.D., KOHZO NAKAYAMA, PH.D., NOBUTERU USUDA, M.D., AND KENDO KIYOSAWA, M.D.

ABSTRACT

Background Sclerosing pancreatitis is a unique form of pancreatitis that is characterized by irregular narrowing of the main pancreatic duct, lymphoplasmacytic inflammation of the pancreas, and hypergammaglobulinemia and that responds to glucocorticoid treatment. Preliminary studies suggested that serum IgG4 concentrations are elevated in this disease but not in other diseases of the pancreas or biliary tract.

Methods We measured serum IgG4 concentrations using single radial immunodiffusion and an enzyme-linked immunosorbent assay in 20 patients with sclerosing pancreatitis, 20 age- and sex-matched normal subjects, and 154 patients with pancreatic cancer, ordinary chronic pancreatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, or Sjögren's syndrome. Serum concentrations of immune complexes and the IgG4 subclass of immune complexes were determined by means of an enzyme-linked immunosorbent assay with monoclonal rheumatoid factor.

Results The median serum IgG4 concentration in the patients with sclerosing pancreatitis was 663 mg per deciliter (5th and 95th percentiles, 136 and 1150), as compared with 51 mg per deciliter (5th and 95th percentiles, 15 and 128) in normal subjects ($P < 0.001$). The serum IgG4 concentrations in the other groups of patients were similar to those in the normal subjects. In patients with sclerosing pancreatitis, serum concentrations of immune complexes and the IgG4 subclass of immune complexes were significantly higher before glucocorticoid therapy than after four weeks of such therapy. Glucocorticoid therapy induced clinical remissions and significantly decreased serum concentrations of IgG4, immune complexes, and the IgG4 subclass of immune complexes.

Conclusions Patients with sclerosing pancreatitis have high serum IgG4 concentrations, providing a useful means of distinguishing this disorder from other diseases of the pancreas or biliary tract. (N Engl J Med 2001;344:732-8.)

Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society.

IN developed countries, most patients with chronic pancreatitis have a long history of alcohol abuse. Alcohol-induced chronic pancreatitis is characterized by recurrent attacks of abdominal pain, irregular dilatation of the pancreatic duct with stone formation, atrophy of the pancreatic parenchyma, and pancreatic exocrine and endocrine insufficiency. A unique form of chronic pancreatitis characterized by infrequent attacks of abdominal pain,

irregular narrowing of the pancreatic duct, and swelling of the pancreatic parenchyma has been described. It has been referred to as sclerosing pancreatitis,¹ primary inflammatory pancreatitis,^{2,3} lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis,⁴ autoimmune pancreatitis,⁵⁻⁸ chronic pancreatitis with diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct,⁹ and sclerosing pancreaticocholangitis.¹⁰ Sclerosing pancreatitis, the term used in this article, is associated with lymphoplasmacytic inflammation of the pancreas and hypergammaglobulinemia and responds to glucocorticoid treatment. It can be mistaken for pancreatic cancer on endoscopic retrograde cholangiopancreatography or other imaging studies.^{1,4,5,7,9,10} The clinicopathologic features of sclerosing pancreatitis mimic those of pancreatitis associated with Sjögren's syndrome, primary biliary cirrhosis, and primary sclerosing cholangitis.¹¹⁻¹⁵

We previously found that the serum of some patients with sclerosing pancreatitis had a polyclonal band in the rapidly migrating fraction of gamma globulins. Immunoprecipitation assays confirmed that this band was caused by a high serum concentration of the IgG4 fraction of gamma globulins. IgG4 is the rarest of the IgG subclasses and accounts for only 3 to 6 percent of total IgG in the serum of normal subjects. It is unique among the IgG subclasses in its inability to bind C1q complement and, therefore, activate the classic pathway of complement¹⁶ and in its low affinity for target antigen. Because high serum IgG4 concentrations are found in only a limited number of conditions, such as atopic dermatitis,¹⁷ some parasitic diseases,¹⁸ and pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus,¹⁹ we sought to determine whether serum IgG4 concentrations are high in patients with sclerosing pancreatitis but not in patients with other diseases of the pancreas or biliary tract.

METHODS

Study Subjects

Between September 1994 and February 1999, we obtained serum samples from 20 patients with sclerosing pancreatitis, 15 men and 5 women, who were 38 to 73 years of age (mean [±SD] age, 61 ± 11). We also obtained serum samples from 20 age- and sex-matched

From the Second Department of Internal Medicine (H.H., S.K., A.H., H.U., N.E., T.A., K.K.) and the Departments of Laboratory Medicine (M.F.), Obstetrics and Gynecology (T.N.), Organ Generation (T.N.), and Anatomy (K.N.), Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan; and the Department of Anatomy, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan (N.U.). Address reprint requests to Dr. Kawa at the Second Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan, or at skawap@hsp.md.shinshu-u.ac.jp.

NEJM History 1



創刊者 Dr. John Collins Warren

1811年、米国 Massachusetts Medical College (ハーバード大学医学部)の医師であり解剖学者であった Dr. John Collins Warren は、同僚の Dr. James Jackson らとともに、米国北東部ニューイングランドで初となる医学雑誌の創刊に着手した。

2001年9月13日号 (Vol. 345, No. 11)

“*Helicobacter pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer”

「ピロリ菌感染と胃癌の発症」

掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.17)

●**背景** 数多くの研究において、*Helicobacter pylori* 感染と胃癌の発症との関連については確認されているが、詳細については不明な点も多く残っている。

●**方法** 組み入れ時に、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、胃過形成性ポリープまたは非潰瘍性消化不良 (nonulcer dyspepsia ; NUD) と診断された日本人患者 1,526 例を前向きに検討した；1,246 例が *H. pylori* に感染し、280 例は感染していなかった。平均追跡調査期間は 7.8 年間であった (範囲, 1.0~10.6 年間)。これらの患者には、組み入れ時とその後、1~3 年ごとに生検を伴った内視鏡検査が施行された。*H. pylori* 感染の判定は、組織学的検査、血清学的検査および迅速ウレアーゼ試験によって評価され、いずれかの一つでも陽性の場合に *H. pylori* 陽性と判定された。

●**結果** 感染患者の 36 例 (2.9%) に胃癌が発生したが、非感染患者には 1 例も発生しなかった。発見胃癌の組織型は分化型胃癌が 23 例で、未分化型胃癌が 13 例であった。*H. pylori* 感染患者のなかでも、高度の胃粘膜萎縮、体部優勢の胃炎および腸上皮化生を有する患者で、胃癌のリスクが有意に高かった。なお、NUD 445 例のうちの 21 例 (4.7%)、胃潰瘍 297 例の 10 例 (3.4%)、胃過形成性ポリープ 229 例の 5 例 (2.2%) に胃癌が発見されたが十二指腸潰瘍 275 例の患者には胃癌の発症は皆無であった。

●**結論** 胃癌は、*H. pylori* 感染者に発生するが、非感染者には発生しない。感染者のなかでは、高度の胃粘膜萎縮、体部優勢の胃炎および腸上皮化生の組織学的所見が認められた患者で胃癌のリスクが上昇している。NUD、胃潰瘍、あるいは胃過形成性ポリープを有する *H. pylori* 感染者は胃癌のリスクが高くなっているが、十二指腸潰瘍の *H. pylori* 感染者ではリスクは高くない。

N Engl J Med 2001;345:784-9. Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society.

はじめに

2005 年に生理学・医学部門のノーベル賞を受賞したオーストラリアの Marshall 博士および Warren 博士により 1983 年に発見されたピロリ菌は、筆者ら消化器内科医にとっては衝撃的な細菌であり、消化性潰瘍や胃癌の概念に大きな変化をもたらしています。1991 年に報告された米国の論文^{1,2}をはじめとして多くの疫学的検討からピロリ菌感染と胃癌との間に深い関連が存在することが判明して、1994 年に世界保健機構 (WHO) は、肺癌におけるタバコの危険性や、C 型肝炎ウイルスと肝臓癌の関連と同じように「ピロリ菌はヒトの胃癌に対する第一級の発癌因子である」という声明を出しました。しかし、ピロリ菌感染の胃癌発症に対する相対危険度を示すオッズ比は、研究対象や感染診断方法の違いのために、報告者間でバラバラであり一定の見解がなかったのです。また、ピロリ菌感染者の中でもどのようなヒトで胃癌発症のリスクが高いのかを明確にした研究もありませんでした。筆者らは、2001 年 9 月 13 日号の *The New*

England Journal of Medicine (NEJM) に掲載された「ピロリ菌感染と胃癌の発症」³において、それまでに不明であったいくつかの点を明らかにすることができました。地方における臨床最前線の呉共済病院で行われた本研究について、研究開始のきっかけや論文投稿から受理されるまでの経緯、さらに若手医師に役立つようなエピソードについて紹介いたします。

本研究の背景と研究開始のきっかけ

筆者は 1979 年に広島大学を卒業した後、米国における 2 年間の留学期間を除いて大学病院や医局の関連病院において一般臨床業務に従事しました。入局した広島大学第一内科において消化器内視鏡像や胃酸分泌、ガストリン、ソマトスタチンおよび血清ペプシノゲンなどの検討から、上部消化管疾患とくに胃癌や胃・十二指腸潰瘍が発症する背景胃粘膜の形態と機能について学び、米国留学後の 1989 年 4 月に赴任した呉共済病院においてピロリ菌に関する臨床的な検討を始めました。なお、留学中の 2 年間はカエル・ラットやモルモットなどの小動物

を相手にした基礎研究に没頭する毎日でした。帰国後、当時、注目され始めていたピロリ菌感染と上部消化管疾患との関連についての臨床的検討を大学の医局から指示されました。内視鏡検査施行時に生検組織の採取を行い、胃粘膜に対するピロリ菌感染の影響について検証していきました。ピロリ菌と上部消化管疾患との関連について最初は疑心暗鬼であったのですが、想像していなかったピロリ菌の役割が次々と明らかになり、本研究³や後述するもう一つの研究である「早期胃癌内視鏡的切除後の異時性胃癌に対する除菌の影響」⁴へと発展していきました。

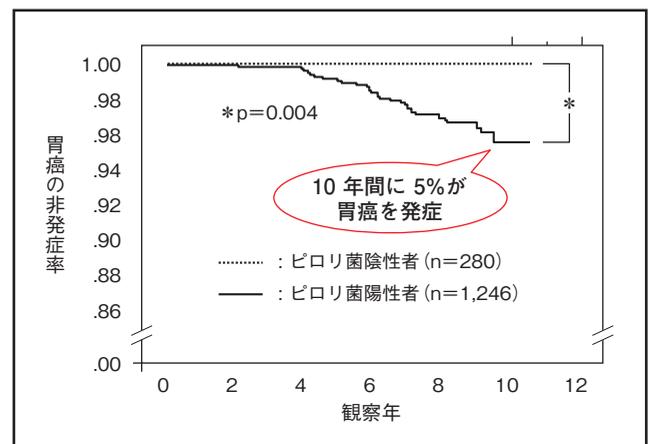
「ピロリ菌感染と胃癌の発症」研究のきっかけは、「侵襲の少ない内視鏡的切除の可能な早期胃癌をできるだけ多く発見したい！」という消化器内視鏡医である私や同僚の向井俊一医師の素朴な願望からでした。早期胃癌を発見するためにはバリウム検査より内視鏡検査がベターであると考え、1989年から胃癌の早期発見を目的として定期的な内視鏡検査を受けることに同意された患者さんのデータベースを作成することにしました。一方、ピロリ菌感染と上部消化管疾患との関連について検討を始めたところ、ピロリ菌感染の診断法である迅速ウレアーゼ試験や鏡検査のみならず血清抗体法の結果が一致しないケースにしばしば遭遇したのです。その後の検討で、いずれの検査法にも「偽陰性」が存在することが判明しました。この「偽陰性」の原因を検討する過程において、ピロリ菌の感染が長く続き老化した胃粘膜(高度の萎縮性胃炎)では、ピロリ菌の菌量低下と組織学的活動性胃炎の消退が特徴的であり、胃の一部(胃体上部大弯)にのみピロリ菌が生息することも判明しました。そこで、ピロリ菌感染の判定において「偽陰性」を防ぐために、3種類の検査法を用いて厳密な判定法を採用しました。すなわち、3種のうち一つでも陽性の場合には「陽性群」、すべて陰性の場合にのみ「陰性群」と分類し、その後、定期的に内視鏡検査を行うことにしました。後述しますが、この厳しい判定方法が非常に重要であることが後日判明しました。本論文に対する Editorial⁵では「この論文は、ピロリ菌と胃癌との関連に関する論争に終止符を打った臨床研究であり、同時に感染の診断方法が重要であることを示した研究でもある」と記述されています。

投稿時の状況と投稿後の経過について

1989年より開始された研究であったのですが、10年

後の1998年に6年以上経過観察できた1,166症例を集計した結果、ピロリ菌陽性者のみに胃癌が発症していました。この結果を1999年と2000年に米国消化器病学会で報告し、その後NEJMへ投稿しました。「対象の設定と統計学的処理に大きな問題がある」というレフリーからの指摘により、対象をエントリーした全例である1,526例に変更し統計学的処理を改善しました。その結果、平均8年間の経過観察中にピロリ菌陰性者280例からの胃癌の発症は皆無であったのに対して、陽性者1,246例のうち36例に胃癌が発症していました。レフリーにより示唆されたKaplan-Meier解析を行ったところ、ピロリ菌の感染者では10年間に5%に胃癌が発症する計算となり(図1)、検討を始めてから12年後の2001年に掲載される運びとなりました。なお、厳密な感染判定方法を用いた最近の報告⁶でも、胃癌の99%以上が過去ないしは現在のピロリ菌感染が関与しており、未感染胃粘膜に発症した胃癌は1%未満であることが明らかになっています。ここでは、投稿から掲載されるまでの詳細な経緯について紹介します。

図1. Kaplan-Meier解析で示されたピロリ菌感染と胃癌の発症
胃癌の発症は感染者のみ、非感染者には稀。



論文投稿からNEJMに受理されるまで

最初に「ピロリ菌感染と胃癌の発症」研究の結果をNEJMに投稿したのは2000年の7月でした。英文に関しては友人であったオランダ人医師のSchlemper先生に依頼し、論文の内容に関しては、われわれの学会発表を高く評価してくれた英国のA.T.R. Axon教授とドイツのM. Stolte教授に相談しました。論文を見てくれたAxon教授からNEJMへの投稿を薦められました(当時、私は消化器専門誌である*Gastroenterology*が世界最高の

雑誌と思っており、NEJM が最高峰の臨床雑誌とは知りませんでした。投稿して2週間後に editorial office から「レフリーへ回す」との FAX を受け取り、9月に3名のレフリーからのレビューと editorial office のコメントが届きました。

問題点として以下の項目が指摘されていました。

- 1) 最初にエントリーした対象全員に関して、臨床経過を含めたすべての情報を明らかにすること。
- 2) ドロップアウトとしていた除菌症例も対象を含めて、その除菌後の経過と予後を示すこと。
- 3) 統計学的処理において Kaplan–Meier 解析法と log-rank 検定さらに Cox の比例ハザード分析を用いること(当時、筆者はこれらの統計学的解析法の名称さえ知りませんでした！)。
- 4) 米国ではピロリ菌陽性の消化性潰瘍に対して除菌治療をせずに経過観察することは倫理的に許されない。したがって、日本の事情を説明すること(米国消化器病学会に発表する際にも同じ内容の倫理的課題に関する問い合わせがありました)。
- 5) 「内視鏡的な萎縮度の判定」は欧米では全く知られていない判定法であるために、組織学的な萎縮度を併記すること(胃粘膜萎縮の評価に関して、日本では内視鏡的分類があったのですが、欧米における胃粘膜萎縮度の評価は組織学的所見のみでした)。
- 6) すべての対象患者から文書での同意を得ていることを論文中に明記すること。

以上の問題点、とくに当初は口頭同意ですませていた患者からの同意文書の再取得などに苦労した末、revised version を editorial office に返送したのは半年後の2001年3月でした。そして deputy editor から5月2日に返事が来たのですが、驚いたことに3月に送った英語がすべて添削されて戻ってきたのです。「このように書き換えることを推奨する」とのことであったので、すぐに書き換えて送り返しました。最初に作成した私の英文はほぼ消滅していました。後になって知ったのですが、NEJM は non-English speaker の英文についてはほぼ全面的に修正していたそうです。そして、6月に遂に accept の返事が来ました。以上、NEJM へ投稿して受理されるまでの経過について紹介しましたが、若手医師が投稿する際の一助になれば非常に幸いです。

データ解析の重要性とエピソード

次に本論文で経験したデータ解析方法の重要性について紹介します。最初に投稿した際の研究対象と胃癌発症の結果は「6年以上経過観察できた1,166症例を対象として検討した結果、ピロリ菌陽性者31例のみに胃癌の発症を認めた(表1)」でした。レフリーの指示に従って、エントリーしたすべての患者1,526例を対象として統計学的処理を改善した結果、図1に示すように、Kaplan–Meier 解析により平均8年間の経過観察期間中にピロリ菌陰性者280例からの胃癌の発症は皆無であったのに対して、感染者では10年間で5%に胃癌が発症するという結果を得たのです。さらに、Cox の比例ハザードを用いることにより胃粘膜萎縮の程度や胃炎の胃内分布と胃癌の発症リスクとの関連を数字(オッズ比)で示すことができたのです(表2)。最初に投稿した際の表1と最終的に掲載された時点の図1および表2の違いを見ると一目瞭然ですが、最初に筆者らが作成した論文と掲載された論文は全く別の論文のようでした。

表1. 最初の投稿時に用いた表
ピロリ菌感染と胃癌の発症。

Total Subjects	1,166 cases (1990/4–1993/3)	
<i>H. pylori</i> infection	positive (n=920)	negative (n=246)
gastric cancer	31 (3.4%)*	0 (0%)
* : p<0.05 Vs -negative		

本研究は単施設におけるコホート研究であり、randomized controlled trial (RCT) などと比較するとレベルの高い研究デザインではなかったのですが、内視鏡検査を行った対象症例数の多さとピロリ菌感染者からのみ胃癌が発症したというインパクトの大きさをゆえに運良く NEJM に受理されたものと推測されました。振り返ると、データベースを作成することの重要性・外国研究者との交流や生物統計に関する知識が大切であることが痛感できた次第です。

表 2. Cox 比例ハザードを用いた結果から胃癌リスクが数値化できました

	症例数	胃癌症例数 (%)	R.R. (95% C.I.)	分化型	未分化型
ピロリ菌非感染者	280	0 (0)		0	0
ピロリ菌陽性者	1,246	36 (2.9)		23	13
腸上皮化生					
陰性	782	6 (0.6)	1.0	1	5
陽性	464	30 (5.6)	6.4 (2.6-16.1)	22	8
萎縮の程度					
なし - 軽度	381	3 (0.8)	1.0	0	3
中等度	657	18 (2.7)	2.5 (0.7-8.8)	9	9
高度	208	15 (7.2)	6.4 (1.4-30.3)	14	1
活動性胃炎の胃内分布パターン					
前庭部優勢胃炎	699	2 (0.3)	1.0	0	2
pangastritis	337	14 (4.2)	16.4 (3.3-83.3)	4	10
胃体部優勢胃炎	210	20 (9.5)	23.3 (4.4-125)	19	1

研究デザインにより reject された 世界初の臨床研究

ここで、本研究を投稿する前に筆者らが経験した「研究デザインが問題となった臨床研究」を紹介しましょう。早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除(EMR)後のピロリ除菌治療により異時性胃癌の発症を抑制できる可能性を世界で初めて示した研究論文にまつわるエピソードです。1991年に開始した臨床研究ですが、EMR後のピロリ菌陽性症例を対象とした研究でした。解析対象となった132例のうち65例には除菌治療が施行され、残りの67例は無治療で平均24ヵ月間経過を観察したところ、最初に切除した胃癌とは異なる部位に発症した異時性胃癌が除菌治療群では皆無であったのに対して無治療群では6例(約10%)に発見されていました。この結果、除菌治療により胃癌が予防できる可能性が示唆されたのです。1996年5月に米国消化器病学会で報告した当時は、ピロリ除菌に関する臨床的な検討は消化性潰瘍の再発抑制を中心としたものが主であり、胃癌の発症をエンドポイントとしたものは皆無でした。学会抄録を査読したMarshall博士が「研究の詳細を知りたい」と言って、わざわざ広島の私に会いに来てくれるほど大きな反響があった研究結果でした。

当時、国立がんセンター総長の杉村隆先生が主宰されていた日米がんセミナーで発表するチャンスをいただき、その際に米国の著名な胃癌研究者に高く評価しても

らいました。その中でも胃癌の世界的権威であるPelayo Correa教授に相談したところ「*Lancet*に投稿するのが良い」とのご意見をいただきました。1996年の7月、投稿して2週間後、最初の回答はすぐに受理するような内容であったのですが、3名のレフリーからの唯一の指摘は「ランダム化の方法はどのように行ったのか?」でした。筆者は「ランダム化の方法」の意味が理解できなかったため統計の専門家に教えてもらい、ランダム化の意味が理解できた次第です。筆者らが行った実際、すなわち「各患者さんの希望や担当医の考えで治療法を選択した」と返答した結果、「適切なランダム化になっていない」という理由でrejectとなりました。最終的には、この研究を高く評価してくれたCorrea先生が「そもそも、このような世界で初めての臨床研究に対してRCTを求める*Lancet*がおかしい!」として、彼がeditor-in-chiefであった*Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*への掲載をサポートしてくれました⁴。

研究結果の重要性と対象の割り付けを英語で上手に説明できれば、そして統計学的手法の意味に精通していれば*Lancet*に掲載できていたかもしれません。しかし、この研究の学会発表や論文報告までの経過中に経験した欧米の研究者との交流やレフリーとのやり取りは、その後の臨床研究の企画や実践、さらには論文を批判的に吟味する際に大いに役立っています。このような経験は、若手医師に是非経験してもらいたいものです。この「早期胃癌内視鏡的切除後の異時性胃癌に対する除菌の影響」

については、その後、筆者らも加わった JAPAN GAST Study Group が多施設共同の RCT を行った結果、異時性胃癌の発症はピロリ菌の除菌により約 30%に抑制される結果を得て、最初の論文が reject されて 12 年後の 2008 年に *Lancet* に掲載されました⁷。研究デザインや生物統計の重要性が示された実例と思われたエピソードです。

掲載後の反響について

2001 年 9 月 13 日号の NEJM に掲載される予定となり、8 月の下旬には米国の多数のメディアから取材の連絡がありました。ところが、掲載の 2 日前である 9 月 11 日に衝撃的な大事件が勃発したのです。ニューヨーク・世界貿易センタービルなどに対する航空機を用いた同時多発テロ事件でした。筆者もテレビで見て驚いた大事件であり、世界中がこのニュースに注視しました。この大事件の中、筆者らの論文内容が紹介されたのは *New York Times* のみでありました。当然、日本でも同時多発テロの事件に注目が集まり、筆者らの研究成果を取り上げるメディアはありませんでした。その後の反響としては、日本の肝臓グループから「NEJM に先を越された！」などの反響が寄せられたことを覚えています。世界中の研究者から「素晴らしい研究をやったね、おめでとう！」というメールが寄せられ、返事を出すのに大変苦労したことを覚えています。

振り返ってみると

データベース作成とデータ項目設定の重要性——反省を含めて

臨床研究を開始して論文の掲載までには、研究の企画と立案・実際の研究遂行・データの解析・学会発表や論文報告などさまざまなステップが考えられます。実際に行われた筆者らの研究を振り返って、今後役に立つことを検証したいと思います。

NEJM に掲載された「ピロリ菌感染と胃癌の発症」に関しては、研究の企画などと言えるものはなく「早期胃癌を多く見つけたい！」という単純な動機で始まったものですが、ピロリ菌の影響を観察するために内視鏡所見と胃粘膜の生検組織を評価した結果のデータベースを作成したことが幸運でした。一方、「早期胃癌内視鏡的切除後の異時性胃癌に対する除菌の影響」のきっかけは、当時、除菌治療の適応疾患とされていた胃潰瘍患者に対

して除菌治療を行った際の除菌前後の変化に着目したことでした。ピロリ菌の感染による粘液に覆われた汚い胃粘膜が除菌後に別人のようにきれいになったことからヒントを得ました。早期胃癌 EMR の適応となる患者の胃粘膜は汚い粘液に覆われていることが多く、内視鏡で観察しづらかったのです。「(胃潰瘍のケースのように)除菌により、EMR 適応患者の胃がきれいになれば、EMR 後の内視鏡観察が容易になり、小さな癌も見落とさずに早く発見できるかもしれない！」と考え、EMR 後に除菌治療を開始しました。「ランダム化」ではありませんでした。しかし、EMR を行った症例についてもデータベースを作成していたので、後日、世界的に注目される結果を得ることができました。

両方の研究ともにデータベースの作成を行っていなければ、後日、研究のレジストリとして使用できず、画期的な研究結果を得ることはできなかったのです。大きな反省点としては、対象の患者背景についての調査項目が年齢や性別のみであったことです。家族歴や食習慣および環境因子などの詳細な患者背景因子がデータベースに含まれていればさらに多くの知見が判明していたかもしれなかったと後悔しています。解析段階で初めて、データベース作成に関しての調査・登録項目の重要性が痛感された次第です。

研究支援体制の重要性

実際の研究遂行に関する苦勞も紹介しましょう。日常診療や日々の内視鏡検査において多忙な中、サポートしてくれた看護師さんの協力には大変感謝しています。内視鏡検査の前処置から血管確保、生検採取の補助など一連の作業が迅速に行われるチームの中心的存在としての看護師さんが大きな力を発揮してくれました。一方、データベースの作成すなわち内視鏡症例のデータをコンピュータに打ち込む作業は診療終了後の深夜や休日に行ったのですが、この作業はさすがに疲れるものでした。最近では、メディカル・スタッフなど臨床研究支援部門との研究チームの構築が必要であると痛感していますが、診療に多忙を極める第一線の病院において research coordinator などの臨床研究支援部門を設置している施設はまだまだ少ないのが実情だと思います。日本の臨床研究が本当に活性化するための大きな課題と思われます。

さいごに

振り返ってみると、患者さんの日常的観察からの思いつきがきっかけとなり、データベースを作成したことが発端でした。統計学に全く無知であったにもかかわらず、論文投稿の過程で研究デザインや臨床統計について学ぶことができました。このような経過は、一般の病院に従事する消化器内科の医師でも、幸運に恵まれれば一流誌に報告できることを実証したものと言えます。

さいごに、若手医師や学生さんに対するメッセージを送りたいと思います。日本において課題となって久しい臨床研究の活性化には、多忙な診療現場の臨床医が臨床研究を楽しく行う方法が必要です。患者さんを診療する際に「Why?」「なぜ?」と疑問を持つ習慣・好奇心を持つことがたいせつです。その疑問を解決する方法を探ることが臨床研究の始まりです。多忙な診療に疲れていても、「Why?」を解決したいという好奇心を満たすことができれば、「楽しい臨床研究」を行うことも可能となるでしょう。そして、診療現場におけるこの純粋な疑問に対する解答を導き出す過程が「優れた画期的な臨床研究」になりうるものと思っています。実際の医療現場において、ひとりで臨床研究を行うのは難しいので、チーム医療と同様に支え合う臨床研究チームを作ることがたいせつです。筆者らの経験ではメディカル・スタッフはもとより生物統計専門家や臨床疫学者と仲良くしてチームの輪を拡げ、チームを構成する仲間は職種を越えて互いに尊敬しあうことが重要であることは言うまでもありません。

日本でもさまざまな医療分野で大規模データベースの構築が進んできています。筆者らの消化器内視鏡学会でも全国の内視鏡検査をまとめる目的で大規模な内視鏡データベースの作成に取りかかっています。このようなデータベースを研究レジストリとして用いた日本発の大規模臨床研究の結果が NEJM に次々と掲載される日も遠くないものと信じています。

REFERENCES

1. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
2. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1132-6.
3. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of a gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.

4. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:639-42.
5. Fox JG, Wang TC. *Helicobacter pylori* — not a good bug after all. *N Engl J Med* 2001;345:829-32.
6. Matsuo T, Ito M, Takata S, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 2011;16:415-9.
7. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-7.

HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND THE DEVELOPMENT OF GASTRIC CANCER

NAOMI UEMURA, M.D., SHIRO OKAMOTO, M.D., SOICHIRO YAMAMOTO, M.D., NOBUTOSHI MATSUMURA, M.D., SHUJI YAMAGUCHI, M.D., MICHIO YAMAKIDO, M.D., KIYOMI TANIYAMA, M.D., NAOMI SASAKI, M.D., AND RONALD J. SCHLEMPER, M.D.

ABSTRACT

Background Although many studies have found an association between *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer, many aspects of this relation remain uncertain.

Methods We prospectively studied 1526 Japanese patients who had duodenal ulcers, gastric ulcers, gastric hyperplasia, or nonulcer dyspepsia at the time of enrollment; 1246 had *H. pylori* infection and 280 did not. The mean follow-up was 7.8 years (range, 1.0 to 10.6). Patients underwent endoscopy with biopsy at enrollment and then between one and three years after enrollment. *H. pylori* infection was assessed by histologic examination, serologic testing, and rapid urease tests and was defined by a positive result on any of these tests.

Results Gastric cancers developed in 36 (2.9 percent) of the infected and none of the uninfected patients. There were 23 intestinal-type and 13 diffuse-type cancers. Among the patients with *H. pylori* infection, those with severe gastric atrophy, corpus-predominant gastritis, and intestinal metaplasia were at significantly higher risk for gastric cancer. We detected gastric cancers in 21 (4.7 percent) of the 445 patients with nonulcer dyspepsia, 10 (3.4 percent) of the 297 with gastric ulcers, 5 (2.2 percent) of the 229 with gastric hyperplastic polyps, and none of the 275 with duodenal ulcers.

Conclusions Gastric cancer develops in persons infected with *H. pylori* but not in uninfected persons. Those with histologic findings of severe gastric atrophy, corpus-predominant gastritis, or intestinal metaplasia are at increased risk. Persons with *H. pylori* infection and nonulcer dyspepsia, gastric ulcers, or gastric hyperplastic polyps are also at risk, but those with duodenal ulcers are not. (N Engl J Med 2001; 345:784-9.)

Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society.

SINCE the discovery of *Helicobacter pylori* in 1983,¹ the diagnosis and treatment of upper gastrointestinal disease have changed greatly. A higher risk of the development of gastric cancer has been reported in subjects with positive serologic tests for *H. pylori*.²⁻⁴ The World Health Organization and International Agency for Research on Cancer consensus group⁵ stated in 1994 that there was sufficient epidemiologic and histologic^{6,7} evidence to classify *H. pylori* as a definite carcinogen. Most but not all recent studies^{8,9} have found *H. pylori* to be associated with gastric cancer. The rates of infection in

patients with gastric cancer vary greatly among studies. These variations may be attributable to differences in the methods of detecting *H. pylori* or in the patient groups. Most prospective studies^{8,9} have used control groups “nested” within cohorts of study patients from whom blood samples were taken years before the onset of clinical gastric cancer. Various diagnostic tests for *H. pylori*^{10,11} may have false negative results, and the use of multiple tests may help to provide a more accurate diagnosis of *H. pylori* infection.¹² In Japan, where the incidence of gastric cancer is high, endoscopy is performed frequently for the early detection of gastric cancer, even as part of the examination of patients without symptoms of the disease. As a result, early-stage cancers are often discovered by endoscopy.

We conducted a prospective, long-term study of a large group of patients who were assessed for *H. pylori* infection by endoscopy and biopsy, followed by histologic examination, a rapid urease test, and serologic testing, to determine the relation between *H. pylori* infection and the development of gastric cancer.

METHODS

Patients

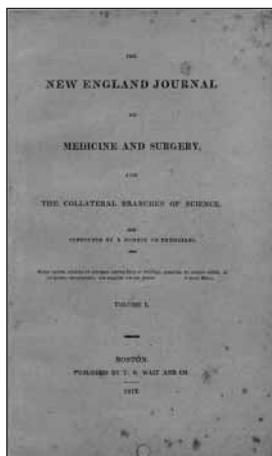
Between April 1990 and March 1993, we enrolled 1603 consecutive patients with active duodenal ulcers, active gastric ulcers, gastric hyperplastic polyps, or nonulcer dyspepsia. They were assessed for *H. pylori* infection and underwent endoscopic follow-up for the early detection of gastric cancer. We had previously excluded patients with severe underlying disease, including gastric cancer and adenoma, those who had undergone gastric resection, and those taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. We then excluded 77 patients who declined a second endoscopic examination. The remaining 1526 patients (869 men and 657 women; mean age, 52 years; range, 20 to 76) were studied. Endoscopy with biopsy was performed in all patients at enrollment and between one and three years after enrollment. Follow-up data were censored because of deaths from other causes and the use of antibiotic treatment for the eradication of *H. pylori*. The mean duration of follow-up was 7.8 years (range, 1.0 to 10.6). All patients gave written informed consent. The study protocol was approved by the ethics committees of Kure Kyosai Hospital and was reviewed annually.

Endoscopy and Histologic Examination

All endoscopic examinations were performed with only local anesthesia (lidocaine). An Olympus videoscope (model GIF-230, Olympus, Tokyo, Japan) was used. Four biopsy specimens were tak-

From the Departments of Gastroenterology (N.U., S.O., S.Y., N.M., S.Y., M.Y.) and Clinical Pathology (K.T., N.S.), Kure Kyosai Hospital, Kure City; and the Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka (R.J.S.) — both in Japan. Address reprint requests to Dr. Uemura at the Department of Gastroenterology, Kure Kyosai Hospital, 2-3-28 Nishi-chuo, Kure City, Japan, or at n-uemura@mua.biglobe.ne.jp.

NEJM History 2



The New England Journal of Medicine and Surgery, and the Collateral Branches of Medical Science 創刊号

1812年1月, Dr. John Collins Warren
によりボストンでついに第1号が発
行された。

“Irinotecan plus Cisplatin Compared with Etoposide plus Cisplatin for Extensive Small-Cell Lung Cancer”
「進展型小細胞肺癌に対するイリノテカン+シスプラチン療法とエトポシド+シスプラチン療法の比較」**掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.23)**

- 背景** 塩酸イリノテカンはI型トポイソメラーゼ阻害剤であり、小細胞肺癌に有効である。進展型小細胞肺癌患者にイリノテカン+シスプラチンを投与した第2相試験では、高い奏効率と有望な生存期間中央値が得られた。
- 方法** 多施設共同研究により無作為化第3相試験を行い、進展型(転移性)小細胞肺癌患者に対するイリノテカン+シスプラチン療法とエトポシド+シスプラチン療法を比較した。
- 結果** 計画時の臨床試験のサンプルサイズは230例であったが、中間解析でイリノテカン+シスプラチン投与群とエトポシド+シスプラチン投与群の生存期間に大きな統計学的有意差を認めため、症例登録をすぐに中止し、結果として、登録者数は154例となった。生存期間中央値は、イリノテカン+シスプラチン群では12.8ヵ月、エトポシド+シスプラチン群では9.4ヵ月であった(補正なし log-rank 検定で $P=0.002$)。生存患者の割合(生存率)は、2年後イリノテカン+シスプラチン群では19.5%、エトポシド+シスプラチン群では5.2%であった。重篤または致死的な骨髄抑制はイリノテカン+シスプラチン群に比しエトポシド+シスプラチン群で多く、重篤または致死的な下痢はエトポシド+シスプラチン群に比しイリノテカン+シスプラチン群で多かった。
- 結論** イリノテカン+シスプラチン療法は、進展型小細胞肺癌に有効な治療法である。

N Engl J Med 2002;346:85-91. Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society.

元理化学研究所の小保方研究員に象徴されるように雑誌 *Nature* (IF: 42.351), *Science* (IF: 31.477), *Cell* (IF: 33.116)などに掲載されるような夢のある研究(将来役に立つか否かはわからない研究)をすることが研究者として高く評価される風潮はわが国では衰えることはない。単行本『捏造の科学者』¹を読んでいると、著者の須田桃子氏はよく勉強されていて分子生物学に対しても造詣が深い。この単行本の中で何回か「将来を見極めることのできない研究に対する憧憬」を強く示唆する記載が出てくる。その通りと思うが、筆者のように応用研究やその先の臨床試験の分野に身を置く者にとっては読んでいて何とも肩身が狭い。しかし応用研究以後の出口戦略に関わる研究もまた純粹の基礎研究以上に重要と思われる。筆者が大学を卒業する頃、優れた基礎研究の成果が報告される *J Biol Chem* (JBC)に論文を出すと大学教授になれると言われていたが、現在 JBC の IF は 4.600 に過ぎない。また、IF がある程度高くても基礎研究の多くはガセネタである。実際国内で有名な受賞対象となった基礎研究とそれに続く早期の応用研究成果の報告は、捏造でないにしても何の役にも立たないことも多い。一方科学的、倫理的臨床試験結果は実地医療に直接影響を及ぼすためその結果はきわめて重要である。

よくわが国では基礎研究は活発であるがその後の応用研究・非臨床試験の過程に深い Death Valley (死の谷)があり、seeds の発見が臨床に結び付かないという議論がある。最近4年間の日本の主要基礎研究および臨床研究論文数の世界での順位はそれぞれ4位および25位であり、後者は中国、インドにも後れを取っていると報告されている。このデータは健康・医療戦略推進本部資料に基づいているが、臨床研究の論文数が4年でわずか55という数字はなにを基準に pick up したのかよくわからない。がんの領域だけでも IF が 18 (*J Clin Oncol* の IF は 18.038)を超える publication はもっとありそうに思える。すべての疾患を合わせれば基礎研究の論文数と同程度以上になるのではないかと推定される。一方基礎研究で得られる seeds のうち臨床に結び付けうるものはほとんどないこと(役に立たない seeds が大半を占める)も事実である。臨床試験に関する優れた論文の掲載される雑誌の IF は、*N Engl J Med* (NEJM): 54.420, *Lancet*: 39.207 と、*Nature*, *Science*, *Cell* に比べても高い。日本では残念ながら臨床研究の論文を掲載できても必ずしも大学教授のポストが準備されているわけではなく、基礎研究と比べ社会的に低い評価と相まってインセンティブの低下をもたらしている。最近では基礎研究でもある程度の役割分担

(チームワーク)が必要とされるが、基本的に基礎研究は個人プレーである。一方臨床研究、殊に臨床試験は団体競技である。アイデア、インフラストラクチャー、努力(馬力)に加え、人徳が必要である。インフラの整備には社会的合意と膨大な資金が必要である。

1990年代初頭の日本の臨床試験のレベルはがん領域においてもひどいものであった。規制当局はICHガイドラインの導入と改訂GCPの施行を1990年代の後半に行った。しかしこの適用はメーカーが開発する新薬の治療に限定された。研究者主導で行われる臨床試験は臨床研究の名のもと倫理指針に基づく自主規制のため治験よりはどうしてもレベルの低いものにならざるをえなかった。そのような状況下で研究者はさまざまな取り組みを行った。臨床研究(臨床試験)に関わる人材の養成と現場でのインフラ整備は緊急の課題であった。筆者らは人材養成のために1993年日本臨床腫瘍学会(JSMO)の前身である日本臨床腫瘍研究会を立ち上げた。2002年臨床試験をできるがん薬物療法専門医を養成し認定するJSMOに移行した。インフラ整備は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)がそのprototypeとなった。JCOGは国の研究費で維持される研究グループで1978年に最初の研究費がついている。その頃は後方視的研究ばかりであった。1990年にJCOGと命名されたが統計センターにスタッフが1名存在するだけであった。1998年にJCOG統計センターはデータセンターに組織替えして7名のスタッフが臨床試験を扱うようになった。2014年現在データセンター研究員と運営事務局員の合計は42名に増加している。またさまざまながん腫を対象とし、全国の大学病院や研究病院に属する医師によって構成される16の研究グループがJCOGに属している。

がんの治療に関する研究(抗悪性腫瘍薬の使用は問わない)でNEJMに掲載される可能性のある論文の条件を挙げる。(1)臨床試験のお作法をきちんと守ることは必須である。たとえば臨床試験の開始前にプロトコルを登録する、ICH-GCP相当のインフラ整備がなされているなど。研究者自身でデータをハンドリングするなどは論外。(2)画期的新薬を用いたIND試験(治験)の、単独アームあるいは比較試験でポジティブデータが得られた場合。たとえばドライバー変異に対する分子標的薬で従来の標準的治療に反応しなくなったセカンドライン以降の患者およびファーストラインの患者に対し、高い奏効率(RR)や無増悪生存期間(PFS)/生存期間(OS)の延長を

認め新しい標準的治療となる可能性がきわめて高い場合。(3)承認済みの新薬を含む研究者主導の臨床試験で標準的治療に対し、優れた治療効果(PFS/OS)の延長が認められ新しい標準的治療となることが強く示唆された場合。(4)外科の手術手技などで当たり前と考えられていた常識が比較試験で覆された場合など。要するに新しい標準的治療が開発され教科書を書き換えるような場合と考えればよい。IND試験は最近多施設共同研究でしかもglobal trialとして行われることが多い。NEJMに掲載された成果では筆者の関与したIPASS Trial(2009)(sponsorはアストラゼネカ)、近畿大学中川和彦先生の関与したPROFILE 1007 Trial(2013)、およびPROFILE 1014 Trial(2014)(いずれもsponsorはファイザー)などがある。

JCOGは進行中の研究を含めて70~100の臨床試験のハンドリングを行っているが、このうちNEJMに発表されたのはJCOG9511(2002)²とJCOG9501(2008)³の2報である。筆者が直接関与したJCOG9511について紹介する。JCOGはIND試験を行わないため承認済みの新薬が余程強い抗腫瘍効果を持っていてポジティブデータを出せるか、奇抜な発想で世の中の常識を覆す結果を得た場合にのみNEJM投稿の対象となる。最近*Lancet Oncol*のIFも24を超えていて比較試験であればネガティブデータであっても割合簡単にacceptしてくれるため無理をしないprincipal investigator(PI)も多い。しかし標準的治療を変えるような研究はやはりNEJMをtargetとしたい。進展性小細胞性肺癌に対する国際的標準的治療は25年以上前からシスプラチン+エトポシド(PE)である。JCOGはPE療法の開発にも貢献しその成果を*J Natl Cancer Inst*(JNCI)に発表している⁴。この併用療法による治療成績は進展型小細胞がんを対象疾患とした場合、OS中央値は9~10ヵ月である。ヤクルト中央研究所の澤田誠吾氏らにより合成されたトポイソメラーゼI阻害薬の塩酸イリノテカン(CPT-11)はWallらによって喜樹より分離されたカンプトテシンと比べ毒性も低く抗腫瘍活性のスペクトラムも広がった。臨床では肺癌と大腸がんを中心に臨床試験が行われ、肺小細胞がんに対してはシスプラチンとの併用でRR 86%、OS中央値13.2ヵ月と優れた治療成績を示したため、JCOGは肺小細胞がんに対する新しい標準的治療を開発する目的でPE療法対シスプラチン+CPT-11(PI)療法の比較試験を計画した(JCOG9511)。JCOG9511はOSをprimary end

point として PE 9 ヶ月に対し PI 13.0 ヶ月を 80%のパワーでタイプ 1 エラー (one sided), $P < 0.05$ で示しようという仮定のもと, 各群 115 例両群合わせ 230 例を予定症例数として 1995 年 11 月に開始した. 一般的には比較試験でない第 2 相試験でいくら良好な結果を得ても第 3 相比較試験では成績は悪くなることが予測される. 本研究についても研究者自身研究開始時は半信半疑の状況下であった. 1998 年 8 月に行われた中間解析 (新 regimen が毒性の強いとき, 新 regimen の効果が劣るとき, あるいはそのようなことは普通ありえないが新 regimen の効果が圧倒的に勝るときなどは, 患者に不利益をかけないため症例の登録を中止する) では, PE 群と PI 群の生存に著しい差 (ただし早期中止の基準には当てはまらない程度) を認めため, 症例の集積は続けるとともに第 2 回目の中間解析を予定より早く行った. 1998 年の 12 月に行われた中間解析では, 両群間の OS は PE 群 9.4 ヶ月, PI 群 12.8 ヶ月で $P < 0.001$ の差があり, 効果安全性委員会は早期中止を勧告した. このときまでに登録された症例数は 154 例であり両群 77 例ずつであった. 研究者側はいささか不満であったが (症例数が少なすぎるため), independent data monitoring committee (IDMC) の勧告を無視することは難しく論文化を急ぐこととした. わが国で開発された薬剤によるポジティブデータでもちろん世界で初めてのエビデンスであり肺小細胞がんに対する新しい標準的治療になりうると思われたため, 研究者は NEJM への投稿を当然のように考えた. 登録終了は 1999 年 1 月で追跡終了は 2000 年 3 月であった. NEJM への投稿は 2001 年初頭であった. JCOG としても初めての挑戦であったため, 多くの人たちの意見を取り入れ万全の態勢で臨んだ. 最近はもっと早くなっていると思うが投稿約 3~4 週後に 3 名の referee, 1 名の biostatistician, および editor の回答が返送されてきた. 「この論文は興味ある情報を含んでいるとは思いますがこのままでは受理できない」という結論であった. やった!! という感じであった. コメント数は, editor からは 3, 3 名の referee からは 11, 6 および 6, biostatistician からは 23 であった. いずれも好意的なコメントであり対応は難しくなかった. 最終的にこの論文は 2002 年 1 月の NEJM に掲載された². 肺がんは日本でも急増していたが, 欧米先進各国が中心の報告が多く, 東洋からの報告ということで注目を集めた. Southwest Oncology Group (SWOG) および North American Study Group で同じ

regimen を用いた追試が行われたが, 残念ながら再現性は得られなかった. この理由としてさまざまな pharmacogenetic difference が推定されているが, われわれの報告は症例数が少ない故での by chance で得られた成績である可能性も否定できないと個人的には思っている. その後ヨーロッパからわれわれの結果をサポートする成績も報告され, シスプラチン+CPT-11 は小細胞がんに対する標準的治療の一つと考えられている.

国内のメーカーで開発された薬剤の場合であっても日本人が研究を主導できるとは限らない. 臨床試験のインフラを整えスピードアップを図り, そのコストダウンを如何に可能にするかを常に考えないと, 優れた薬剤の臨床試験は海外に逃げ, NEJM への発表は欧米人が first author や corresponding author になってしまい, 日本人研究者は落穂拾いをやることになる. このような状況を払拭するためにも臨床試験の環境改善に努める必要がある. わが国では JSMO ががん薬物療法専門医を養成・認定し, その数は 1,000 名を超えるようになっている. 一方治験や研究者主導臨床試験の体制も整ってきた. 治験の成果については PMDA の承認審査も早くなってきた. 臨床試験に対する media や社会の理解も徐々に得られるようになってきた. ようやく若い先生方が臨床試験に参加することに対するインセンティブが出てきた段階と言える.

筆者は退官後すでに 6 年を過ぎた現在も, *Nature Rev Clin Oncol* (IF : 15.031), *J Clin Oncol* (IF : 18.038), *Br J Cancer* (IF : 5.032), *J Thorac Oncol* (IF : 4.443), *Cancer Science* (IF : 3.479), *Molecular Cancer Ther* (IF : 5.559), *Oncologist* (IF : 4.095), *Cancer Treatment Rev* (IF : 6.024), *Invest New Drug* (IF : 3.498) 等の欧文雑誌の associate editor (AE) や editorial board member としてさまざまな医学雑誌に投稿されてくる論文の評価をする立場にある. これら以外に NEJM (IF : 54.420), *Lancet* (IF : 39.270) (1~2 年に 1 回), *Lancet Oncol* (IF : 25.117) (1 年に 2~3 回), *Clin Cancer Res* (IF : 7.837) (1 年に 1~2 回) に投稿された論文の review 依頼も送られてくる. 昨年まで *Ann Oncol* (IF : 7.384) の AE をしていた 4 年間は毎日と言ってよいほど初回投稿論文, 改訂論文, 最終決定に関する問い合わせなどについての e-mail が入り, 海外出張をしたりすると帰国後膨大な業務が待ち受けていた. 今でも最低 2~3 日に 1 編は新しい論文が送られてくる. rejection された後同じ論文が異なる雑誌に投稿さ

れることもよくあるが、同じ論文を4回異なる雑誌に投稿され、しかも筆者のところに送られてきたこともあった。小保方研究員のように reviewer のコメントに対して全く対応せずそのまま別の雑誌に投稿する研究者も多くその気がしれない。NEJM に投稿された論文を review した経験は2度ある。そのうちの1報は本冊子に寄稿されている井上彰先生の論文⁵である。そのときの息詰まるようなやり取りは日経メディカル Cancer Review (2011年12月20日 Winter号)の「“イレッサ”の逆襲」⁶に記載されている。この研究成果は朝日新聞に生存曲線入りで掲載された。

今回残念ながら本冊子に参加されていない笹子三津留先生の JCOG9501 の研究³の発想とそれを遂行した研究者たちに、当時の JCOG chairman の立場から敬意を表し簡単に紹介する。この研究は漿膜浸潤のある胃がんを対象とした D2 切除に対する某大動脈リンパ節追加廓清の有無に関する比較試験で、結果としては某大動脈リンパ節廓清を行っても治療成績の向上はないことを証明した。従来行われていた拡大手術の意義を完全に否定した画期的研究結果である。拡大手術の好きな外科の先生が力を合わせこの研究を遂行できたことは特筆大書できる。

NEJM, Lancet などは雲の上の雑誌とも見られている。たしかに優れたアイデアで多くの研究者が力を合わせて行った臨床研究であっても、IF が7~8 の雑誌に accept

させることですら容易でない。筆者が AE として関与した *Ann Oncol* (IF: 7.384) の採択率は 10~15%であった。もちろん NEJM に投稿されてくる論文は投稿の段階で相当な selection がかかっている。研究が達成され論文として発表された場合は歴史に残り、多くの研究者に語り継がれ、患者の治療や病気の予防に大きく貢献する。優れた応用研究、臨床研究は当然今までに行われた研究成果を知識として知っていることは基本であるが、これらの内容および常日頃当たり前としてやっていることを批判的に見る目を養うとともに疑問を解決するための行動力、インフラ整備が整ったとき可能となる。研究者、メーカーそして行政が一体となりわが国で NEJM に掲載されるような研究成果が増加することを期待したい。

REFERENCES

1. 須田 桃子：捏造の科学者 STAP 細胞事件，文藝春秋，東京，2015。
2. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
3. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453-62.
4. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:855-61.
5. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
6. 西條長宏：連載イレッサ，ある分子標的治療薬の軌跡：“イレッサ”の逆襲。日経メディカル Cancer Review, 2011年12月20日 winter号, p.44-56.



CHEMOTHERAPY FOR EXTENSIVE SMALL-CELL LUNG CANCER

IRINOTECAN PLUS CISPLATIN COMPARED WITH ETOPOSIDE PLUS CISPLATIN FOR EXTENSIVE SMALL-CELL LUNG CANCER

KAZUMASA NODA, M.D., YUTAKA NISHIWAKI, M.D., MASAOKI KAWAHARA, M.D., SHUNICHI NEGORO, M.D., TAKAHIKO SUGIURA, M.D., AKIRA YOKOYAMA, M.D., MASAHIRO FUKUOKA, M.D., KIYOSHI MORI, M.D., KOSHIRO WATANABE, M.D., TOMOHIDE TAMURA, M.D., SEIICHIRO YAMAMOTO, PH.D., AND NAGAHIRO SAJJO, M.D., FOR THE JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP*

ABSTRACT

Background Irinotecan hydrochloride, a topoisomerase I inhibitor, is effective against small-cell lung cancer. In a phase 2 study of irinotecan plus cisplatin in patients with extensive small-cell lung cancer, there was a high response rate and a promising median survival time.

Methods We conducted a multicenter, randomized, phase 3 study in which we compared irinotecan plus cisplatin with etoposide plus cisplatin in patients with extensive (metastatic) small-cell lung cancer.

Results The planned size of the study population was 230 patients, but enrollment was terminated early because an interim analysis found a statistically significant difference in survival between the patients assigned to receive irinotecan and cisplatin and those assigned to receive etoposide and cisplatin; as a result, only 154 patients were enrolled. The median survival was 12.8 months in the irinotecan-plus-cisplatin group and 9.4 months in the etoposide-plus-cisplatin group ($P=0.002$ by the unadjusted log-rank test). At two years, the proportion of patients surviving was 19.5 percent in the irinotecan-plus-cisplatin group and 5.2 percent in the etoposide-plus-cisplatin group. Severe or life-threatening myelosuppression was more frequent in the etoposide-plus-cisplatin group than in the irinotecan-plus-cisplatin group, and severe or life-threatening diarrhea was more frequent in the irinotecan-plus-cisplatin group than in the etoposide-plus-cisplatin group.

Conclusions Irinotecan plus cisplatin is an effective treatment for metastatic small-cell lung cancer. (N Engl J Med 2002;346:85-91.)

Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society.

THE usual chemotherapy for extensive small-cell lung cancer is etoposide plus cisplatin or this combination in alternation with a regimen of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine.¹⁻⁴ In preliminary studies, irinotecan hydrochloride, a topoisomerase I inhibitor, was effective against small-cell lung cancer,⁵ and a phase 2 study of irinotecan plus cisplatin yielded a rate of complete response of 29 percent and an overall response rate of 86 percent (median survival, 13.2 months) in patients with extensive small-cell lung cancer.⁶ For these reasons, we conducted a randomized, phase 3 study to compare irinotecan plus cisplatin with etoposide plus

cisplatin in patients with extensive small-cell lung cancer.

METHODS**Patients**

To be included in the study, patients had to have cytologically or histologically confirmed small-cell lung cancer; extensive disease (defined by distant metastasis, contralateral hilar-node metastasis, or both; those with pleural effusion alone were excluded); no prior radiotherapy, chemotherapy, or surgery; measurable lesions; an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1, or 2; a life expectancy of at least three months; an age of 70 years or less; and adequate organ function. Staging of the tumor was based on the results of physical examination, chest radiography, fiberoptic bronchoscopy with biopsy and cytologic examination, computed tomography (CT) of the chest and the brain, ultrasonography or CT of the abdomen, radionuclide bone scanning, bone marrow aspiration or biopsy, and other tests as needed. Adequate organ function (adequate function of the bone marrow, liver, and kidney) was defined as indicated by a leukocyte count of at least 4000 per cubic millimeter, a platelet count of at least 100,000 per cubic millimeter, a hemoglobin level of at least 9.5 g per deciliter (5.9 mmol per liter), aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels no higher than 100 IU per milliliter, a serum creatinine level no higher than 1.2 mg per deciliter (106 μ mol per liter), and a creatinine clearance of at least 60 ml per minute.

The exclusion criteria were infection, diarrhea, ileus, interstitial pneumonitis, pulmonary fibrosis, uncontrolled diabetes mellitus, myocardial infarction within the preceding three months, massive pleural or peritoneal effusion, symptomatic brain metastases requiring whole-brain irradiation or administration of corticosteroids, a paraneoplastic syndrome, an active synchronous cancer, a metachronous cancer within three disease-free years, and pregnancy or breast-feeding.

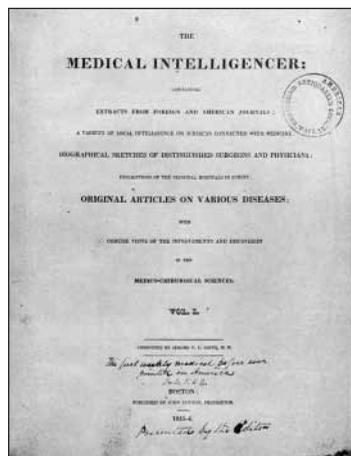
Treatment Assignment and Drug Administration

The patients were randomly assigned to receive either a combination of irinotecan and cisplatin or a combination of etoposide and cisplatin by the minimization method of balancing the groups according to the institution and the patients' performance status. Randomization was performed at the Japan Clinical Oncology Group

From Kanagawa Cancer Center, Yokohama (K.N.); National Cancer Center Hospital East, Chiba (Y.N.); National Kinki Central Hospital for Chest Diseases, Osaka (M.K.); Osaka City General Hospital, Osaka (S.N.); Aichi Cancer Center, Nagoya (T.S.); Niigata Cancer Center Hospital, Niigata (A.Y.); Kinki University School of Medicine, Osaka (M.E.); Tochigi Cancer Center, Tochigi (K.M.); Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Yokohama (K.W.); National Cancer Center Central Hospital, Tokyo (T.T., N.S.); and the Cancer Information and Epidemiology Division, National Cancer Center Research Institute, Tokyo (S.Y.) — all in Japan. Address reprint requests to Dr. Saijo at the National Cancer Center, Tsukiji 5-1-1, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan, or at nsaijo@ncc.go.jp.

*Other participating institutions and investigators are listed in the Appendix.

NEJM History 3



Boston Medical Intelligencer
The New England Journal of Medicine and Surgery and the Collateral Branches of Medical Science 創刊から16年後の1828年、Dr. Warrenらは週刊誌 *Boston Medical Intelligencer* (1823年創刊)を買収・統合し、誌名を *Boston Medical and Surgical Journal* に改め、週刊での発行を開始した。

2002年6月20日号 (Vol. 346, No. 25)

“Endothelial Function and Oxidative Stress in Renovascular Hypertension”
「腎血管性高血圧症における血管内皮機能および酸化ストレス」

掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.28)

●**背景** 腎血管性高血圧症は、レニン-アンジオテンシン系を活性化し、酸化ストレスの増加につながると報告されている。われわれは、腎動脈血管形成術が、酸化ストレスを減少させることを通じて、腎血管性高血圧症患者の血管内皮の機能不全を改善するかどうかを検討した。

●**方法** われわれは、腎血管性高血圧症患者 15 例および年齢と性別が適合した高血圧症を有さない対照被験者 15 例を対象に、腎動脈血管形成術の前後における前腕血流量のアセチルコリン(血管内皮依存性血管拡張薬)と硝酸イソソルビド(血管内皮非依存性血管拡張薬)に対する反応を評価した。前腕血流量は、ストレンゲージ式プレチスモグラフで測定した。

●**結果** アセチルコリンに反応した前腕血流量は、腎血管性高血圧症群のほうが対照群と比べて少なかったが、硝酸イソソルビドに反応した前腕血流量は両群で同様であった。血管形成術は、収縮期および拡張期の血圧を下げ、前腕の血管抵抗性を低下させ、酸化ストレスの指標である 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンの尿中排泄および血清中マロンジアルデヒド修飾低比重リポ蛋白(LDL)を減少させた。血管形成術後、アセチルコリンに反応した前腕血流量の平均(±SD)は腎血管性高血圧症患者で増加した(100 mL 当たり 19.3±6.8 mL/分 対 29.6±7.1 mL/分, P=0.002)。アセチルコリンに反応した最大前腕血流量の増加は、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンの尿中排泄(r=-0.51, P=0.004)および血清中マロンジアルデヒド修飾 LDL (r=-0.39, P=0.02)の減少と有意に相関していた。アスコルビン酸(ビタミン C)の同時注入は、前腕血流量のアセチルコリンに対する反応を血管形成術前には増大させたが(P<0.001)、血管形成術後には増大させなかった。

●**結論** これらの知見から、腎血管性高血圧症患者における過剰な酸化ストレスは、少なくとも部分的に血管内皮依存性血管拡張の障害に関与していることが示唆される。

N Engl J Med 2002;346:1954-62. Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society.

NEJM の印象

わたくしが思い描く *The New England Journal of Medicine* (NEJM) の印象は、今も変わらず、最高峰の総合医学誌として、その分野の専門家のみならず、非専門医や一般診療医から学生にも役立つ最先端の情報から、基本的に知っておくべき情報までがちりばめられているというものです。学生時代から存在は知っておりましたが、ほとんど手にしたことはなく、研修医になって、輪読会で読んだ覚えがある程度でした。その後、わたくしは循環器内科医を選択しましたが、循環器分野でも大変参考になることが多く、大規模臨床試験による薬剤やデバイス使用の効果に関する結果や大規模コホート研究を読むことで、日常診療に大変役立ちました。現在も全く同じ立ち位置で毎週読んでいます。昔と違っているのは、全く違う分野のものでも読むようになったことと、ネット購読が可能になったことくらいです。

論文投稿

論文投稿となると、わたくしにとって NEJM は手の届く存在ではないと思っていました。ただ、一度でよいから NEJM に投稿できるような研究をして、実際に投稿してみたいと妄想していました。NEJM を購読するうちに、Original Article の多くは大規模臨床試験や大規模コホート試験の結果ではありますが、時に、病態に臨床的側面から鋭く迫る小規模の臨床研究データも掲載されていることに気が付きました。

その頃、わたくしは血管内皮機能と高血圧の関連を検討していました。研究内容を国際学会で発表したり、循環器専門誌に掲載されたりするようになっていました。もっとも参考にしたのが、Julio A. Panza 先生たちが NEJM に発表した Original Article¹です。これは大規模臨床試験ではなく、少数例での検討ではありますが、世界で最初に、本態性高血圧症患者において血管内皮機

能が障害されていることを報告した論文でした。自分もこのような論文を書きたいと思っていました。

その当時、レニン・アンジオテンシン系の重要性が、基礎的検討により確認されており、この研究に関する論文が、非常に多く出ていました。アンジオテンシン II は昇圧物質として作用するだけではなく、NADPH オキシダーゼを介して活性酸素を産生することで動脈硬化の病態に深く関わっていることも明らかになってきていました。しかし、ヒトにおいても、動物実験で見られるレニン・アンジオテンシン系の活性化から活性酸素過剰産生、そして血管機能障害といった一連のプロセスが存在しているのかということはわかっていませんでした。ちょうどその頃、わたくしは大学で高血圧研究をしているグループに所属して、二次性高血圧の精査、治療をしておりました。アドバイスをくれる同僚や指導者、手伝ってくれる後輩に恵まれました。その中で着目したのが、腎血管性高血圧症です。腎動脈の狭窄によって生じる腎血管性高血圧症はレニン・アンジオテンシン系の活性化(アンジオテンシン II の産生過剰)が病態の中心です。ヒトをモデルと言ってしまうと大変不遜ですが、アンジオテンシン II から酸化ストレスに至るメカニズムより、腎血管性高血圧症は酸化ストレス亢進の理想的モデルとなりえます。さらに、腎血管性高血圧症は血管内皮障害を有していることも知られていました。ここで **key words** としてのレニン・アンジオテンシン系、活性酸素、血管内皮機能が結び付きました。薬剤負荷によって測定する血管内皮機能は、腎血管性高血圧症群のほうが対照群と比べて障害されていました。血管形成術は、血圧を下げ、血管抵抗性を低下させ、レニン・アンジオテンシン系の活性化を抑制し、酸化ストレスを減少させました。血管形成術後、血管内皮機能は腎血管性高血圧症患者で改善していました。抗酸化剤の同時注入により、血管内皮機能はさらに改善しましたが、血管形成術後には変化がありませんでした。腎血管性高血圧症という特殊な例ではありますが、ヒトにおいてもレニン・アンジオテンシン系亢進-NADPH オキシダーゼ活性化-活性酸素過剰産生-血管内皮障害に至るプロセスが存在していることが確認されました。腎血管性高血圧症以外の血管病においてもアンジオテンシン II や酸化ストレスが血管内皮機能障害に関与していることは疑いないようです。時間はかかりましたが、これらの結果をまとめて幸いにも論文掲載となりました²。

reviewer とのやり取り

まず何より嬉しかったことは、投稿論文にコメントが付いて **revise** になったことでした。一人の **reviewer** は、研究の着想と結果を大変褒めてくれていました。しかし、**revise** に際し、非常に困ったことが起きました。**reviewer** の一人が、腎血管性高血圧症を動脈硬化によるものと線維筋性異形成症によるものに分けて検討すべきであると指摘してきたのです。ただでさえ対象患者数が15例と少ないのに、2群に分けると、線維筋性異形成症にいたっては6例しかいません。以前、臨床研究で解析するには少なくとも7例以上は必要だと聞いたこともあり、困惑いたしました。これらの症例は、5年間に渡って集積したもので、すぐに数を増やして検討することはできません。しかも、動脈硬化によるものと線維筋性異形成症によるものは、年齢等の背景が全く異なっています。当時は、この論文ではありませんが、一流専門誌に投稿してコメントも付かず **editor** 返しということがよくありましたので、査読コメントが返ってきただけでも嬉しくて、ダメ元で、言われる通りに2群(9例と6例)に分けて検討して再投稿しました。予想に反して2群とも同様の反応でした。これから言えることは、腎血管性高血圧症では、病型にかかわらず酸化ストレスの亢進、血管内皮障害が生じているということでした。

また何度かの **reviewer** とのやり取りの中、大変丁寧で、微細に渡る指摘をいただきました。論文を **revise** する上で大変役立ちました。最終的に、掲載された論文の英語は直されている部分が多く、読みやすく素晴らしいものとなっていましたが、非英語圏に生まれ育った者の悲哀も感じました。最初に投稿してから、**revise** が **minor** も含めて4回で、採択になるまでが約4ヵ月間でした。当時は、今のような **electronic submission system** ではなく、紙ベースでのやり取りでした。

現在、さまざまな雑誌で、投稿論文を査読する機会がありますが、NEJMに掲載された自らの論文を循環器専門医の立場として後になって自らがフラットな気持ちで査読してみると、少しラフな面があることも否めません。これは、後に、同じ研究分野の先生にも指摘いただいたことですが、血管内皮機能を評価する上で薬剤反応試験を行うわけですが、この反応に対する阻害試験をしないと特異性が証明できていないのではないかということです。事実、当時でもその阻害試験に使用する薬剤は入手

可能で、阻害に関する論文も出ていました。実は、わたくし自身が論文の投稿前にその **limitation** を誰よりも危惧しておりました。なぜか、この点は **reviewer** から指摘を受けませんでした。もし指摘されて追加試験を指示されていれば全く対応できなかったでしょう。仮説は間違っていないで、もし阻害試験を行ったとしても予想通りの結果になっていたと思います。事実、後に阻害試験で確認できました。ただ、論文の内容は必要最小限の結果であり、一流専門誌に投稿すると、詳細な機序を問われて厳しい状況になっていた可能性があったかとも思っています。これは、何も **NEJM** がラフな結果でも採択すると言っているわけではありません。しっかりとした仮説を立て臨床的意義が立証できれば、臨床研究の際に避けて通れない **limitation** が存在し、倫理的に実施できないこと等の制約があって機序等の証明に不十分な点があっても、基準を満たしていれば、しっかり査読してくれるのではと思われま

論文掲載後の反響

これも大変嬉しかったことですが、この分野の大家である **James R. Sowers** 先生から非常に素晴らしい **Editorial Comments**³ をいただきました。掲載年の **American Heart Association Scientific Meeting** で偶然に **Sowers** 先生にお会いして、論文の内容に関して話ができたと忘れられません。また、掲載論文に関する **Letters to the Editor**⁴ も来て、**NEJM** 誌上でディスカッションもできました。現在も、わたくしは血管内皮の基礎的臨床的検討を研究の中心としておりますが、この論文掲載を契機に、国内外のさまざまな研究者に知ってもらえることになりました。多くの研究者と知己を得て、助言をいただくことも多く、共同研究へと発展しているものもあります。改めて、**NEJM** の影響力の大きさを痛感しました。振り返ってみると、ここから研究のスタートラインに立てたような気がします。

最後に

今思うと、掲載された論文を **NEJM** に投稿するだろうかと不思議な感覚でいます。結果オーライで、向こう見ずな若気の至りだったのかとも思います。でも、自分が行った研究を投稿しなければ掲載されることはありません。オリジナルな仮説があり、しっかりとした証明があり、臨床的意義を有する研究であれば、自信を持って

NEJM に投稿すべきであると思います。これは、ある意味 **advantage** で、ある意味 **disadvantage** な経験値というものを持ち始めた自分にも言い聞かせているものでもあります。研究に妄想は大いに必要と思います。妄想が現実になることもあります。妄想と現実を結び付けるものが研究で、表現の場が誌上ではないかと思います。その表現の最高の場が **NEJM** であることは間違いのないでしょう。**NEJM** がわたくしをここまで育ててくれたと言っても過言ではありません。わたくしに研究を続ける勇気と自信を与えてくれた **NEJM** にもう一度掲載される研究ができることを妄想して日々過ごしています。

最後に、わたくしには適いませんでしたが、至極の臨床エッセンスであふれている **NEJM** を学生時代から読むことを是非お勧めします。

REFERENCES

1. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22-7.
2. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:1954-62.
3. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002;346:1999-2001.
4. Renovascular hypertension, endothelial function, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002;347:1528-30.

ENDOTHELIAL FUNCTION AND OXIDATIVE STRESS IN RENOVASCULAR HYPERTENSION

YUKIHIITO HIGASHI, M.D., SHOTA SASAKI, M.D., KEIGO NAKAGAWA, M.D., HIDEO MATSUURA, M.D.,
TETSUYA OSHIMA, M.D., AND KAZUAKI CHAYAMA, M.D.

ABSTRACT

Background It has been reported that renovascular hypertension activates the renin-angiotensin system, leading to an increase in oxidative stress. We sought to determine whether renal-artery angioplasty improves endothelial dysfunction in patients with renovascular hypertension through a reduction in oxidative stress.

Methods We evaluated the response of forearm blood flow to acetylcholine, an endothelium-dependent vasodilator, and isosorbide dinitrate, an endothelium-independent vasodilator, before and after renal-artery angioplasty in 15 subjects with renovascular hypertension and 15 controls without hypertension who were matched for age and sex. Forearm blood flow was measured with the use of a mercury-filled Silastic strain-gauge plethysmograph.

Results The forearm blood flow in response to acetylcholine was less in subjects with renovascular hypertension than in controls, although the forearm blood flow in response to isosorbide dinitrate was similar in the two groups. Angioplasty decreased systolic and diastolic blood pressures, forearm vascular resistance, and urinary excretion of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and serum malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (LDL), indexes of oxidative stress. After angioplasty, the mean (\pm SD) forearm blood flow in response to acetylcholine was increased in the patients with renovascular hypertension (19.3 ± 6.8 vs. 29.6 ± 7.1 ml per minute per 100 ml, $P=0.002$). The increase in the maximal forearm blood flow in response to acetylcholine correlated significantly with the decrease in urinary excretion of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine ($r = -0.51$, $P=0.004$) and serum malondialdehyde-modified LDL ($r = -0.39$, $P=0.02$). Coinfusion of ascorbic acid (vitamin C) augmented the response of forearm blood flow to acetylcholine before angioplasty ($P<0.001$) but not after angioplasty.

Conclusions These findings suggest that excessive oxidative stress is involved, at least in part, in impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with renovascular hypertension. (N Engl J Med 2002;346:1954-62.)

Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society.

RENOVASCULAR hypertension caused by renal-artery stenosis leads to stimulation of the renin-angiotensin system and increased production of its main active peptide, angiotensin II. In experimental models of renovascular hypertension, increased vascular oxidative stress plays an important part in the pathogenesis of renovascular hypertension and the enhance-

ment of the oxidation-sensitive mechanism.¹ It has been reported that angiotensin II stimulates the production of reactive oxygen species such as superoxide through the activation of membrane-bound NADH or NADPH oxidase.²⁻⁴ In addition, both experimental renovascular hypertension and human renovascular hypertension are associated with changes in endothelium-dependent vasodilatation.⁵⁻⁷ An imbalance characterized by reduced production of nitric oxide or increased production of reactive oxygen species, mainly superoxide, may promote endothelial dysfunction.⁸⁻¹¹ One mechanism by which endothelium-dependent vasodilatation is impaired is an increase in the oxidative stress that inactivates nitric oxide. Patients with renovascular hypertension are ideal subjects in whom to determine how endothelium-dependent vasodilatation is affected by excess angiotensin II and an angiotensin II-related increase in oxidative stress. We hypothesized that renal angioplasty would improve impaired endothelial function in subjects with renovascular hypertension by decreasing oxidative stress.

To determine the role of oxidative stress in endothelial function in patients with renovascular hypertension, we evaluated the endothelium-dependent vasodilatation induced by acetylcholine and the endothelium-independent vasodilatation induced by isosorbide dinitrate before and after renal angioplasty and with and without the administration of the antioxidant ascorbic acid (vitamin C).

METHODS

Protocol 1: Endothelial Function in Controls and in Subjects with Renovascular Hypertension

Fifteen subjects with renovascular hypertension (9 men and 6 women; mean [\pm SD] age, 41 ± 15 years) and 15 age- and sex-matched control subjects without hypertension (9 men and 6 women; mean age, 40 ± 13 years) were enrolled in the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hiroshima University Faculty of Medicine. Written informed consent for participation was obtained from all subjects.

Hypertension was defined as a systolic blood pressure of at least 140 mm Hg, a diastolic blood pressure of at least 90 mm Hg, or both, measured with the subject in a sitting position on at least three different occasions in the outpatient clinic of the Hiroshima

From the First Department of Internal Medicine (Y.H., S.S., K.N., H.M., K.C.) and the Department of Clinical Laboratory Medicine (T.O.), Hiroshima University Faculty of Medicine, Hiroshima, Japan. Address reprint requests to Dr. Higashi at the Division of Hypertension and Cardiology, First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan, or at yhigashi@hiroshima-u.ac.jp.

2002年12月12日号 (Vol. 347, No. 24)

“Prediction of the Risk of Myocardial Infarction from Polymorphisms in Candidate Genes”

「候補遺伝子多型からの心筋梗塞のリスク予測」

掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.33)

●**背景** いくつかの遺伝子変異が心筋梗塞のリスクを増大させることが疫学研究で示唆されているが、心筋梗塞の遺伝的リスクについて信頼性の高い予測を可能にするためには、多くの多型を同時に検討する大規模な関連研究が必要である。

●**方法** 蛍光または比色定量を基準とした、アリル特異的 DNA-プライマー-プローブアッセイシステムを用いて、血縁関係のない日本人の心筋梗塞患者 2,819 例 (男性 2,003 例, 女性 816 例) および対照者 2,242 例 (男性 1,306 例, 女性 936 例) の候補遺伝子 71 個についての多型 112 個の遺伝子型を決定した。

●**結果** 被験者 909 例の心筋梗塞に関連した多型 112 個についての初回スクリーニングでは、年齢、体格指数および喫煙、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、高尿酸血症の有無を補正したあと、ロジスティック回帰分析を用いて、男性から 19 個、女性から 18 個の多型を選別した。選別した多型に関する残りの被験者 4,152 例での大規模研究では、同様のロジスティック回帰分析で、心筋梗塞のリスクは、男性ではコネキシン 37 遺伝子の C1019T 多型と有意に関連しており ($P<0.001$)、女性では、プラスミノーゲン活性化阻害因子 1 型遺伝子の 4G-668/5G 多型 ($P<0.001$) とストロメリシン 1 遺伝子の 5A-1171/6A 多型 ($P<0.001$) と有意に関連していた。

●**結論** コネキシン 37、プラスミノーゲン活性化阻害因子 1 型、およびストロメリシン-1 遺伝子の遺伝子型を決定することが、心筋梗塞の遺伝的リスクに関する信頼性の高い予測因子であることが明らかになる可能性があり、心筋梗塞の一次予防に役立つであろう。

N Engl J Med 2002;347:1916-23. Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society.

生活習慣病関連ゲノム研究にいたる背景

1993 年頃、私が産業医をしていた大規模製造業での心筋梗塞 (MI) の発症の経年変化を調べていたとき、高血圧症、糖尿病等の MI リスクファクター (RF) を有しているが治療中の従業員からの MI 発症はきわめて少なく、RF の治療を受けていない従業員と RF の少ない従業員からの MI 発症が多いことに気がついた。「古典的リスクとは異なる MI 発症に関与するリスクが存在するのでは?」と思った。ちょうどこの頃出会った論文が、ACE 遺伝子イントロン 16 の DD 型 (欠失型ホモ) を有するヒトの血清 ACE 活性は I 型 (挿入型ホモ) の約 2 倍であり、DD 型は II アリルに比して、低リスク群で MI 発症が 3.2 倍である、という論文であった¹。

この論文が循環器領域の多因子疾患である MI とゲノム多型の関連を解析した最初の論文である。当時私は、循環器領域の、とくに、不全心あるいは肥大型の病態生理学的研究に多数の後輩医師と従事していたが、「ひょっとして予防に有用かも」と考え、大変な刺戟を受けた。以来、MI を中心とした生活習慣病の感受性遺伝

子探索研究をチームの主要な研究テーマの 1 つとすることになる。

1994 年、名古屋大学関連病院 30 数施設の協力を得て、MI の診断で急性期に入院した、あるいは冠動脈造影検査入院をした症例を対象に written informed consent を得て、臨床情報、臨床検査情報、および血液検体の収集を開始した。

網羅的ゲノム多型による冠動脈疾患感受性遺伝子の同定

われわれは冠動脈疾患関連遺伝子の探索研究を行う過程においていくつかの重要な点を認識した。すなわち①異なる人種ではゲノム多型の分布や疾患の罹患頻度が異なり、日本人独特の遺伝要因も考えられるため日本人での多型と冠動脈疾患の関連解析を行うことが必要である。また、わが国での冠動脈疾患に関連する大規模なゲノム多型データベースは存在しないため、これを構築する必要がある。②冠動脈疾患の病態を考え、ゲノム多型を血管壁因子・血液因子・代謝因子などの総合的側面から選択し、同時に解析する必要がある。以後、この方法

をわれわれは網羅的候補遺伝子関連解析 (comprehensive candidate gene analysis) と呼ぶこととした。③研究の効率を考え、まず多数の候補遺伝子群に存在する多型について冠動脈疾患との関連解析スクリーニングを行い、関連の認められた多型についてさらに大規模な関連解析を行う必要がある。④冠動脈疾患との関連の強い順にゲノム多型をランクづけし、低リスク群における多型の意義や、複数の多型を有する症例のリスクの増加について明らかにする必要がある。⑤冠動脈疾患発症に関するゲノム多型と環境因子の相互作用について検討する必要がある、等である。冠動脈疾患を含む生活習慣病の感受性遺伝子探索研究の方針がほぼ固まったと考えてよい。

NEJM への論文投稿

上述したいいくつかの問題点の解決を意識しつつ、2002年に *The New England Journal of Medicine* (NEJM) に責任著者として投稿した論文²を和文抄録としてまとめると以下の如くである。

MI 感受性遺伝子およびその多型の同定を目的とし、71 遺伝子 112 多型の関連解析を行った。この関連解析において検討した多型は、公的データベースを用いて今までに報告されたゲノム多型の中から血管壁因子 (高血圧・動脈硬化・血管攣縮など)、血液因子 (凝固線溶系など)、代謝因子 (糖尿病・高血圧症など) の総合的側面から冠動脈硬化または冠動脈攣縮との関連が推定される 71 遺伝子を抜粋し、さらに多型の中でプロモーター領域やエクソンに存在するもの、あるいはスプライドナー部位やアクセプター部位に位置し、遺伝子産物の機能変化との関連が予想されるものを中心に 112 多型を選択した。臨床データについては、冠動脈造影所見・左室造影所見・心エコー所見・血液検査所見・身体所見・家族歴・治療方法などに関する詳細な情報をデータベース化した。さらに冠動脈形成術に関しては、手技 (バルーン形成術やステント挿入など) や急性冠閉塞や慢性再狭窄症の情報を収集し、薬物療法についても投薬内容をデータ化した。方法は最初に MI 445 例 (男性 219 例, 女性 226 例), 対照群 464 例 (男性 232 例, 女性 232 例) の合計 909 例について 112 多型を多項ロジスティック回帰分析により MI 発症との関連を個々にスクリーニングし、男性で 19 個, 女性で 18 個の多型を選択した。これらの多型に関して、さらに MI 2,374 例 (男性 1,784 例, 女性 590 例), 対照群 1,778 例 (男性 1,074 例, 女性 704 例)

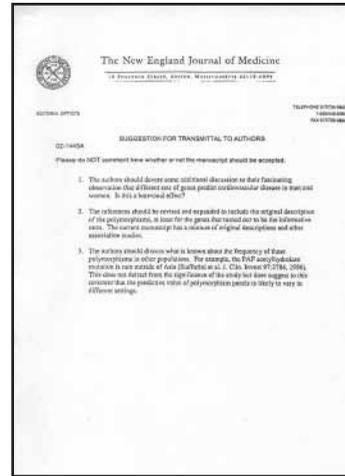
の合計 4,152 例について検討した。その結果、男性では connexin 37 遺伝子 1019C→T (Pro319Ser) 多型, NADH/NADPH oxidase *p22^{phox}* 遺伝子 242C→T (His72Tyr) 多型が、女性では plasminogen-activator inhibitor type 1 (PAI-1) 遺伝子 -668/4G→5G 多型, stromelysin-1 遺伝子 -1171/5A→6A 多型が MI 発症と強い関連を有することが明らかになった。connexin 37 は冠動脈内皮細胞の gap junction を構成するタンパク質であり、血管内皮障害後の内皮細胞の増殖・再生に関与する。実際 connexin 37 の発現は障害血管で増加しており、その遺伝子多型による機能変化は内皮細胞機能の変化に関連する可能性がある。NADH/NADPH oxidase *p22^{phox}* は血管内皮細胞および平滑筋に存在し、血管の主なスーパーオキシド産生源であり、動脈硬化に重要な役割を果たしていると考えられる。*p22^{phox}* 遺伝子 242C→T 多型の T アリルはヒト血管において NADH/NADPH oxidase 活性の低下およびスーパーオキシド産生低下と関連することが報告された。PAI-1 遺伝子多型の 5G アリルは 4G アリルに比較し血漿 PAI-1 濃度が低いことが報告されている。したがって、5G アリルでは tPA や uPA の活性が相性的に高く、matrix metalloproteinase が活性化され、fibrous cap を分解し、プラークの破裂が生じやすくなる可能性が考えられる。stromelysin-1 は matrix metalloproteinase 3 (MMP3) であり、コラーゲンをはじめとする血管の細胞外基質を分解する。stromelysin-1 遺伝子の 6A アリルは冠動脈疾患の進展に関連することが報告されている。今回の多型解析では著者らは東洋紡ジーンアナリシスの蛍光・発色法による DNA プライマー・プローブ測定システムを用いた。本方法は、96 ウェルプレートを用いてアリル特異的プライマーまたはプローブにより PCR 産物の多型を蛍光法または発色法により検出する新システムであり、精度の高さに加え、迅速・簡便・安価にゲノム多型を解析できるシステムである。

review の過程

初回投稿時の associate editor (J. Loscalzo 博士) からの letter を資料 1 に示した。比較的好意的な reviewer's comments を受け取ったので、この時点で研究チーム一同歓喜し、祝盃を楽しんだことを憶えている。reviewer A, B, C からの comments を各々資料 2, 3, 4 に示し、私の associate editor への response の covering letter を資料 5 に示した。



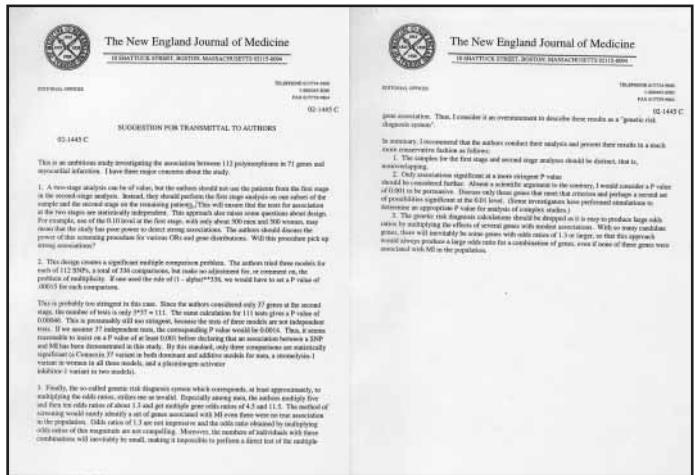
資料 1. J. Loscalzo 博士からの letter



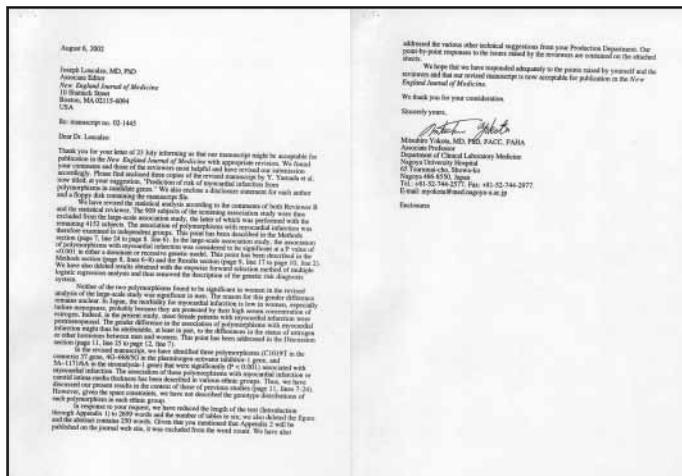
資料 2. reviewer A からの comment



資料 3. reviewer B からの comment



資料 4. reviewer C からの comment



資料 5. associate editor への response の covering letter

今回の NEJM の投稿では、比較的容易に論文が受理されたが、私の長い研究生活の中でも、このようなトップジャーナルに minor revision で受理されることは稀であり、major revision あるいは掲載拒否されることも、

よくあることである。

この reviewer とのやり取りが大変勉強になることは言うまでもない。若い研究者には是非、トップジャーナルに受理されるような論文発表を目指して研究目的、方

法設定をしていただきたい。

なお、当時は NEJM の論文発表形式が Original Articles と Letter に分けられており、Original Articles では制限字数が Letter より多かったが、論文採択率はきわめて低かった。従って Original Articles として掲載が受理されたことは望外の喜びであった。

論文のインパクト

米国の調査会社およびインテリジェント情報の提供企業である Thomson (現在の Thomson Reuters) は分野毎にかつ 5 年毎に、その間に発表された学術論文の引用件数を調査し、上位 1%、0.1% の引用件数であると congratulation letter を送ってくる。本論文は、上位 1% に入り congratulation letter (図 1) を受け取った。

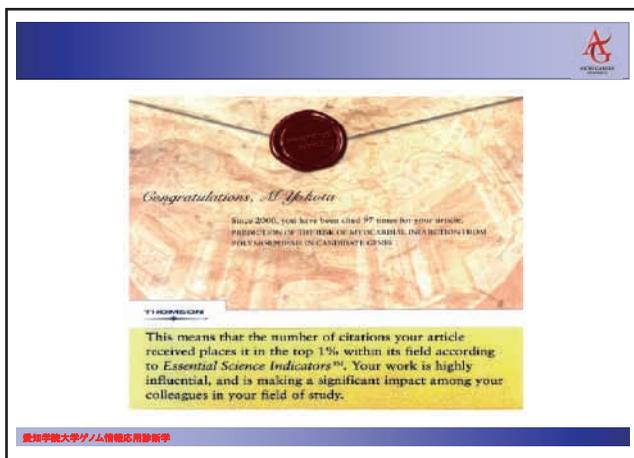


図 1. Thomson からの congratulation letter

2000~05 年の 5 年間に他の複数の研究者から引用された件数が上位 1% に入った。

2003 年に行われた American College of Cardiology (ACC) の年次集会における“The Simon Dack Lecture”で循環器分野の偉大な研究者である E. Braunwald 教授 (Harvard 大学) は“Cardiology: the past, the present, and the future”と題して記念講演を行った。その中で彼は動脈硬化 (MI) 関連遺伝子として、われわれが NEJM に発表した connexin 37 (CX37, GJA4), PAI-1, stromelysin-1 (MMP3), ATP-binding cassette transporter C6 (ABCC-6), NADH/NADPH oxidase *p22^{phox}* (CYBA), toll-like receptor 4 (TLR4) の 6 種類の遺伝子を挙げ、今後のテーラーメイド予防への期待を述べている。

われわれの報告した 4 つの遺伝子は、Braunwald³, Gibbons⁴, Nabel⁵ の総説にも引用され、国際的に高い評価を受けている。Cleveland Clinic の E.J. Topol らのグ

ループ⁶ は冠動脈疾患患者や MI 患者である 428 家系 1,613 人を対象に 408 個のマーカーを用いて全ゲノム連鎖解析を実施し、1p34-36 (ロッドスコア; LOD=11.68) を含む 8 染色体領域に強い連鎖を認めた。この 1p34-36 領域には、われわれが候補遺伝子関連解析で明らかにした connexin 37 (1p35.1) が含まれている。connexin 37 が男性において人種を超えた MI 感受性遺伝子である可能性を示唆している。

なお、2015 年 2 月現在、Google Scholar による本論文の引用件数は 695 件であり、臨床研究としては非常に多くの論文に引用されていると考えている。

おわりに

最近 4 年間で生活習慣病の感受性遺伝子関連の 4 論文を共著者として *Nature Genetics* (インパクトファクター 2013 は 29.648) に発表しているが⁷⁻¹⁰、残念ながら 2002 年以降、NEJM に投稿論文が掲載されたことはない。70 歳を越えた今でも、NEJM (ちなみにインパクトファクター 2013 は 54.42) に論文を掲載することは私にとって依然として挑戦目標である。

若い臨床研究者たちのチャレンジを熱望しております。

REFERENCES

1. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992;359:641-4.
2. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 2002;347:1916-23.
3. Braunwald E. The Simon Dack lecture. Cardiology: the past, the present, and the future. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2031-41.
4. Gibbons GH, Liew CC, Goodarzi MO, et al. Genetic markers, progress and potential for cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:IV47-58.
5. Nabel EG. Genomic medicine: cardiovascular disease. *N Engl J Med* 349: 60-72, 2004.
6. Topol EJ, McCarthy J, Gabriel S, et al. Single nucleotide polymorphisms in multiple novel thrombospondin genes may be associated with familial premature myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:2641-4.
7. Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nat Genet* 2011;43:531-8.
8. Cho YS, Chen CH, Hu C, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nat Genet* 2011;44:67-72.
9. Wen W, Cho YS, Zheng W, et al. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians. *Nat Genet* 2012;44: 307-11.
10. DIABetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium, South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium, et al. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nat Genet* 2014;46:234-44.

PREDICTION OF THE RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION FROM POLYMORPHISMS IN CANDIDATE GENES

YOSHIJI YAMADA, M.D., PH.D., HIDEO IZAWA, M.D., PH.D., SAHOKO ICHIHARA, M.D., PH.D., FUMIMARO TAKATSU, M.D., PH.D., HITOSHI ISHIHARA, M.D., PH.D., HARUO HIRAYAMA, M.D., PH.D., TAKAHITO SONE, M.D., PH.D., MASASHI TANAKA, M.D., PH.D., AND MITSUHIRO YOKOTA, M.D., PH.D.

ABSTRACT

Background Although epidemiologic studies have suggested that several genetic variants increase the risk of myocardial infarction, large-scale association studies that examine many polymorphisms simultaneously are required to allow reliable prediction of the genetic risk of myocardial infarction.

Methods We used a fluorescence- or colorimetry-based allele-specific DNA-primer-probe assay system to determine the genotypes of 112 polymorphisms of 71 candidate genes in 2819 unrelated Japanese patients with myocardial infarction (2003 men and 816 women) and 2242 unrelated Japanese controls (1306 men and 936 women).

Results In an initial screening of the 112 polymorphisms for an association with myocardial infarction in 909 subjects, 19 polymorphisms were selected in men and 18 in women by means of logistic-regression analysis, after adjustment for age, body-mass index, and the prevalence of smoking, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hyperuricemia. In a large-scale study involving the selected polymorphisms and the remaining 4152 subjects, similar logistic-regression analysis revealed that the risk of myocardial infarction was significantly associated with the C1019T polymorphism in the connexin 37 gene ($P < 0.001$) in men and the 4G-668/5G polymorphism in the plasminogen-activator inhibitor type 1 gene ($P < 0.001$) and the 5A-1171/6A polymorphism in the stromelysin-1 gene ($P < 0.001$) in women.

Conclusions Determination of the genotypes of the connexin 37, plasminogen-activator inhibitor type 1, and stromelysin-1 genes may prove reliable in predicting the genetic risk of myocardial infarction and might thus contribute to the primary prevention of this condition. (N Engl J Med 2002;347:1916-23.)

Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society.

MYOCARDIAL infarction is a complex multifactorial and polygenic disorder that is thought to result from an interaction between a person's genetic makeup and various environmental factors.^{1,2} In general, the incidence of myocardial infarction increases additively as a function of the number of conventional risk factors, including hypertension, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia.² Although each risk factor itself is partly under genetic control, a family history of myocardial infarction is also an independent predictor, sug-

gesting the existence of additional susceptibility genes for this condition.¹ Furthermore, some patients who have had a myocardial infarction do not have any conventional risk factors, suggesting the contribution of an uncharacterized genetic component. Given that myocardial infarction is a leading cause of death in the Western world and markedly impairs the quality of life by causing heart failure or refractory arrhythmias, prevention of this disease is an important public health goal. One approach to preventing this condition is to identify disease-susceptibility genes. Genetic-linkage studies³ and candidate-gene analyses⁴⁻⁷ have implicated a locus and several candidate genes in the predisposition to myocardial infarction. Although epidemiologic studies have revealed that several genetic variants, including those of angiotensin-converting enzyme,⁴ platelet glycoprotein IIIa,⁵ coagulation factor VII,⁶ and cholesterol-ester transfer protein,⁷ increase the risk of myocardial infarction, the results of these studies remain controversial, with no consensus on their implications. In addition, because of racial and ethnic differences in genetic polymorphisms, it is important to construct a data base of polymorphisms related to myocardial infarction in each racial and ethnic group.

The purpose of the present study was to identify polymorphisms that confer susceptibility to myocardial infarction and thereby to contribute to the primary prevention of this condition.

METHODS

Study Population

The study population comprised 5061 unrelated Japanese subjects (3309 men and 1752 women) who either visited outpatient clinics of or were admitted to 1 of the 15 participating hospitals (see the Appendix) between July 1994 and December 2001. The 2819 patients with myocardial infarction (2003 men and 816 women) all underwent coronary angiography and left ventriculography. The diagnosis of myocardial infarction was based on typical electrocardiographic changes and increased serum activities of enzymes such

From the Department of Gene Therapy, Gifu International Institute of Biotechnology, Mitake (Y.Y., M.T.); the Cardiovascular Division, Department of Pathophysiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya (H. Izawa, S.I., M.Y.); the Division of Cardiology, Kosei Hospital, Anjo (E.T.); the Division of Cardiology, Okazaki City Hospital, Okazaki (H. Ishihara); the Cardiovascular Center, Nagoya Daini Red Cross Hospital, Nagoya (H.H.); and the Department of Cardiology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki (T.S.) — all in Japan. Address reprint requests to Dr. Yokota at the Department of Clinical Laboratory Medicine, Nagoya University Hospital, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan, or at myokota@med.nagoya-u.ac.jp.

NEJM History 4



The New England Journal of Medicine と 誌名を変えての初号

1921年、Massachusetts Medical Societyによる買収という大きな転換期を迎え、確固たる編集体制が敷かれるようになる。1924年には、現在も続くコンテンツである Case Records of the Massachusetts General Hospital の連載が開始され、一流誌としての地位を築いた。その時点までに複数の学会の公式機関誌になっていたが、1927年に New Hampshire Medical Society、Vermont Medical Society の公式機関誌となったことを契機に、1928年、ついに誌名は、現在の *The New England Journal of Medicine* (NEJM) となった。

掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.38)

- 背景** 大部分の脳動静脈奇形は、定位放射線手術により数年間の潜伏期を経て閉塞することが、血管造影で示されている。しかし、この治療が出血リスクに及ぼす効果は十分に解明されていない。
- 方法** ガンマナイフによる放射線手術を受けた脳動静脈奇形をもつ患者 500 例を対象に、後ろ向き観察研究を実施した。放射線手術前、放射線手術から奇形の閉塞が血管造影で立証されるまで(潜伏期)、血管造影上の閉塞後の 3 つの期間で、出血の発生率を評価した。
- 結果** 出血は、放射線手術前(追跡調査期間の中央値 0.4 年)に 42 例、潜伏期(追跡調査期間の中央値 2.0 年)に 23 例、閉塞後(追跡調査期間の中央値 5.4 年)に 6 例で記録された。出血のリスクは、診断から放射線手術までの期間と比較して、潜伏期に 54% (ハザード比 0.46, 95%信頼区間 0.26~0.80, $P=0.006$)、閉塞後に 88% (ハザード比 0.12, 95%信頼区間 0.05~0.29, $P<0.001$) 低下した。出血のリスクは、潜伏期と比べて閉塞後の期間に有意に低下した(ハザード比 0.26, 95%信頼区間 0.10~0.68, $P=0.006$)。低下の程度は、受診時に出血がなかった患者よりも出血のみられた患者でより大きく、血管造影による閉塞の確認の遅延を考慮した解析や、診断後 1 年間に得られたデータを除外した解析でも同様であった。
- 結論** 放射線手術は、脳動静脈奇形の患者において、血管造影で閉塞の徴候が認められる以前であっても、出血のリスクを有意に低下させる効果をもつ。閉塞後、出血リスクはさらに低下するが、消失はしない。

N Engl J Med 2005;352:146-53. Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

投稿論文の構想

若年者に多く発症する頭蓋内血管病変である脳動静脈奇形(arteriovenous malformation : AVM)に対しては、死亡や後遺症につながりうる頭蓋内出血を予防することが治療の主な目的となります。摘出術が第一選択ですが、脳の重要な機能を担った部位に発生し安全に摘出することが困難な場合、ガンマナイフなどの定位放射線治療(あるいは放射線手術)が適応となります。これを行うと 3~5 年で 80~95%程度で血管撮影上完全閉塞(消失)が得られますが、国際的なガイドラインでも閉塞までの出血のリスクは治療前と変わらないとされていました。また、血管撮影上の閉塞が放射線手術の最終的なゴールと考えられてきましたが、血管撮影上の閉塞を確認した症例を長期にわたって経過観察した報告はほとんどなく、閉塞した AVM が永久に出血を起こさないかどうかについても不明でした。筆者が 2002 年より東京大学脳神経外科でガンマナイフの治療担当者を引き継いだ頃から、血管撮影上閉塞した AVM から出血をきたす症例を何例か経験するようになりました。果たして定位放射線治療によって出血率が何分の 1 になるのかという疑問が

生じ、治療前と比較して治療後、閉塞後でどのように変化するかを調べたら面白いかもしれない、と思い立ったのがきっかけでした。

すでに前任の先生が 400 例の治療成績を脳神経外科の一流国際誌に載せていたので¹、せっかくやるならさらにデータを足して 500 例にしたら他の施設も太刀打ちできなくなるのではないかと野心を燃やしました。何とか 500 例分のデータをかき集めて解析してみたところ、治療前・治療後・閉塞後の Kaplan-Meier 曲線が書けはしたものの、これを直接比較してもいいものか、全く自信がありませんでした。いろいろと統計の本を調べたり医局の他の先生に聞いたりしたところ、これを直接比較するのは誤りであることが判明しました。比較する正しい統計処理法が必ずあるはずだと信じ、書店やインターネット等でいろいろと調べてみたがなかなか適切な方法が見つからずに悩む日々が続きました。そんな折、学内に統計の専門家がいる部門が新しくできて、臨床研究の統計の相談に乗ってくれるらしい、ということを経験した。早速アポイントを取って事情を説明したところ、心臓移植の待機中と治療後の死亡率の比較で過去に使われた「時間依存のコツ

クス比例ハザードモデル」を使うのがいいのではないかと、というありがたいアドバイスをいただきました。この時は本当に神様から救いの手が差し伸べられたような気分でした。しかしこの解析を行うには、集めたデータのうち一度出血したものはイベント発生ということでそこで打ち切りにしてその後のデータを切り捨てないといけないという欠点がありました。そのように処理しても同様の結果が出るかどうか心配しましたが、実際に解析してみるとその不安は無用のものでした。出血のリスクは治療してから閉塞するまでの待機期間中も約半分に減少していました。この結果はこれまでの常識を覆すものであり、患者にとっても朗報と言えます。また、閉塞後も治療前と比較し 1 割程度の出血リスクが残ることが判明し、自験例での病理学的所見からもこれらの結果を裏付ける証拠を得ていました。

NEJM への投稿および度重なる改訂指示

これまでの定位放射線治療の治療成績は治療のゴールを画像上の閉塞としていましたが、本来 AVM 治療の目標は閉塞という画像所見よりもむしろ出血の予防であるはずで、そういった意味で自分の解析結果は AVM に対する定位放射線治療の効果を本質的に証明する大発見ではないか、ということに気がきました。これは絶対にいい論文になる、ひょっとしたら *The New England Journal of Medicine* (NEJM) を狙えるかもしれない、と確信した後はアクセルをめいっぱい踏んで自分のエンジンを最大出力にし、ただひたすら突っ走るのみでした。書きかけていた他の論文はそっちのけにして一気に論文を書き上げ、投稿まで持っていきました。

投稿してからアクセプトにいたるまでの道のりは決して平坦ではありませんでした。投稿後の論文をレビュアーに回したとか、追加のレビュアーを探しているとか、レビュアーの返事が返ってきた、などの進捗状況を逐一 NEJM のホームページから確認することができたので、期待と不安から、それを何度も何度もチェックする日々が続きました。インパクトファクターが 3 点前後の雑誌であれば、修正を指示された場合、一度修正して再提出すればほとんどアクセプトとなりますが、2004 年 3 月に投稿してから 11 月にアクセプトされるまでの 8 ヶ月の間に実に四度も修正を指示され、しかも、先方からの手紙には毎回必ず「修正してもアクセプトするとは限りません」という但し書きがついていました。さす

がトップジャーナルだけあって修正指示が非常に細部にわたっており、とくに統計処理に関する指摘は非常に鋭いものでした。自分だけでは解決できそうになかったものは共著者である助教授や統計の先生のところは何度となく押しかけては一つずつ解決していきましたが、出しても出しても毎回「直せ、直せ」という返事しか返って来ず、もしかしたら 10 年くらい「直せ、直せ」と言われ続けるのではないかと心配になってしまうほどでした。でも見方を変えれば、それだけ NEJM のほうとしても出版する内容に責任を持ち、可能な限りいい論文に仕上げようと努力していたわけで、その労力と丁寧さには感心させられました。修正を重ねていくうちにそのような相手の姿勢がだんだん伝わってきて、あ、もうこれはアクセプトする気なんだな、という雰囲気は少しずつ感じるようになってきました。そうは言っても、実際に「アクセプト」という文字をこの目で見るまでは途中で却下されてしまわないかという不安がいつもつきまとっていたので、最終的な返事が来たときには、ガッツポーズと同時にホッと胸をなでおろしたのを今でも覚えています。

私を感じた NEJM の編集への熱意

NEJM が質の高い論文に仕上げるために労力を惜しまない点は上述した通りです。そのため、最終的な原稿ではほとんど最初の原稿の原形をとどめないまでになりました(図 1 参照)。さらに、私の論文²ではタイトルまで変えさせられた経緯があります。もとは“The effect of radiosurgery on hemorrhagic risk from cerebral arteriovenous malformations”として定位放射線の「効果」という部分を強調したいという気持ちを込めて投稿しましたが、そのような主観は見事に排除され、“The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations”と書き換えられました。著者の意向を無視され若干の憤りがなかったわけではありませんが、そんなことよりもあくまで客観性を貫き通す NEJM の編集の姿勢には強い信念が感じられました。もう 1 点特筆すべき点として、2,700 語という単語数制限は一流紙の中ではもっとも短いことが後日わかりました。投稿当時のトップジャーナルの単語数制限は *Nature* が 3,000 語、*Science* が 4,500 語、*JAMA* が 3,500 語、*Brain* や *Cancer* にいたっては 6,000 語でしたので、群を抜いて短いことがわかります。これは異なる臨床領域の

図 1. 初稿より最終稿へいたる修正箇所

修正箇所を赤字で示す。最終的にはほぼ原形をとどめていないことがわかる。



読者でも論文を少しでも読みやすくしようとの意図の表れではないかと推測しています。

掲載後の反響

論文発表と同じ日に、事前の取材があった日本経済新聞へ掲載されましたが、疾患頻度があまり高くないためか、こちらへの反響はあまり感じられず、日本経済に影響を与えることができたかどうかは自信がありません。脳神経外科領域に限って言えば、脳卒中治療ガイドラインが改訂される際にはこの内容が大きなスペースで複数箇所に掲載され、その他にも国内外の教科書が少しずつ書き換わっていくのを見るのは大きな喜びでした。

個人的な面では、脳神経外科からの掲載は私の知る限り日本初でしたので、「NEJM に論文を出した先生」として高く評価していただけることになりました。この内容を学位論文にもしましたので、一連のものも含めると井上研究奨励賞、日本脳卒中学会草野賞、東京都医師会医学研究賞、関東脳神経外科懇話会奨学賞と 4 つも賞をいただくことができました。34 歳と医師としては若輩者でしたが、他の大学の偉い教授等からも一目置いていただけるようになり、その後の自分自身の医師としての歩

みに大きな自信となりました。また、掲載以後に申請する科研費などの研究費が百発百中ではないにしても格段にアクセプトされやすくなりました。そのため、国際学会への参加や研究用のパソコン・消耗品等の購入がコンスタントに円滑に行えるようになり、その後の研究活動が行いやすくなったことは非常にありがたいものでした。

NEJM への論文掲載は自分の医師としてのキャリアの中のおそらく最大のイベントであり、自分自身が周りの多くの方々に支えられながら医師・研究者としていい勉強・いい経験をさせていただいたのはもちろんのこと、臨床・研究ともにその後の身を助けることにつながったことは間違いありません。これをお読みの皆さんも、チャンスがあれば是非とも投稿にチャレンジしていただければ幸いです。

REFERENCES

1. Shin M, Maruyama K, Kurita H, et al. Analysis of nidus obliteration rates after gamma knife surgery for arteriovenous malformations based on long-term follow-up data: the University of Tokyo experience. *J Neurosurg* 2004; 101:18-24.
2. Maruyama K, Kawahara N, Shin M, et al. The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *N Engl J Med* 2005; 352:146-53. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.

ORIGINAL ARTICLE

The Risk of Hemorrhage after Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations

Keisuke Maruyama, M.D., Nobutaka Kawahara, M.D., Ph.D.,
Masahiro Shin, M.D., Ph.D., Masao Tago, M.D., Ph.D., Junji Kishimoto, M.A.,
Hiroki Kurita, M.D., Ph.D., Shunsuke Kawamoto, M.D., Ph.D.,
Akio Morita, M.D., Ph.D., and Takaaki Kirino, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

From the Departments of Neurosurgery (K.M., N.K., M.S., H.K., S.K., A.M., T.K.), Radiology (M.T.), and Clinical Bioinformatics (J.K.), University of Tokyo Hospital, Tokyo. Address reprint requests to Dr. Maruyama at the Department of Neurosurgery, University of Tokyo Hospital, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan, or at kskmaru-tyk@umin.ac.jp.

N Engl J Med 2005;352:146-53.

Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

Angiography shows that stereotactic radiosurgery obliterates most cerebral arteriovenous malformations after a latency period of a few years. However, the effect of this procedure on the risk of hemorrhage is poorly understood.

METHODS

We performed a retrospective observational study of 500 patients with malformations who were treated with radiosurgery with use of a gamma knife. The rates of hemorrhage were assessed during three periods: before radiosurgery, between radiosurgery and the angiographic documentation of obliteration of the malformation (latency period), and after angiographic obliteration.

RESULTS

Forty-two hemorrhages were documented before radiosurgery (median follow-up, 0.4 year), 23 during the latency period (median follow-up, 2.0 years), and 6 after obliteration (median follow-up, 5.4 years). As compared with the period between diagnosis and radiosurgery, the risk of hemorrhage decreased by 54 percent during the latency period (hazard ratio, 0.46; 95 percent confidence interval, 0.26 to 0.80; $P=0.006$) and by 88 percent after obliteration (hazard ratio, 0.12; 95 percent confidence interval, 0.05 to 0.29; $P<0.001$). The risk was significantly reduced during the period after obliteration, as compared with the latency period (hazard ratio, 0.26; 95 percent confidence interval, 0.10 to 0.68; $P=0.006$). The reduction was greater among patients who presented with hemorrhage than among those without hemorrhage at presentation and similar in analyses that took into account the delay in confirming obliteration by means of angiography and analyses that excluded data obtained during the first year after diagnosis.

CONCLUSIONS

Radiosurgery significantly decreases the risk of hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations, even before there is angiographic evidence of obliteration. The risk of hemorrhage is further reduced, although not eliminated, after obliteration.

2007年11月1日号 (Vol. 357, No. 18)

“Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine”
「経口フッ化ピリミジン系薬剤 S-1 を用いた胃癌に対する補助化学療法」

掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.43)

●**背景** 経口フッ化ピリミジン系薬剤である S-1 は進行胃癌に奏効する。治療切除術が施行された胃癌患者に対する補助化学療法として、S-1 の有用性について検討した。

●**方法** 日本における標準術式である D2 リンパ節郭清を伴った胃切除術を施行したステージ II または III の胃癌患者を、術後に S-1 による補助療法を行う群と、手術単独群に無作為に割り付けた。S-1 群において、S-1 投与は術後 6 週間以内に開始し、1 年間継続投与した。治療レジメンは原則として、S-1 80 mg/m²/日を 4 週間経口投与し、その後 2 週間休薬する計 6 週間のコースを繰り返し行った。主要エンドポイントは全生存期間とした。

●**結果** 2001 年 10 月～2004 年 12 月までに 529 例を S-1 群に、530 例を手術単独群に無作為に割り付けた。登録終了 1 年後に実施された第 1 回中間解析において、S-1 群が手術単独群よりも高い全生存率を示した (P=0.002) ことから、効果・安全性評価委員会の勧告に基づいて試験は中止された。追跡調査データの解析から、3 年全生存率は S-1 群で 80.1%、手術単独群で 70.1%であった。S-1 群の手術単独群に対する死亡のハザード比は 0.68 (95%信頼区間 0.52～0.87, P=0.003) であった。S-1 群で比較的多くみられたグレード 3 または 4 の有害事象 (米国立癌研究所の共通毒性基準に基づく) は、食欲不振 (6.0%)、悪心 (3.7%)、下痢 (3.1%) であった。

●**結論** S-1 は、局所進行胃癌に対して D2 郭清を施行された東アジア人患者に対する効果的な補助療法である。(Clinical Trials.gov 番号 NCT00152217)

N Engl J Med 2007;357:1810-20. Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.

概要

The New England Journal of Medicine (NEJM) に掲載された論文は、“Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine” (「経口フッ化ピリミジン系薬剤 S-1 を用いた胃癌に対する補助化学療法」) で 2007 年 11 月 1 日号に掲載されました¹。

胃癌治療切除後の再発を予防し、生存率の向上を図る目的で手術後に抗がん剤を使用する試みは、半世紀以上前から行われてきました。わが国において臨床試験で種々の抗がん剤を単独あるいは併用して治療効果の検討が行われましたが、科学的に有効性が確認された治療レジメンはありませんでした。1999 年に承認された S-1 (TS-1) は進行再発胃癌を対象とした第 II 相試験において、単剤で 40%以上の高い奏効率が得られ、従来の抗がん剤より治療効果が期待されたため、2001 年から stage II, III の胃癌治療切除症例を対象として、手術のみのグループと手術後 S-1 を 1 年間服用するグループの比較試験 (ACTS-GC 試験) を実施しました。この臨床試験は全国 100 以上の施設が参加して行われ、手術後に S-1 を服

用することで死亡リスクが大幅に減少する効果が認められました。本論文はこの臨床試験結果を報告したものです。

投稿論文の構想

論文執筆担当と投稿先

本臨床試験のプロトコルではもっとも多く症例を登録した施設が論文執筆の権利を有する取り決めになっており、最多登録施設の北里大学東病院が論文執筆を担当することになりました。また、共著者についてもあらかじめ試験調整委員会 (steering committee) で委員長 (principal investigator) の笹子三津留先生をはじめ委員の先生、アドバイザーの中島聰總先生、生物統計家の大橋靖雄先生および症例登録数上位 10 施設の施設責任医師とすることが決められていました。なお、投稿先については論文執筆者に委ねられていました。

本臨床試験は全国 109 施設が参加し、多くの医師、コメディカルの協力により得られた結果であり、論文執筆担当の責任は重大でした。可能な限りレベルの高い雑誌

に掲載されるようにしなければならないという思いでした。少なくともわが国においては、従来の標準とされてきた治療を変えるほどのインパクトのある結果であり、全世界に広く知ってもらうことが必要と考え、世界でもっとも権威のある医学雑誌とされている NEJM に投稿することにしました。

論文の構想

本臨床試験は、中間解析結果で有効と評価され、早期公表となりましたので、速やかに論文を投稿して掲載までこぎ着けなければなりません。また、多くの共著者に投稿論文の確認をお願いしなければならないので、じっくり腰を据えてという状況ではなく、1日も早く論文を作成することに努めました。

ベースとなる胃癌の手術方法(リンパ節郭清)が欧米で標準的に実施されている方法と異なり、日本のみで実施された試験結果が NEJM に受け入れられるか不安はありましたが、以下のことに留意して論文を作成することにしました。

- 1) 論文作成時には、すでに米国と欧州でそれぞれ実施された臨床試験で胃癌手術の補助療法の有効性を示した結果が NEJM に掲載されていたため、これら欧米の臨床試験との違いを明確にして新規性を持たせる。
- 2) 中間解析における統計手法と結果の評価について理解しやすい記載にする。
- 3) 欧米の主要な癌関連雑誌と比較して本文の単語数に制約があるため、簡潔にまとめる。

欧米の臨床試験との違いに関しては、手術方法(リンパ節郭清範囲)の違いがもっとも重要な要因でした。胃切除と D0 あるいは D1 リンパ節郭清を受けた症例が主であった欧米の臨床試験結果に対して日本の症例は D2 リンパ節郭清を受けており、同じ胃癌手術症例でも試験の対象が異なることを述べました。なお、D2 リンパ節郭清を標準としている日本および東アジアの手術成績は欧米のそれと比較して優れており、欧米の補助療法(多剤併用化学療法、化学放射線療法など)を付加したグループにおいても日本の D2 手術後の生存率に達していませんでした。このため D2 手術をベースとしたわれわれの臨床試験結果はより説得力のあるものとの認識を持っていましたが、笹子先生、中島先生からのアドバイスを踏

まえ、本論文がリンパ節郭清に関する議論になることは好ましくないことや単語数の制約もあり、リンパ節郭清の手術成績に関する考察は避けることにして、あくまでも対象が異なることのみ述べることにしました。

統計関連項目については、臨床家が正確に記載することは難しく、生物統計家の力を借りなければなりません。特に本臨床試験は中間解析結果で有効と評価され、結果の公表に至ったため、中間解析に関する統計手法などの詳細な記載が不可欠であり、生物統計家の大橋先生にお願いしました。

投稿論文の規定(本文の単語数、アブストラクトの単語数、図表点数、引用文献数などの制限)では、癌関連で欧米の主要な雑誌の本文の単語数 3,000 語以内に対して NEJM は 2,700 語以内であり、本文を要領よくまとめなければなりません。このため、医学論文の英文チェックに慣れた専門家をお願いして、英文を正確にかつ簡潔に記載することが重要と考えられました。本論文では J. Patrick Barron 先生(謝辞に記載)にネイティブチェックをお願いし、後述の編集担当者との対応に関してもサポートしていただきました。

論文投稿から掲載まで

投稿から査読結果入手まで

共著者全員の確認を経て、NEJM に投稿しました。web での論文投稿後、まず NEJM からの連絡メールが施設サーバーで誤って迷惑メールの扱いになっていないか確認しました。その後、PaperTRAIL で投稿論文が受領後間もなくレビューワーに送られたことが確認でき、門前払いされることなく査読に回ったことでとりあえず安心しました。PaperTRAIL ではレビューワーからの回答状況(受領の有無)について確認することができ、適時 PaperTRAIL を見ることで査読結果の連絡時期の見通しが立ちました。

査読結果対応から再投稿まで

投稿から1ヵ月ほどでエディターから査読結果をメールで受け取りました。3名のレビューワーからは、総評として好意的なコメント(よくデザインされた試験、説得力のある結果、日本などで多くの命が救われるであろう)をいただき、投稿前には日本のみで実施された試験結果が受け入れられるのか不安がありましたが、払拭さ

れました。

個別の指摘事項として、統計家と思われるレビューワーから再解析(生存期間の起算日を手術日ではなく、割付日とすべき)の指摘があり、エディターもこの指摘に関して完全に同意するとコメントが付記されていました。手術後6週間以内に割付を行うことになっていましたので、起算日の変更が試験結果に影響することはほとんどないと思われましたが、エディターが同意している以上対応せざるをえないと感じました。生存率成績が手術後でなく割付後生存率となることに関して、臨床的な意味合いに疑問を持たれた共著者もいましたが、笹子先生と大橋先生からランダム化試験として正論の指摘とコメントがありましたので、再解析して対応することとしました。なお、共著者の疑問は臨床家として妥当なものであり、考察に手術日を起算日とした生存率(3年生存率)とハザード比を記載して割付日を起算日とした結果と同様であることを追記することにしました。また、別のレビューワーから欧米との手術成績の違いとS-1の毒性が北米と日本や東アジアで異なる(北米で高くみられている)ことから一般化には限界があり、アブストラクトの結論で限定すべきとの指摘があり、「東アジアの患者に対して有効な治療」としました。この他の指摘は記載方法などの修正や追記事項であり、特に回答に苦慮するような指摘はありませんでした。

再投稿からアクセプトまで

再解析後に改訂した論文について、共著者の確認を経て査読結果受領から1ヵ月後に再投稿することができました。再投稿後、エディターから何度かメールで確認事項など問い合わせがあり、都度対応しました。PaperTRAILを見る限り再投稿後にレビューワーに送られた形跡はありませんでした。

アクセプトから掲載まで

アクセプトの連絡はメール(非公式：公式には後日郵送されるレター)で受け取りました。投稿した論文が原稿編集部門に回され、以降は原稿編集部門の編集担当者からのメールに対応することになりました。この時のメールに添付された“embargo guidelines”で掲載されるまでの規制事項があり、笹子先生と相談の上、掲載されるまでアクセプトされたことも含めて情報の取り扱いに注意しました。その後、確認のためのゲラ刷り(galley

proofs)が送付される時期(週)が連絡されてきましたので、スケジュールに入れておくことができました。

あらかじめゲラ刷りが送付される時期について連絡は受けていましたが、忘れかけていた週末(金曜日)の朝にメールで多数(80以上)のクエリ付きのゲラ刷りが送られてきました。このメールには、翌週の火曜日の午前中(米国東部時間)までに編集担当者に電話して回答するように(電子ファイルを送付しないように)との記載がありました。なお、翌日のメールで日米間の時差を考慮してメールでの回答でも構わないとの連絡がありましたが、論文のネイティブチェックをお願いしたBarron先生にサポートしていただき電話で回答することにしました。幸いにも休日を挟みましたので、多数のクエリの確認と編集担当者への回答準備を行うことができました。クエリの多くは原稿編集部門で書き直した英文の確認でした。全世界の読者に共通の理解が得られるよう、用語や表現についてはNEJMの標準に統一されているようであり、論文作成者の意図と齟齬がないようディスカッションしたいとのことであり、メールではなく電話での回答を求めた理由が理解できました。掲載予定の4週間前に掲載号の連絡と最終のゲラ刷りの確認があり、この時は24時間以内に回答(メール)する必要がありました。また、この回答後も数回メールで確認を求められました。

再投稿以降のエディターや編集担当者からのメールによる確認は、日々の診療の中で対応することは結構大変でした。特に掲載が近くなるにつれて、回答期限も短くなり、メールのチェックは欠かせませんでした。

掲載後の反響

胃癌はわが国でもっとも罹患者数の多い癌であり、有効な補助化学療法を評価することは重要なテーマでした。当時の『胃癌治療ガイドライン』²においても、「治療群(手術+術後補助化学療法)と対照群(手術のみ)の無作為比較対照試験(RCT)を施行する必要がある」と記載されていました。

本臨床試験の結果については、学会発表やメディアを通じて多くの医師が知るところでありましたが、本論文の掲載(2007年11月1日)により『胃癌治療ガイドライン』の2008年2月の速報で「胃癌術後補助化学療法としてのS-1(TS-1)投与は安全にして有効であり、stage II, III胃癌手術後の標準治療としてよい」と評価され、標準治療として位置付けられることになりました。

その他、海外からはメールで学会発表依頼(The World Cancer Congress 2008)や薬剤提供(購入)の依頼がありました。S-1 が当時海外で承認(販売)されていなかったため、本論文を見て、イスラエルの医師、セルビアの一般人(ガールフレンドの治療目的)、トルコの一般人(夫の治療目的)などからメールが届きましたが、対応については製薬企業に返答をお願いしました。

おわりに

本論文は大規模な臨床試験(RCT)の結果を示したものであり、エビデンスレベルが高く評価され NEJM に掲載されました。今後も積極的に臨床試験に参加して、優れた治療法の確立に携わり、微力ながらもわが国の医療

レベルの向上に貢献したいと考えています。NEJM は世界でもっとも権威のある医学雑誌であり、今後もわが国から多くの研究結果が発信され掲載されることを期待しています。

最後に論文投稿に際して多くのアドバイスをいただいた NEJM 編集委員である北島政樹先生に感謝いたします。

REFERENCES

1. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357:1810-20.
2. 日本胃癌学会(編): 胃癌治療ガイドライン 医師用(第2版), 金原出版, 東京, 2004.



ORIGINAL ARTICLE

Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine

Shinichi Sakuramoto, M.D., Mitsuru Sasako, M.D., Toshiharu Yamaguchi, M.D., Taira Kinoshita, M.D., Masashi Fujii, M.D., Atsushi Nashimoto, M.D., Hiroshi Furukawa, M.D., Toshifusa Nakajima, M.D., Yasuo Ohashi, Ph.D., Hiroshi Imamura, M.D., Masayuki Higashino, M.D., Yoshitaka Yamamura, M.D., Akira Kurita, M.D., and Kuniyoshi Arai, M.D., for the ACTS-GC Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Advanced gastric cancer can respond to S-1, an oral fluoropyrimidine. We tested S-1 as adjuvant chemotherapy in patients with curatively resected gastric cancer.

METHODS

Patients in Japan with stage II or III gastric cancer who underwent gastrectomy with extended (D2) lymph-node dissection were randomly assigned to undergo surgery followed by adjuvant therapy with S-1 or to undergo surgery only. In the S-1 group, administration of S-1 was started within 6 weeks after surgery and continued for 1 year. The treatment regimen consisted of 6-week cycles in which, in principle, 80 mg of oral S-1 per square meter of body-surface area per day was given for 4 weeks and no chemotherapy was given for the following 2 weeks. The primary end point was overall survival.

RESULTS

We randomly assigned 529 patients to the S-1 group and 530 patients to the surgery-only group between October 2001 and December 2004. The trial was stopped on the recommendation of the independent data and safety monitoring committee, because the first interim analysis, performed 1 year after enrollment was completed, showed that the S-1 group had a higher rate of overall survival than the surgery-only group ($P=0.002$). Analysis of follow-up data showed that the 3-year overall survival rate was 80.1% in the S-1 group and 70.1% in the surgery-only group. The hazard ratio for death in the S-1 group, as compared with the surgery-only group, was 0.68 (95% confidence interval, 0.52 to 0.87; $P=0.003$). Adverse events of grade 3 or grade 4 (defined according to the Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute) that were relatively common in the S-1 group were anorexia (6.0%), nausea (3.7%), and diarrhea (3.1%).

CONCLUSIONS

S-1 is an effective adjuvant treatment for East Asian patients who have undergone a D2 dissection for locally advanced gastric cancer. (ClinicalTrials.gov number, NCT00152217.)

From Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara (S.S.); National Cancer Center Hospital (M.S.), the Cancer Institute Hospital (T.Y., T.N.), Nihon University School of Medicine (M.F.), University of Tokyo (Y.O.), and Tokyo Metropolitan Komagome Hospital (K.A.) — all in Tokyo; National Cancer Center Hospital East, Kashiwa (T.K.); Niigata Cancer Center Hospital, Niigata (A.N.); Sakai City Hospital, Sakai (H.F., H.I.); Osaka City General Hospital, Osaka (M.H.); Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya (Y.Y.); and National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama (A.K.) — all in Japan. Address reprint requests to Dr. Sakuramoto at the Department of Surgery, Kitasato University School of Medicine, 2-1-1 Asamizodai, Sagami-hara, Kanagawa 228-8520, Japan, or at sakura@med.kitasato-u.ac.jp.

*The investigators in the Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer (ACTS-GC) group are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2007;357:1810-20.
Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.

NEJM History 5



エーテル麻酔公開実験の様様

NEJM は創刊当初から、科学・臨床に関する最新の報告を掲載してきた。世界初の報告例として、エーテル麻酔の公開実験(1846年)、椎間板ヘルニアに関する詳細な報告(1934年)、初期小児白血病の治療成功例(1948年)などがある。より近年では、AIDS の症例報告をいち早く掲載した。

2009年4月23日号 (Vol. 360, No. 17)

“Association of HTRA1 Mutations and Familial Ischemic Cerebral Small-Vessel Disease”
[HTRA1 の変異と家族性の虚血性脳小血管障害との関連]

掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.48)

●**背景** 禿頭, 変形性脊椎症, 非高血圧性の虚血性脳小血管障害を特徴とする, 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体劣性遺伝性脳動脈症 (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy : CARASIL) の原因遺伝子は明らかにされていない。

●**方法** CARASIL の5家族を対象として, 連鎖解析, 連鎖領域の精密マッピング, 候補遺伝子の塩基配列解析を行った。また, 野生型遺伝子と変異型遺伝子の遺伝子産物の機能解析, 形質転換成長因子 β (TGF- β) ファミリーメンバーによるシグナル伝達の評価を行い, CARASIL 患者2例の脳小動脈において関連遺伝子, 蛋白の発現を検討した。

●**結果** CARASIL の原因遺伝子は染色体 10q 上の 2.4 Mb の領域に連鎖していた。この領域には HtrA セリンプロテアーゼ 1 (HTRA1) 遺伝子が含まれる。HTRA1 は, TGF- β ファミリーメンバーによるシグナル伝達を抑制する機能をもつセリンプロテアーゼである。CARASIL 患者の HTRA1 の塩基配列解析で, 2つのナンセンス変異と2つのミスセンス変異を見出した。このうち, ミスセンス変異と1つのナンセンス変異型の HTRA1 では, プロテアーゼ活性が低下し, TGF- β ファミリーによるシグナル伝達を抑制できなかった。もう1つのナンセンス変異では, ナンセンス変異依存メッセンジャー RNA 分解機構により, HTRA1 蛋白は減少した。患者の脳小動脈の免疫組織化学的解析から, 肥厚した内膜では, エキストラドメイン A 領域を含むフィブロネクチンとパーシカンが, 中膜では TGF- β 1 が発現亢進していた。

●**結論** CARASIL は HTRA1 遺伝子の変異と関連している。今回の結果は, TGF- β ファミリーによるシグナル伝達の抑制障害と, 虚血性脳小血管障害, 禿頭, 変形性脊椎症との関連を示す。

N Engl J Med 2009;360:1729-39. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

私たちの論文は2009年に *The New England Journal of Medicine* (NEJM) に Original Article として掲載されました¹。この研究は, 私たちの研究室ができてから一番大きな仕事です。私たちの研究室は, 辻省次先生(現東京大学神経内科教授)が, 新潟大学神経内科学教室の宮武正教授のもと始められた, 分子生物学を行う研究室が母体となっています。辻教授のご指導のもと, 1990年代後半から神経変性疾患の新規遺伝子の単離を中心とした論文を, *Nature Genetics* に数報, 報告することができました²⁻⁷。しかし, 分子生物学の進歩は著しく, 21世紀に入りますと, ヒトゲノム計画も完了し, ほぼ, 単一遺伝子病の遺伝子単離方法が確立されました。

NEJM に掲載されたこのプロジェクトは, 丁度そんな時期, 辻教授が東京大学にご栄転が決まる直前に, 当時千葉大学にいらっしゃいました福武敏夫先生からのお申し出で開始されました。宮武教授の時代より目標であった脳血管障害に関わるプロジェクトであり, 身の引き締まる思いでした。プロジェクトは大学院生の原賢樹博士を中心に, 桑野良三教授のご協力のもと進められ, 候補遺伝子をいち早く単離することができました。これは,

辻教授がセットアップしてくださったシステムと, 原博士の不眠不休のお仕事によるところが大きかったと思います。

しかし, 当時, すでに遺伝子の単離だけでは超一流紙の掲載は難しい時代に入っていました。また本疾患が本邦からの報告しかないため, 報告の仕方によっては, 極めて稀な疾患の扱いに埋没してしまう可能性もありました。そこで, 機能解析として当時修士課程であった志賀篤博士を中心に TGF- β シグナルの解析を追加いたしました。すべてが初めてのことで解析には予想外の時間がかかりました。しかし, この間に剖検例の結果が追加されるなど, かけた時間の分だけ論文の厚みは増したと思います。その結果, 連鎖解析から病態解析まで網羅する論文にすることができました。ひとえに関わっていただいた多くの方々の努力の賜です。また諦めて途中で報告することを良しとしなかったチームの皆さんの忍耐の御蔭です。

この結果を, できるだけ良い形で報告したいと考え, 投稿先を考えました。論文の内容と, 各々の雑誌の性格を検討した結果, 医学雑誌の最高峰である本誌を考えま

した。それまで NEJM は、疫学や臨床研究が主体というイメージがありました。また遺伝性疾患でも、単離は基礎系の雑誌で、その後の多数例の臨床症状の解析が NEJM というようなイメージでした。私どもの対象とした疾患は、大変稀な遺伝病で、当時日本からしか報告がありませんでした。このことから、著名な雑誌に投稿しても、NEJM の読者である多くの医師の関心を引かないと言われる可能性を、とても危惧していました。しかし、遺伝子の単離のみならず、TGF- β シグナルの異常を示すことができたことが強調できると考えました。丁度そのころ NEJM で単一遺伝子病の脳小血管病の論文がいくつか掲載されており、本誌が脳小血管病に関心をもっていると考えました。脳小血管病の遺伝子単離である点と、今まで大血管の動脈硬化において注目されていた有名なシグナル伝達系である TGF- β シグナルが脳小血管病に関与するというのは、多くの医師にとって驚きをもって迎えられる普遍的な価値があると考えました。

実際、NEJM を見直してみますと、少数例でも、分子生物学的に病態に迫り新しい治療方法を展望できるような発見は、むしろ積極的に受理されていることがわかりました。この少数例であっても、医学の発展にどれだけ寄与できるかという視点で採択されている姿勢が、私どもの研究を認めていただけるかもしれないと、感じさせてくれました。さらに editor に、もともと存じ上げていた著名な研究者がいらっしゃったことも、本誌を選ぶ後押しとなりました。

NEJM は 1/3 しか査読に回らないとも伺っていたので、cover letter や abstract にも推敲を重ね、私どもの論文の普遍的な意味合いを強調できるように心掛けました。投稿後、最初のレビューが返ってきたとき、revise であったことに、1/10 に残った喜びより、ここから先の手順を間違えず、受理までもっていく責任に気が引き締まったことを覚えています。査読者のコメントは概ね好意的で、問題になったのは *in situ hybridization* くらいでした。もっとも恐れていたのが遺伝子改変マウスの追加などの時間のかかる実験の要求でしたので、無理のない、大変しつかりとしたレビューをしていただけたと思っています。十分な検討を重ね、再投稿いたしました。

以前、NEJM について、知人が掲載経験のある方から、通るまでのやり取りがとても大変と伺っていました。しかし受理の返信をいただくまでの editorial office とのやり取りは特に問題なく進み、少し拍子抜けであったよう

に記憶しています。本誌に特徴的だと感じましたのは、むしろ受理された後でした。英文校閲を受けた上で投稿していますが、editor や editorial staff から、本文の言い回しについて何回も推敲していただきました。NEJM の読みやすさ、英語の統一性は、このような editorial staff の努力のもとに担保されているのであることを実感いたしました。それを繰り返した後での著者校正は、今までの校正の中でも、もっとも詳しいもので、質問項目は数十項目に及び、その一つ一つに明快な回答、その言葉を選んだ意味を考えての回答を求められました。曖昧な表現を許さない、論文とは明快で、わかりやすくあるべきだということを、このプロセスで改めて教えていただいたように思います。当時自治医科大学の神経内科の教授でいらっしゃいました中野今治先生が、editor の仕事とはこういう仕事だと勉強させられたとおっしゃっていたことが記憶に残っています。NEJM のコンセプトはすべての医師の生涯教育に役立ち、かつ医学の歴史を変えていく論文の掲載にあることが頷けるやり取りでした。

丁度、「日本からは *Nature*, *Science* には出るけど臨床系の一流紙に出ない」と言われていた時期でした。私どもは、患者さんの疾病に関することは、いずれも臨床という気持ちがあり、一概にこのように言われることに納得できない部分もありましたが、臨床系雑誌の最高峰である NEJM に、原著で、日本人のみで掲載されたインパクトは大きかったと思います。本誌の採択後、日本でも脳小血管病が認知され、本年から特定疾患にも認められるようになりました。この短期間で特定疾患となった背景には、NEJM という雑誌に掲載されたことも大きな一因と考えています。このように学術的にはもちろん、行政的にも、本誌に発表することはとても大きな意義をもちます。

NEJM の採択論文をみますと、確かに、大規模臨床研究が多いのですが、臨床医の卓越した観察眼により少数例から分子病態機序に一石を投じることができるといえるような論文も数多く採択されています。最近の医学は分子生物学的手法や、その理解がなければ、太刀打ちできなくなってきています。医学はもともと目の前の患者さんの病態を解明する *clinician-scientist* により発展してきました。臨床、基礎という不毛な棲み分けはやめて、すべての医師、*clinician-scientist* にとって本雑誌は、目標ともなり、アイデアの宝庫とも言えると思います。また、何よりも、editorial staff の努力により、平易で誤解のない文章に

なっています。この労力が、*Science* や *Nature* 姉妹紙とは異なるように思います。圧倒的に平易で、論理的で、読みやすくする努力がなされています。本誌に匹敵するのは *Nature* くらいではないでしょうか。

decision までは長くても1ヵ月未満と、極めて早いです。症例に根差した新たな視点は、誰もがもつべき臨床医の基本とも言える視点だと思います。分子病態機序に関わる研究でも、普遍的な意味合いがあれば、本誌は積極的に受理しているように思います。欧米の研究者の投稿をみると、結構気軽に本誌に投稿しているように思います。分子病態機序に関わる内容であっても、本誌を念頭に置かれ、挑戦してみてもと思います。

REFERENCES

1. Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* 2009;360:1729-39.
2. Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H, et al. The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q. *Nat Genet* 1993;4:300-4.
3. Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994;6:9-13.
4. Okuizumi K, Onodera O, Tanaka H, et al. ApoE-epsilon 4 and early-onset Alzheimer's. *Nat Genet* 1994;7:10-1.
5. Okuizumi K, Onodera O, Namba Y, et al. Genetic association of the very low density lipoprotein (VLDL) receptor gene with sporadic Alzheimer's disease. *Nat Genet* 1995;11:207-9.
6. Shimohata T, Nakajima T, Yamada M, et al. Expanded polyglutamine stretches interact with TAFII130, interfering with CREB-dependent transcription. *Nat Genet* 2000;26:29-36.
7. Date H, Onodera O, Tanaka H, et al. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. *Nat Genet* 2001;29:184-8.



ORIGINAL ARTICLE

Association of HTRA1 Mutations and Familial Ischemic Cerebral Small-Vessel Disease

Kenju Hara, M.D., Ph.D., Atsushi Shiga, M.Med., Toshio Fukutake, M.D., Ph.D., Hiroaki Nozaki, M.D., Akinori Miyashita, Ph.D., Akio Yokoseki, M.D., Hirotoshi Kawata, M.D., Ph.D., Akihide Koyama, M.Med., Kunimasa Arima, M.D., Ph.D., Toshiaki Takahashi, M.D., Ph.D., Mari Ikeda, M.Med., Hiroshi Shiota, M.D., Ph.D., Masato Tamura, M.D., Ph.D., Yutaka Shimoe, M.D., Ph.D., Mikio Hirayama, M.D., Ph.D., Takayo Arisato, M.D., Ph.D., Sohei Yanagawa, M.D., Ph.D., Akira Tanaka, M.D., Ph.D., Imaharu Nakano, M.D., Ph.D., Shu-ichi Ikeda, M.D., Ph.D., Yutaka Yoshida, Ph.D., Tadashi Yamamoto, M.D., Ph.D., Takeshi Ikeuchi, M.D., Ph.D., Ryoza Kuwano, M.D., Ph.D., Masatoyo Nishizawa, M.D., Ph.D., Shoji Tsuji, M.D., Ph.D., and Osamu Onodera, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

The genetic cause of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL), which is characterized by ischemic, non-hypertensive, cerebral small-vessel disease with associated alopecia and spondylosis, is unclear.

METHODS

In five families with CARASIL, we carried out linkage analysis, fine mapping of the region implicated in the disease, and sequence analysis of a candidate gene. We also conducted functional analysis of wild-type and mutant gene products and measured the signaling by members of the transforming growth factor β (TGF- β) family and gene and protein expression in the small arteries in the cerebrum of two patients with CARASIL.

RESULTS

We found linkage of the disease to the 2.4-Mb region on chromosome 10q, which contains the HtrA serine protease 1 (HTRA1) gene. HTRA1 is a serine protease that represses signaling by TGF- β family members. Sequence analysis revealed two nonsense mutations and two missense mutations in HTRA1. The missense mutations and one of the nonsense mutations resulted in protein products that had comparatively low levels of protease activity and did not repress signaling by the TGF- β family. The other nonsense mutation resulted in the loss of HTRA1 protein by nonsense-mediated decay of messenger RNA. Immunohistochemical analysis of the cerebral small arteries in affected persons showed increased expression of the extra domain-A region of fibronectin and versican in the thickened tunica intima and of TGF- β 1 in the tunica media.

CONCLUSIONS

CARASIL is associated with mutations in the HTRA1 gene. Our findings indicate a link between repressed inhibition of signaling by the TGF- β family and ischemic cerebral small-vessel disease, alopecia, and spondylosis.

From Niigata University, Niigata (K.H., A.S., H.N., A.M., A.Y., A.K., T.T., M.I., Y.Y., T.Y., T.I., R.K., M.N., O.O.); Kameda Medical Center, Kamogawa City (T.F.); Jichi Medical University, Tochigi (H.K., A.T., I.N.); National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo (K.A.); Nihon University School of Medicine, Tokyo (H.S.); Nagaoka-Nishi Hospital, Nagaoka (M.T.); Kashima Rosai Hospital, Kashima (Y.S.); Kasugai Municipal Hospital, Kasugai (M.H.); Minamikyushu National Hospital, Kagoshima (T.A.); Iida Municipal Hospital, Iida (S.Y.); Shinshu University School of Medicine, Matsumoto (S.I.); and University of Tokyo, Tokyo (S.T.) — all in Japan. Address reprint requests to Dr. Onodera at the Brain Research Institute, Niigata 951-8585, Japan, or at onodera@bri.niigata-u.ac.jp.

Dr. Hara and Mr. Shiga contributed equally to this article.

N Engl J Med 2009;360:1729-39.
Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.52)

●**背景** 公共の場に自動体外式除細動器 (AED) の設置が拡大することで、院外心停止患者の生存率が改善するかどうかは明らかではない。

●**方法** 人口ベースの前向き観察研究として、2005年1月1日～2007年12月31日に日本全域で救急隊による蘇生が試みられた院外心停止患者を対象に、国家規模の公共 AED の普及が院外心停止後の生存率に及ぼす影響を検討した。主要評価項目は、最小神経機能障害 (神経機能障害なしまたは軽度) での 1 ヶ月生存率とした。多変量ロジスティック回帰分析を用いて、良好な神経学的転帰と関連する因子を検討した。

●**結果** 対象となった成人の院外心停止患者 312,319 例のうち、12,631 例が心室細動を伴う心原性心停止で、居合わせた人に目撃されていた。このうち 462 例 (3.7%) で、一般市民により公共の AED を用いた電気ショックが行われていた。一般市民により電気ショックが行われる割合は、公共 AED の設置数の増加に伴い 1.2% から 6.2% に上昇した (傾向性 $P < 0.001$)。最小神経機能障害での 1 ヶ月生存率は、居合わせた人に目撃された心室細動を伴う心原性心停止患者では 14.4% であり、公共の AED による電気ショックを受けた患者では 31.6% であった。早期の除細動は、電気ショックを行う者 (市民もしくは救急隊) にかかわらず心室細動を伴う心停止後の良好な神経学的転帰と関連していた (電気ショックまでの時間が 1 分遅れるごとの生存率に対する調整オッズ比 0.91, 95% 信頼区間 0.89～0.92, $P < 0.001$)。公共 AED の設置数が居住地域 1 km² あたり 1 台未満から 4 台以上へ増加するのに伴い、電気ショックまでの時間は平均で 3.7 分から 2.2 分に短縮し、最小神経機能障害で生存する心停止患者数は年間 1,000 万人あたり 2.4 人から 8.9 人へ増加した。

●**結論** 日本における国家規模の公共 AED の普及により、一般市民による電気ショックがより迅速に行われるようになり、院外心停止後の最小神経機能障害での 1 ヶ月生存率が上昇した。

N Engl J Med 2010;362:994-1004. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

論文の概要

われわれの論文は、2010年3月18日に“Nationwide Public-Access Defibrillation in Japan” (「日本における国家規模の一般市民除細動」) というタイトルで、*The New England Journal of Medicine* (NEJM) に掲載されました¹。

病院外での突然の心停止は、日本で毎年 10 万件以上発生しています。突然心停止になった人に対して自動体外式除細動器 (automated external defibrillator : AED) を用いて早く電気ショックを与えることができれば、その救命率は大きく向上するとされてきました。日本では 2004 年 7 月から市民による AED の使用が許可され、2007 年末の時点で医療機関や消防機関以外に約 9 万台の AED が普及していると報告されていましたが、その普及効果については十分検証されていませんでした。われわれは、この研究により、AED の国家規模での普及が、院外心停止患者に対する早期電気ショックを実現し、救命率 (人口当たりの救命例の発生頻度) を向上すること

を実証しました。

本論文が掲載されるまでの経緯

この論文は、総務省消防庁が行っている救急蘇生統計と呼ばれる救急隊員の関わる院外心停止の全例登録が元になっています。このレジストリは世界的にももっともうまく機能しているレジストリの一つ、日本が世界に誇るレジストリの一つと言ってよいのではないかと思います。このレジストリがあるお蔭で、日本全域の蘇生を試みられた院外心停止患者を網羅した研究が実施でき、2004 年から世界でも類を見ないスピードで急速に普及したわが国の AED の効果を検証することができました。本研究は、国家規模で AED の普及効果を証明した世界で初めての論文であり、それが評価されて NEJM に掲載していただいたのだと思います。

心疾患による死亡は先進諸国を中心に、健康施策上の重要な課題です。急性心筋梗塞による死亡の 1/2～2/3 は、病院外での死亡であると報告されるなど²、心疾患

の死亡の多くが院外での突然死であることは古くから知られています。心疾患による死亡を減少させるために、市民による心肺蘇生の普及や AED の使用を含めた院外の救急システムを充実させていく必要があり、病院前の救急医療を充実させていくために、院外心停止の実態を客観的に把握し、検証することが求められてきました。欧米を中心に、院外心停止に関するたくさんの研究が行われてきましたが、言葉の定義や集計の仕方が研究者によってまちまちであったため、客観的比較が困難な状況が続いていました。これを解決するために提案されたのが、「ウツタイン様式」と呼ばれる院外心停止の蘇生記録方式です³。院外心停止症例の蘇生記録を、原因、目撃の有無、バイスタンダーや救急隊員による心肺蘇生の有無やその時間経過などを標準化されたフォーマットにのっって記録することにより、地域間・国際間での蘇生割合などの客観的比較が可能となりました。

ウツタイン様式の重要性は広く認識されていたと思いますが、実際に人口を網羅して導入される例は世界的にも多くありませんでした。どの領域にも言えることですが、全例を網羅したレジストリの運用は容易ではありません。とくに、救急領域で分単位の蘇生記録を求めるウツタイン様式の導入は現場の負担感もあり、理念は理解できても実現は難しかったのだと思います。こうした中、1998年(パイロット集計は1996年から)に、人口880万人を擁する大阪で、当時府下に36あった消防本部の協力により、「ウツタイン大阪プロジェクト」と呼ばれるウツタイン様式による院外心停止例の蘇生記録の収集が始まりました(<http://www.osakalifesupport.jp/utstein/>)。私は当時、群馬で駆け出しの循環器内科医をしていましたが、心肺蘇生の普及に関心を持ち、心肺蘇生の普及効果をどうしたら評価できるだろうと考えているときにこの取り組みを知り、大阪大学救急医学の大学院に入り、このプロジェクトに参加させていただきました。門外漢の私を快く受け入れてくれた当時のプロジェクトチームに心から感謝しています。

ウツタイン大阪プロジェクトでは、救急救命士制度の初期には救急隊員による除細動までに非常に長い時間を要していること、救命の連鎖(Chain of Survival)の改善が院外心停止例の救命率向上に寄与すること、市民による胸骨圧迫のみの心肺蘇生が大多数の院外心停止に対して人工呼吸付の心肺蘇生と同等に有効であることなどを示してきました。ウツタイン大阪プロジェクトの成功を

受けて、総務省消防庁は、2005年1月から全国の消防機関においてウツタイン様式を用いた救急隊の関わる院外心停止例の全例登録を開始しました。これは、世界最大のウツタイン統計であるとともに、国家による院外心停止症例の悉皆調査であり、毎年10万件を超える膨大なデータを集計し続けています。全国でウツタイン様式が導入された2005年前後は、一般市民によるAEDの使用(2004年7月)や、救急救命士による気管挿管(2004年7月)、薬剤(アドレナリン)投与開始(2006年4月)などの、病院前救急医療体制改善の時期と重なるため、この集計により、全国の救急医療体制の評価に役立つだけでなく、これら救命処置行為などの効果の評価を行うことが可能となりました。

正直なところ、この論文を投稿した段階では、NEJMにアクセプトされるのは難しいのではないかと考えていました。もちろん、われわれ自身としては、国全体を網羅した院外心停止登録を用いてAEDの普及効果を検証した研究の価値を信じていましたが、トップジャーナルであるNEJMに採用されるには、いわゆる目新しさが足りないかもしれないと思っていたからです。AEDを用いた早期電気ショックの効果は疑いのないものでしたし、AEDの設置が広がれば、救命される方が増えるというのはある意味当たり前と取られてしまうのではないかとこの心配もありました。

逆に、NEJMに採用していただいたことで、自分自身もこれまでの取り組みにさらに自信を持つことができました。この研究のNEJMへの掲載は、一つの解析であるこの論文だけでなく、本研究に至る一連の継続的取り組みが評価されたのであり、院外心停止の全例登録を実施している全国の救急隊員、消防機関、それに協力している救急医療関係者、ならびにAEDの設置に協力してくれている皆様を含めた、日本の病院前救急医療改善の継続的な取り組み全体が評価されたものだと思います。病院前救急医療の改善、心肺蘇生やAEDの普及啓発をライフワークにしている私自身にとっても、一研究というより、取り組み全体の価値を評価してくれた気がして非常にうれしかったことを今でも鮮明に覚えています。

NEJM 掲載までのプロセスを通じて感じたこと

掲載までのプロセスで感じたことは、一言で表現すると、とにかくNEJMは特別だということです。執拗(笑)

とも言える査読，校正の質の高さは，他の雑誌とは別次元でした。

今回の寄稿に当たって，久しぶりに当時の査読のやり取りを見返したのですが，

“What is the objective and does the paper address it?”

“Do the authors believe that this comparison is not without serious biases? (中略) I believe the data does not give itself easily to a comparison of these two groups.”

といった厳しい指摘に，悩まされた，というか受け取った瞬間はアクセプトは難しいと感じたのを思い出します。ただ，あきらめずに何度も指摘を見返しているうちに，単にダメだと言っているのではなく，建設的な指摘をしてくれていることが見えてきました。editorial kickを潜り抜け，査読に回っただけで十分に可能性があること徐々に思えるようになりました。この研究は，前述の通り，日本における院外心停止の全例登録をベースに，AEDの急速な広がり効果を実証することが目的で，population-baseの研究であるというメリット，意義を強調し，バイアスを避けることができない中で群間の比較をしたいわけではないことなどを丁寧に説明し，内容も大幅にブラッシュアップしました。1回目の査読に対する回答文はシングルスペースで18枚におよび，もう一つ論文を書き上げたような気持ちになりました。

査読者の指摘が非常に的確で，投稿者にとっては厳しいところを突いてくるのはもちろんですが，編集室の質の高さ，こだわりも相当なもので，通常の投稿であれば査読者とのやり取りに相当するような，論文の内容に関わるやり取りも数多く編集室と行ったことを覚えています。救急領域の専門家でない読者にもわかりやすい内容，表現をすることに対するこだわりを強く感じました。上述した通り，われわれの研究は，この領域の国際ガイドラインに従って用語なども用いていますが，そうした表現を含めて編集を受けました。極論かもしれませんが，一流誌ほど英語表現は編集室でその雑誌の体裁に合わせてしっかりと校正されるので，ネイティブでないわれわれが英語の表現にあまり気を使う必要はないのかもしれませんが，当たり前ですが，大切なのは英語表現ではなく研究自体の中身や意味で，それが伝わる範囲の英語であれば，英語表現の手直しに多大な時間を費やすよりは，早く投稿し，査読者や編集者に見てもらうことで，世の中に出る可能性が高まるとも感じました。編集室と

のやり取りを，何度か電話で求められたのも驚きました。私自身は電話で英語のやり取りをするだけの会話力に自信がなかったので，概要をメールで送ったうえで電話をするというやり取りを何度か行ったことを懐かしく思い出します。

NEJMに採用されるまでの長い道のりは，厳しさを痛感すると同時に，査読者，編集室と一緒にあって，よりよいものを作り上げるプロセスであることも感じる事ができました。実際，投稿段階より数段価値のある充実した内容の論文に仕上がったと思います。

NEJM 掲載のインパクト

NEJMに掲載されたことのインパクトは，さまざまなことで感じる事ができました。われわれ自身はもちろん，周囲の研究者たち，指導者たちにもとても喜んでいただきました。メディアにも取り上げてもらいましたし，研究成果を広く世の中の人たちに知ってもらい，とくに救急蘇生領域以外の方々に知っていただくという意味ではこれ以上のインパクトはないと感じました。この論文の掲載を通じて，AEDのさらなる普及促進の意義に加え，人口ベースでウツタイン様式のレジストリを継続することの価値を広く知っていただくことにもなったと思いますし，これらを通じてわれわれの最終的な目的である院外心停止例の救命率向上に貢献できたのではないかと考えています。

臨床研究の目的である研究成果を通じた実臨床の改善という意味においても，トップジャーナルであるNEJMに掲載されるということのインパクト，意義は大きく，これからも(この間もトライしていますが・・・)NEJMに掲載されるような仕事を目指していきたいと思ひますし，皆様にも試みていただきたいと思ひます。

REFERENCES

1. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, et al. Nationwide Public-Access Defibrillation in Japan. *N Engl J Med* 2010;362:994-1004.
2. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E ed. *Heart disease; a textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders, 1997:742-79.
3. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa). *Circulation* 2004;110:3385-97.

ORIGINAL ARTICLE

Nationwide Public-Access Defibrillation in Japan

Tetsuhisa Kitamura, M.D., Taku Iwami, M.D., Takashi Kawamura, M.D., Ken Nagao, M.D., Hideharu Tanaka, M.D., and Atsushi Hiraide, M.D., for the Implementation Working Group for the All-Japan Utstein Registry of the Fire and Disaster Management Agency*

ABSTRACT

BACKGROUND

It is unclear whether dissemination of automated external defibrillators (AEDs) in public places can improve the rate of survival among patients who have had an out-of-hospital cardiac arrest.

METHODS

From January 1, 2005, through December 31, 2007, we conducted a prospective, population-based, observational study involving consecutive patients across Japan who had an out-of-hospital cardiac arrest and in whom resuscitation was attempted by emergency responders. We evaluated the effect of nationwide dissemination of public-access AEDs on the rate of survival after an out-of-hospital cardiac arrest. The primary outcome measure was the 1-month rate of survival with minimal neurologic impairment. A multivariate logistic-regression analysis was performed to assess factors associated with a good neurologic outcome.

RESULTS

A total of 312,319 adults who had an out-of-hospital cardiac arrest were included in the study; 12,631 of these patients had ventricular fibrillation and had an arrest that was of cardiac origin and that was witnessed by bystanders. In 462 of these patients (3.7%), shocks were administered by laypersons with the use of public-access AEDs, and the proportion increased, from 1.2% to 6.2%, as the number of public-access AEDs increased ($P < 0.001$ for trend). Among all patients who had a bystander-witnessed arrest of cardiac origin and who had ventricular fibrillation, 14.4% were alive at 1 month with minimal neurologic impairment; among patients who received shocks from public-access AEDs, 31.6% were alive at 1 month with minimal neurologic impairment. Early defibrillation, regardless of the type of provider (bystander or emergency-medical-services personnel), was associated with a good neurologic outcome after a cardiac arrest with ventricular fibrillation (adjusted odds ratio per 1-minute increase in the time to administration of shock, 0.91; 95% confidence interval, 0.89 to 0.92; $P < 0.001$). The mean time to shock was reduced from 3.7 to 2.2 minutes, and the annual number of patients per 10 million population who survived with minimal neurologic impairment increased from 2.4 to 8.9 as the number of public-access AEDs increased from fewer than 1 per square kilometer of inhabited area to 4 or more.

CONCLUSIONS

Nationwide dissemination of public-access AEDs in Japan resulted in earlier administration of shocks by laypersons and in an increase in the 1-month rate of survival with minimal neurologic impairment after an out-of-hospital cardiac arrest.

From Kyoto University Health Service (T. Kitamura, T.I., T. Kawamura) and the Center for Medical Education, Kyoto University Graduate School of Medicine (A.H.) — both in Kyoto, Japan; and the Department of Cardiology, Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, Surugadai Nihon University Hospital (K.N.), and the Graduate School of Sport System, Kokushikan University (H.T.) — both in Tokyo. Address reprint requests to Dr. Iwami at Kyoto University Health Service, Yoshida-Honmachi, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan, or at iwamit@e-mail.jp.

*The investigators and coordinators participating in the Implementation Working Group for the All-Japan Utstein Registry of the Fire and Disaster Management Agency of Japan are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2010;362:994-1004.

Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

"Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR"
「変異 EGFR を伴う非小細胞肺癌に対するゲフィチニブと化学療法の比較」

掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.56)

●**背景** 上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor : EGFR)の感受性変異を伴う非小細胞肺癌は、ゲフィチニブなどの EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に対する反応性が高い。しかし、その有効性と安全性に関する標準的化学療法との比較はほとんど行われていない。

●**方法** 化学療法による治療歴のない、転移を伴う EGFR 変異陽性非小細胞肺癌患者 230 例を、ゲフィチニブ投与群、カルボプラチン+パクリタキセル投与(標準的化学療法)群のいずれかに無作為に割り付けた。主要エンドポイントは無増悪生存期間とし、副次的エンドポイントは全生存期間、奏効率、毒性作用などとした。

●**結果** 最初の 200 例のデータについて予定された中間解析を行ったところ、無増悪生存期間はゲフィチニブ群で標準的化学療法群より有意に長かった(ゲフィチニブ群の死亡または疾患進行のハザード比 0.36, $P < 0.001$)ため、試験を早期に終了した。ゲフィチニブ群のほうが無増悪生存期間の中央値が有意に長く(10.8 ヶ月 対 化学療法群 5.4 ヶ月, ハザード比 0.30, 95%信頼区間 0.22~0.41, $P < 0.001$)、奏効率も高かった(73.7% 対 30.7%, $P < 0.001$)。全生存期間の中央値は、ゲフィチニブ群 30.5 ヶ月、化学療法群 23.6 ヶ月であった($P = 0.31$)。高頻度にみられた有害事象は、ゲフィチニブ群では皮疹(71.1%)、アミノトランスフェラーゼ値の上昇(55.3%)、化学療法群では好中球減少(77.0%)、貧血(64.6%)、食欲不振(56.6%)、感覚性ニューロパチー (54.9%)であった。ゲフィチニブ群では間質性肺疾患による死亡が 1 例あった。

●**結論** EGFR 変異に基づいて選択した進行非小細胞肺癌患者に対し、第一選択薬としてゲフィチニブを投与した場合、標準的化学療法を行った場合と比較して無増悪生存期間が改善し、毒性も許容範囲内であった。(UMIN-CTR 番号 C000000376)

N Engl J Med 2010;362:2380-8. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

われわれの論文"Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR"は、*The New England Journal of Medicine* (NEJM)の2010年6月24日号に掲載されました¹。本研究の背景として、2004年に同誌に発表されたEGFR遺伝子変異の発見が非常に重要で、非小細胞肺癌(肺癌全体の約8割を占める)で同遺伝子変異を伴う場合は、分子標的薬に分類されるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)がきわめて高い確率で効果を発揮することが示唆されました²。われわれはその結果をふまえて実際の肺癌患者から得た腫瘍細胞の遺伝子を調べ、同遺伝子変異を有する肺癌患者のみを対象としてEGFR-TKIゲフィチニブの前向き臨床試験を行い、小規模ながらやはり高い確率で効果が得られることを確認しました³。当時は、ゲフィチニブによる重篤な薬剤性肺障害が社会問題となっていた時期ですが、高い有効性が予見できれば肺障害のリスク(約5%)があっても臨床的に有用と考えました。その後、国際的な大規模試験(通称IPASS)において腺癌(非小細胞肺癌のうち約7割を占める)でEGFR遺伝子変異を伴う場合はゲ

フィチニブが当時の標準化学療法であったカルボプラチン+パクリタキセル療法より明らかに優れる結果が示され大きな注目を集めました。その解析は同試験の主たる目的ではなくあくまで探索的なものでした⁴。

われわれは、IPASSが行われていたのと同じ時期に、日本国内の多施設の協力を得て「治療前にEGFR遺伝子変異の存在を確認できた肺癌症例に限って」ゲフィチニブとカルボプラチン+パクリタキセル療法を比較する大規模試験(NEJ002)を行っていました。上記IPASSの結果が欧州臨床腫瘍学会で発表されたのは2008年秋でしたが、翌2009年5月、中間解析の段階で明らかにゲフィチニブが化学療法に優る結果を米国臨床腫瘍学会で発表し、同年秋の欧州臨床腫瘍学会でさらに詳細な結果を報告して国内外の専門家から高い評価をいただきました。当時、西日本のグループ(West Japan Thoracic Oncology Group)も同じくEGFR遺伝子変異陽性肺癌を対象にゲフィチニブと化学療法を比較した臨床試験(WJTOG3405)を行っていましたが、われわれが先に結果を出せたことから「遺伝子変異検査に基づいた肺癌の

分子標的治療」という点では世界初でした。なので、NEJ002の結果を医学雑誌としてもっとも権威あるNEJMに投稿することになんの迷いもありませんでした。

本試験の論文をNEJMに投稿したのは2009年10月のことでしたが、少し懸念要素もありました。それは、査読が行われていた同年12月の段階でWJTOG3405の試験結果が論文発表されてしまったことです⁵。先述のとおり、試験結果の発表自体はNEJ002が先行できましたが、ライバルのWJTOG3405は中間解析結果(われわれと同じくゲフィチニブが化学療法に優るという内容)を2009年秋の欧州臨床腫瘍学会に報告し、なんとその3ヵ月後には論文発表という迅速な対応を見せたのです(同試験の研究代表者であった光富徹哉医師の執念を感じました)。論文発表が公式の成果と判断されれば、われわれの結果は「二番煎じ」として低く評価される恐れがあったのです。しかし、NEJMの編集者、査読者はわれわれの試験の価値を十分理解されており、投稿した時期で評価が変わることはありませんでした。

投稿後に査読者から受けた指摘は概ね想定範囲内で対応も比較的容易なものが多かったです。たとえば主要評価項目について、肺癌の臨床試験で広く用いられていた全生存期間ではなく、われわれの試験では無増悪生存期間を採用した点については、EGFR-TKIが(稀な肺障害を除けば)標準化学療法と比べて明らかに毒性が軽く、患者のquality of lifeの維持に寄与することが想定された(実際そのとおりでした)ため、全生存期間に差がなくても初回治療としての有用性を示せると判断した旨を回答し、とくに異議は生じませんでした。唯一苦労した点としては、データの「完成度」について指摘を受けたことです。すなわち、当初の論文は先述のとおり中間解析の結果に基づいたもので200例弱の症例数によるものでした。中間解析は事前の計画に従って200例目が登録された時点から4ヵ月後に行われており、その結果から試験の中止が決定されるまでの間にも30例の患者が登録されましたが、それらの解析は初回投稿時には行っていませんでした。われわれとしては中間解析の結果をまずは論文化し、「全症例」での最終解析結果は別の論文として「二匹目のドジョウ」を狙おうという魂胆がありました。しかしNEJMはそのような「打算」を許さず、試験全体での最終解析結果を示すよう指示してきたのです。短期間のうちに有効性および安全性に関する追加解析を実施することは大変でしたが、逆にその要件をクリアすれば

論文採択に向けて大きく前進するとの感触があったので、皆が一丸となって取り組みました。そして、全230例についての解析結果を期限内に提出し、無事に採択いただくことができました。結果的にもっとも良い形で論文発表できたことは明らかであり、常に良質なエビデンスを提供しようとするNEJMの姿勢にあらためて感服しました。

採択が決定した後、英文については原文から大幅な修正がなされました。私は英語に自信があるわけでもないので、内容が変わらない限り如何様にも修正いただいて結構でしたが、論文のタイトルまでもがなんの連絡もなしに修正されたのは少し驚きました(投稿時のタイトルは“A Randomized Phase III Trial of Gefitinib versus Carboplatin–Paclitaxel for Chemo-Naïve Non–Small-Cell Lung Cancer with Sensitive EGFR Gene Mutations”)。ただ、NEJMは医学全般に関する多様な論文を扱うため、内容や語句は万人にわかりやすいよう配慮されていることを日頃感じていたとおり、現タイトルのほうがシンプルかつ本質的であることに気付かされた次第です。

論文が掲載された後には予想どおりの大きな反響が得られ、多くの祝福メッセージとともに国内外の研究者から「(メタ解析などに)データを使わせてほしい」との依頼も受けました。われわれとしては出し惜しみする理由もないので可能な範囲で協力させていただき、いくつかの研究成果に寄与することができました。ちなみに、新参者であるわれわれの研究グループ(北東日本研究機構; North East Japan Study Group)は略するとNEJSGで、以前は「NEJMみたい」などと揶揄されることもありましたが、実際にNEJMに掲載されてからは誰もそのようなことは言わなくなり、1つの研究グループとして認めていただくようになりました。ただ、何よりも嬉しいのは、この研究結果が日本の肺癌診療ガイドラインが推奨する治療法の根拠となって、多くの肺癌患者さんの治療に活かされていることです。自分たちが良かれと思って始めた先進的治療が標準療法として認められたことを一研究者として誇らしく思います。現在、NEJSGグループではNEJ002に続く新たな大規模比較試験を実施しておりますが、再びNEJMに掲載されるような良い結果が得られることを期待しています。

REFERENCES

1. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:

2380-8.

2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
3. Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T, et al. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006;24:3340-6.
4. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
5. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.



ORIGINAL ARTICLE

Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR

Makoto Maemondo, M.D., Ph.D., Akira Inoue, M.D., Ph.D.,
 Kunihiko Kobayashi, M.D., Ph.D., Shunichi Sugawara, M.D., Ph.D.,
 Satoshi Oizumi, M.D., Ph.D., Hiroshi Isobe, M.D., Ph.D.,
 Akihiko Gemma, M.D., Ph.D., Masao Harada, M.D., Ph.D.,
 Hirohisa Yoshizawa, M.D., Ph.D., Ichiro Kinoshita, M.D., Ph.D.,
 Yuka Fujita, M.D., Ph.D., Shoji Okinaga, M.D., Ph.D., Haruto Hirano, M.D., Ph.D.,
 Kozo Yoshimori, M.D., Ph.D., Toshiyuki Harada, M.D., Ph.D.,
 Takashi Ogura, M.D., Masahiro Ando, M.D., Ph.D., Hitoshi Miyazawa, M.S.,
 Tomoaki Tanaka, Ph.D., Yasuo Saijo, M.D., Ph.D., Koichi Hagiwara, M.D., Ph.D.,
 Satoshi Morita, Ph.D., and Toshihiro Nukiwa, M.D., Ph.D.,
 for the North-East Japan Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Non–small-cell lung cancer with sensitive mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) is highly responsive to EGFR tyrosine kinase inhibitors such as gefitinib, but little is known about how its efficacy and safety profile compares with that of standard chemotherapy.

METHODS

We randomly assigned 230 patients with metastatic, non–small-cell lung cancer and EGFR mutations who had not previously received chemotherapy to receive gefitinib or carboplatin–paclitaxel. The primary end point was progression-free survival; secondary end points included overall survival, response rate, and toxic effects.

RESULTS

In the planned interim analysis of data for the first 200 patients, progression-free survival was significantly longer in the gefitinib group than in the standard-chemotherapy group (hazard ratio for death or disease progression with gefitinib, 0.36; $P < 0.001$), resulting in early termination of the study. The gefitinib group had a significantly longer median progression-free survival (10.8 months, vs. 5.4 months in the chemotherapy group; hazard ratio, 0.30; 95% confidence interval, 0.22 to 0.41; $P < 0.001$), as well as a higher response rate (73.7% vs. 30.7%, $P < 0.001$). The median overall survival was 30.5 months in the gefitinib group and 23.6 months in the chemotherapy group ($P = 0.31$). The most common adverse events in the gefitinib group were rash (71.1%) and elevated aminotransferase levels (55.3%), and in the chemotherapy group, neutropenia (77.0%), anemia (64.6%), appetite loss (56.6%), and sensory neuropathy (54.9%). One patient receiving gefitinib died from interstitial lung disease.

CONCLUSIONS

First-line gefitinib for patients with advanced non–small-cell lung cancer who were selected on the basis of EGFR mutations improved progression-free survival, with acceptable toxicity, as compared with standard chemotherapy. (UMIN-CTR number, C000000376.)

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Inoue at the Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Hospital 1-1, Seiryomachi, Aobaku, Sendai, 980-8574, Japan, or at akinoue@idac.tohoku.ac.jp.

*Contributing members of the North-East Japan Study Group are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2010;362:2380-8.

Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.63)

- 背景** 未破裂脳動脈瘤の自然歴は明らかにされていない。
- 方法** 2001年1月～2004年4月に日本で新たに同定された未破裂脳動脈瘤患者を登録した。動脈瘤の破裂、患者死亡に関する情報、定期的な追跡検査結果を記録した。20歳以上(平均年齢62.5歳、女性68%)で、最大径が3mm以上の囊状動脈瘤を有し、当初はわずかな障害しか呈していなかった5,720例を対象とした。
- 結果** 検討した6,697個の動脈瘤のうち、91%は偶然に見つけられたものであった。動脈瘤は大部分が中大脳動脈(36%)と内頸動脈(34%)に位置しており、動脈瘤の平均径(±標準偏差)は 5.7 ± 3.6 mmであった。動脈瘤11,660個・年の追跡調査期間中に破裂は111例で確認され、年間破裂率は0.95%(95%信頼区間 [CI] 0.79～1.15)であった。動脈瘤の大きさに伴い破裂のリスクは上昇した。直径3～4mmの動脈瘤を基準とする直径別のハザード比は、5～6mmで1.13(95% CI 0.58～2.22)、7～9mmで3.35(95% CI 1.87～6.00)、10～24mmで9.09(95% CI 5.25～15.74)、25mm以上で76.26(95% CI 32.76～177.54)であった。中大脳動脈の動脈瘤と比較すると、後交通動脈と前交通動脈の動脈瘤は破裂する可能性が高かった(ハザード比、それぞれ1.90 [95% CI 1.12～3.21] と2.02 [95% CI 1.13～3.58])。ブレブ(動脈瘤壁の不規則な突出)を伴う動脈瘤もまた、破裂する可能性が高かった(ハザード比1.63, 95% CI 1.08～2.48)。
- 結論** この研究では、未破裂脳動脈瘤の自然歴は、動脈瘤の直径、部位、形状により異なることが示された。(厚生労働省ほかから研究助成を受けた。日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 UMIN-CTR 番号 C000000418)

N Engl J Med 2012;366:2474-82. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society.

key word は “interesting”**はじめに**

本研究のきっかけは、私が米国から帰国した1998年の12月に国際未破裂脳動脈瘤調査(ISUIA)が *The New England Journal of Medicine* (NEJM) に発表されたことである¹。この結果はそれまでのほぼすべての日本をはじめとする未破裂脳動脈瘤の破裂リスクおよび治療成績に関する報告と大きく異なるものであり、全世界、とくに未破裂脳動脈瘤を積極的にスクリーニングする脳ドックの普及した日本の医師に大きな衝撃を与えた。日本人は欧米よりもくも膜下出血が多いことが知られており、これを理由に議論を試みようとした。しかし当時、ISUIA論文のデータに肩を比すような未破裂脳動脈瘤の自然歴に関連する前向き研究および治療成績の研究が日本には皆無であった。なんとか日本発のデータを同レベルの雑誌に掲載し、比較検証をすることができる環境を作ることを目指したのが本研究の始まりである。

私とその論文を抄読会で読んだこと、そして私が

ISUIAの中心でもあったMayo Clinicに留学していたことから、当時東京大学脳神経外科教授であった桐野高明先生および札幌医科大学脳神経外科の端和夫先生から事務局と研究の取りまとめを託された。

登録観察研究の開始

まずプロトコルの作成には血管障害を中心に活躍している全国の脳神経外科医と統計の専門家に集まっただけ、おおよその内容と方向性を検討した。その時点で神経内科医が入っていなかったのは、今にして思うとうかつであった。

当時エビデンスを生む研究としては、無作為比較試験または全く介入の入らない観察研究でなければ意味がないという意見が多数であった。しかし未破裂脳動脈瘤を取り囲む世情は、そのようなプロトコルは無理と判断され、あるがままの状況での(いくらかは治療されてしまう)観察研究とすることとなった。ただしここで重要だったのが、統計委員から、あらかじめ解析の対象と方法を決めた pre-specified な解析を目指さないといけなと進言されたことである。その言葉によりあらかじめ

「何を対象に」「何を求めるか」といったプロトコルを定めておくことができた。

データは目的である「未破裂脳動脈瘤の破裂率およびそれに関与する因子」を明らかにするために必要な最小限のものを集めることとした。複雑な多量のデータを集めれば、その後 *post-hoc* にさまざまな解析が行えることになるが、実際には個々の症例について集めるデータ量と症例登録数は反比例する。したがって、多くの症例のデータを集める場合には、必要最小限の目的を絞ったデータに限るべきである。ただ一方で先ほど述べたようにデータ内容を決定する段階で内科的な視点があればもう少し詳細なデータを集積できたと思う。たとえば、今回得られなかった喫煙の詳細な状況、血圧の治療の有無と管理状況、脂質異常の有無と治療状況などである。このような大規模データは二度と繰り返しができないので、最初のデータ項目の決定は念には念を入れるべきである。

またデータ登録に関しては、これは UMIN の木内貴弘教授とのやり取りの中で、オンラインでの登録方法を確立し、必須項目(入力しないと次に進めない)を増やすことでデータの漏れを少なくし、かつ記載するデータはほぼ皆無として、スクロール、チェックで選択するデータとすることでデータのばらつきを減少させることができたと思われる。

大規模なデータ集積を可能とするもっとも重要なことは、多くの人が本当に知りたいことを明らかにしようとする研究にすることであろうと思う。本研究は日本脳神経外科学会の事業として進めたが、本当に多くの脳神経外科医の無償の努力によって非常に多くのデータが登録された。これは参加してくださった方々が本当にこの研究の結果を知りたかったからであると信ずる。

発刊

どのような研究も、論文にしなければ終わらないし、論文を書かないのであれば、研究などしないほうがよい。

とくに本研究のように日本全国の脳神経外科医および患者さんたちをはじめとした多くの人たちの努力の集積である研究を論文にしないのは恥であり、医師、医科学に携わる者の矜持として絶対に避けなければならないことである。しかしこの 10 年以上に及ぶ研究を継続するうちに、だんだんと初期の意気込みは薄れてくることも事実であり、長期の観察研究ではなんとか意欲を維持す

る努力、そしてコンスタントな激励も重要な要素であると思う。

さて本稿の目的である NEJM 掲載の経験であるが、ひとことで「key word は“interesting”」であると思う。研究が面白い(と訳せばよいのか、興味を引くと訳すべきかは不明)ことが、NEJM の editor にとってはもっとも重要である。彼ら、彼女らは、われわれのような下手な英語を書く者たちの論文でも研究内容が *interesting* と思えば、どんどんその研究報告論文の質を向上するように一緒に(むしろわれわれ以上に)努力してくれる。

今回の論文の経緯を示す。

第 1 回目の投稿 in 2008

実は本研究は 2008 年に *interim result* として NEJM に投稿を試みた。その時の本誌 *deputy editor* である Mary Beth Hamel 女史からの返事は以下である。

Although it is interesting, I am sorry to say it was not accepted for publication.

その後に延々とコメントが続いており、一生懸命読んでもらっていることがわかった。そのコメントのもっとも重大なポイントは観察期間が短いとするものであった。そこで本研究班ではプロトコル変更を行い、観察期間の長期の症例を追加することとした。

第 2 回目の投稿 in 2011

観察期間を 3~5 年延長し、最終データによる報告(今回掲載となったもの)を 2011 年の 11 月末に投稿した。

1 : 1st response

すると今度は *associate editor* である Allan H. Ropper 氏から非常に長いコメントと 3 名の *reviewer* および 1 名の *statistical reviewer* からのコメントが投稿後ほぼ 2 週間で 12 月初旬に届いた。その出だしが以下である。

Your manuscript, “The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms: Results of a Prospective Cohort Study in the Japanese Population,” has been evaluated by outside reviewers and by the editors. We are interested in the paper, but the editors and reviewers have a number of questions about your study.

非常に厳しいコメントもあったが、1 ヶ月以内にしっかりと返答をすることを目標に、統計を担当してくだ

さった京都大学の富成伸次郎先生および中山健夫先生と年末の慌ただしい時期にひっきりなしに連絡を取り、1月年明けには新しい返答用(論文には載らない)の統計解析3つを含む8,400語(基本NEJM本文が2,700語であるから約3倍)の返信と、30ページの一言一句を翻訳したプロトコールおよび統計手法を送付した(本プロトコールはNEJM, UCAS Japan 掲載ページよりアクセス可能)。

ちなみにプロトコールは日本語でかなりしっかりしたものを作っていたつもりであるが、NEJMなどは掲載される場合プロトコールそのものをオンライン情報として載せるので、最初から結果の抜けた論文のつもりで英文で作っておくのがよいと思う。

2 : 2nd response

さて次は1月上旬の当方の返信からまた2週後の2012年2月頭である。今度は前出の deputy editor の Mary Beth Hamel 女史からの返信である。

We are pleased to inform you that we remain interested in publishing your manuscript, "The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms: Results of a Prospective Cohort Study in the Japanese Population." Before we can accept it, we ask that you address the questions and suggestions highlighted in the attached version of your paper and the editors' and reviewers' comments below.

そのコメントを加えたわれわれの原稿というのがすごいことになっていて、一行に4カ所くらいコメントが加えられており、総計120項目を超える質問とコメントが貼り付けてあった。

たとえば、タイトルは"The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort"と変更を推薦された。webに掲載しようとしていた動脈瘤の細かい部位-サイズ別の破裂リスクの表は、これは君たちの論文の中でもっとも重要なデータなので、本文に持ってくるようにと言われた。コメントの中でさまざまな追記を要求されたが2,700語という縛りがある。目一杯字数を使っていたので、どうしようかととはたと困り果てていると、先方のコメントに君たちの strength のくだりの数百語の文章はわかりきっているのでいらぬから、そこを削除して必要な文言を加えなさいと示唆された。たしかに本研究はこれまで集められた未破裂脳動脈瘤研究の中で最大の症例数であり、event (= 破裂)も

最大数起こっている。しかしそれをあえて strength として述べ立てる必要はないわけである。

すべてのコメントにしっかり答える。実際には答えられない項目もあった。それは「何例が参加施設の外来を受診し、何例が本研究に入っているのか?」というきわめて根本的な質問である。実際には現在 STROBE Initiative² などでも力説されているように、観察研究においてもっとも重要なのは母集団のどこを見ているのかということである。本研究を開始した2001年当時にはまだそのようなチェックリストはなく、その数を埋めるべきという常識を持ち合わせていなかった。実は開始数年後に、当時から統計を担当していた京都大学の福原俊一先生からこれは強く指摘された点でもあった。これで掲載は難しいかと悩んだが、正直にわれわれの事情を説明し、なんとかその欠損は大目に見てくれた。多分今後の研究ではそれが許されることはないので、研究に参加しなかった症例の数と特徴はたとえ参加していない症例でも把握していないといけぬ。ただし今回は、その欠点を凌駕して本研究の interesting さが勝っていると判断してくれたのだと勝手に信じている。

3 : Final Response

2月末前に返信を送り、3月8日の午後11時16分に本誌でも執筆をされている NEJM editor-in-chief の Jeffrey M. Drazen 先生から下記の letter が届いた。

Thank you for the article, "The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort," which the *Journal* is pleased to accept for publication.

この手紙は多分私がこれまでの一生で受け取った手紙・メールの中でもっとも嬉しいものの1つであったと思う。実際には私がやり取りはしたが、本来はこれは調査に参加して下さったすべての脳神経外科医が共有すべきものである。アクセプトを writing committee member に伝えた際にいただいたあるメンバーからの返信である。

金字塔です。心からおめでと、そしてご苦労様、を申し上げます。

先生にとって万感胸に迫るものと思います。

そして日本中の脳神経外科医がその想いを共有すると思います。

ただ NEJM では出版の数日前まで受理を秘匿しなければならないという embargo rule がある。出版後には新聞報道や記者会見など多くの反響があったが、すべて脳神経外科学会の事業として進めた。

発刊後

論文³の出版後に下記のようなメールが Drazen 先生から届いた。

Dear Dr. Morita:

We were pleased to publish your article, "The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort," in the June 28th issue of the *New England Journal of Medicine*.

Recognizing that the road from submission to publication requires a good deal of effort on the part of our authors, I am writing at this time to solicit feedback on the process. I would be most grateful to hear from you by e-mail about the experience of having your manuscript reviewed, accepted, edited and published by the *Journal*.

Sincerely,
Jeffrey M. Drazen, M.D.

Editor-in-Chief, *The New England Journal of Medicine*
Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine,
Harvard Medical School

当然であるが返信にはさまざまな返答に窮したこと、コメントから学んだことが多かったこと、これほど熱意を持って論文を読み改善しようとしてくれる雑誌を知らないこと、そして深い感謝を記載した。

その後であるが、NEJM に掲載されるというインパクトはとて大きく数多くの国際的な共同研究の依頼が届いた。最初にオランダのグループからメタ解析への参加を呼びかけられた。これは当初の目的でもあった、欧米中心で行われた ISUIA と日本のデータの比較を可能とする元データによる解析であった。すでにその結果は *Lancet Neurology* に 2014 年に掲載され、PHASES 脳動脈瘤破裂予測スコアとして注目を集めている⁴。本研究により日本人の瘤は欧米人の瘤に比較して同じ条件であれば 3 倍近く破裂しやすいことを示すことができた。また UCAS Japan は全体の自然歴と治療成績のメインテーマ以外に関しては参加者がサブ解析を提案できるシステムとしていたので、いくつかのサブ解析やリスク予測モデ

ルの構築⁵、われわれが主体的に行うメタ解析などが進行中である。

NEJM 発刊から学んだこと

筆者らは今回の論文発表に際して、さまざまな研究のあり方に関する知見を得ることができた。最後にその一部をまとめる。

目指す雑誌を最初から決めること データを小出しにしないこと

本研究は ISUIA に対抗しうる研究とするために、最初から NEJM か *Lancet* を目指すと決めていた。そのような雑誌はまずそれまでに日本語でも論文やなんらかのオンライン情報として報告されている研究データは対象としない。学会での抄録、日本語の論文すべて 12 年間にわたって、正確な破裂率に関する記載は避けてきた。そのため多くの先生から批判をあびたのも事実である。そのことは研究主任の桐野先生と私の間でのみの暗黙事項として守られた。

データ集積は基準に沿って行うこと

データのあり方でもっとも重要なことは pre-specified であることである。後付けの解析や secondary end point を主題にした研究は科学的価値が低い。データを集め始める前にプロトコルを定め、統計解析、サブ解析方法を決めておくことが重要である。プロトコルは NEJM や *Lancet* はそのまま翻訳して提出することが求められるので、始めから英語で書いておくこと。その上で、途中での変更もいつどのように行ったかを記載しておくこと。これが欧米流の科学性を保つことである。いわゆるデータが抜けた論文を書いておくと考えればよい。上記のような雑誌の editor から言ってくる決まり文句に「サブ解析は最初から決められていたか?」「プロトコル、解析方法は最初から決められていたか?」というのがあることを知っておく必要がある。

2005 年以降はさまざまな研究スタイルでどのような情報を集めるべきなのかが報告された⁶。とくに観察研究では先に触れた STROBE Initiative² という指針がある。現在多くの欧米雑誌では、その研究スタイルにより、その研究の指針にあった方法でしたかというチェックリストを確認させられるようになっている。研究を始める前にそのようなものを参考にしておくことが重要である。

独りよがりにならないこと

NEJM や *Lancet* は一般誌である。脳神経外科医の常識にとらわれて論文とすることはできない。たとえば Kaplan–Meier 曲線は 100%を縦軸とする。したがって脳動脈瘤の全体の破裂リスクを同曲線で示すと、ほとんど平坦なカーブとなる。いかに脳動脈瘤が全体としては破裂しにくい病変であるかを示す。また modified Rankin scale など、2 や 3 の意味をしっかりと文章で記載する必要性がある。

上記のような雑誌は図表の数に制限がある。しかし図表の大きさは 1 つの図表が 1 ページを超えるものでも重要な情報を含むものは認められる。図表を見て本研究の対象集団の全体像をつかめるようにすること。そしておおよその結果を見ることができるようを作成することがきわめて重要とされる。

また統計専門家との密な連絡を取ることもきわめて重要である。脳神経外科医の常識でプロトコルを作成せず、科学的な側面から計画を立てることが重要である。統計の専門家は特異な領域や病気に対する臨床的な重要な点の判断は難しい。一方で臨床家は統計的な手法や考え方ができていない。臨床サイドに立った一方的なデータの作り方にしないためにも、また一方でデータが統計的に一人歩きしないためにも、双方で見張るということが重要である。相互の情報交換には、メールも重要であるが、面と向かって話を懇々とする。それが解決を見出す方法であると信じる。とくに論文の revision にあたっては、何度も新しい解析や違った側面でのデータを求められるので、すぐに重要な解析をスパッとしてもらえる環境を作ることが重要である。

誰もが興味を持つことをテーマとすること

もっとも重要なことは interesting な研究をすることである。皆が知りたいことを求める研究をすること。これが共同研究でデータをしっかりと集められる基本であるし、世界中に通用するデータ集積を可能にすることと思われる。トップジャーナルではなくても、その道の一流雑誌に掲載し発表するためには、研究費のための研究ではなく、医学のための研究をすることである。ちなみに NEJM の投稿後何度も繰り返し返答に用いられる interested, interesting という言葉を引き出さないと、このような集中砲火のようなコメントは受け取れない。

NEJM の優れた editor の先生たちは日本人に限られたデータでも面白い(interesting)研究と思えば、どんどんよい論文にしようとしてくれる。それに対応するためには迅速な統計解析の追加を可能にする環境と多くの質問にきちっと返すめげない胆力が必要なのである。

現在の日本の研究体制の問題点

今後さらに国際的競争力を持った研究を達成していくためには現在の日本の研究体制では難しいことがいくつもある。まず研究費のシステムである。年度が 3 年に長くても 5 年となる。すると今回のように 10 年かかるような研究を計画することすら難しい。今回はほとんど脳神経外科医の手弁当、volunteer 的な努力によって情報収集がされたが、今後はなかなかそうはいかない。データ入力や確認作業などは多くの人手と経費を要することである。このような費用を継続的に出費できる研究費の確立が重要であろう。また人件費を長期に出せるシステムも下記のように必要となる。

データを多施設を巡って確認できる research assistant (nurse)を確保し、育てられる環境が必要である。医師が忙しい臨床の合間にデータ照合を行うのは無駄である。

最後にやはり臨床疫学のエキスパートの存在がきわめて重要となる。われわれは幸運に恵まれたが、そうチャンスはない。臨床側の意見や問題点を汲み取ってもらえる統計疫学の専門家がもっと必要なことは明らかである。

結語

UCAS Japan は日本人の未破裂脳動脈瘤がどれくらい破れるのかを明らかにしようとした研究である。日本では多くの研究がなされているが、そのような努力に報いるためにも、情報をしっかりとした形で世界に示すもう一歩の努力が必要である。日本では患者さんは同一の医療機関で経過を観察されることが多く、観察研究には適している。より高いレベルの研究が日本から続々発信されることを祈るものである。そのためには是非良好な研究体制を組めるようなシステムが構築されることを祈るものである。

UCAS Japan の成果はデータ登録に協力してくれた研究者および患者さんたちの努力の賜物であり、この場を借りて、深謝したい。

REFERENCES

1. The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms — risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 1998;339:1725-33.
2. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370:1453-7.
3. The UCAS Japan Investigators. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012;366:2474-82.
4. Greving JB, Wermer MJ, Brown RD Jr, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2014;13:59-66.
5. Tominari S, Morita A, Ishibashi T, et al. Prediction model for three-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. *Ann Neurol* 2015 Mar 6. doi: 10.1002/ana.24400. [Epub ahead of print]
6. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.



ORIGINAL ARTICLE

The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort

The UCAS Japan Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

The natural history of unruptured cerebral aneurysms has not been clearly defined.

METHODS

From January 2001 through April 2004, we enrolled patients with newly identified, unruptured cerebral aneurysms in Japan. Information on the rupture of aneurysms, deaths, and the results of periodic follow-up examinations were recorded. We included 5720 patients 20 years of age or older (mean age, 62.5 years; 68% women) who had saccular aneurysms that were 3 mm or more in the largest dimension and who initially presented with no more than a slight disability.

RESULTS

Of the 6697 aneurysms studied, 91% were discovered incidentally. Most aneurysms were in the middle cerebral arteries (36%) and the internal carotid arteries (34%). The mean (\pm SD) size of the aneurysms was 5.7 \pm 3.6 mm. During a follow-up period that included 11,660 aneurysm-years, ruptures were documented in 111 patients, with an annual rate of rupture of 0.95% (95% confidence interval [CI], 0.79 to 1.15). The risk of rupture increased with increasing size of the aneurysm. With aneurysms that were 3 to 4 mm in size as the reference, the hazard ratios for size categories were as follows: 5 to 6 mm, 1.13 (95% CI, 0.58 to 2.22); 7 to 9 mm, 3.35 (95% CI, 1.87 to 6.00); 10 to 24 mm, 9.09 (95% CI, 5.25 to 15.74); and 25 mm or larger, 76.26 (95% CI, 32.76 to 177.54). As compared with aneurysms in the middle cerebral arteries, those in the posterior and anterior communicating arteries were more likely to rupture (hazard ratio, 1.90 [95% CI, 1.12 to 3.21] and 2.02 [95% CI, 1.13 to 3.58], respectively). Aneurysms with a daughter sac (an irregular protrusion of the wall of the aneurysm) were also more likely to rupture (hazard ratio, 1.63; 95% CI, 1.08 to 2.48).

CONCLUSIONS

This study showed that the natural course of unruptured cerebral aneurysms varies according to the size, location, and shape of the aneurysm. (Funded by the Ministry of Health, Labor, and Welfare in Japan and others; UCAS Japan UMIN-CTR number, C000000418.)

The members of the UCAS Japan writing committee — Akio Morita, M.D., Ph.D., UCAS Japan Coordinating Office University of Tokyo, and Department of Neurosurgery, NTT Medical Center Tokyo, Tokyo; Takaaki Kirino, M.D., Ph.D., National Center for Global Health and Medicine, Tokyo; Kazuo Hashi, M.D., Ph.D., Pacific Neurosurgical Consulting, Sapporo, Japan; Noriaki Aoki, M.D., Ph.D., University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, and Center for Health Service, Outcomes Research and Development—Japan (CHORD-J), Tokyo; Shunichi Fukuhara, M.D., Department of Healthcare Epidemiology, Kyoto University School of Medicine and Public Health, Kyoto, Japan; Nobuo Hashimoto, M.D., Ph.D., National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan; Takeo Nakayama, M.D., Ph.D., Department of Health Informatics, Kyoto University School of Public Health, Kyoto, Japan; Michi Sakai, Ph.D., CHORD-J, Tokyo; Akira Teramoto, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Nippon Medical School, and the Japan Neurosurgical Society, Tokyo; Shinjiro Tominari, M.D., Department of Health Informatics, Kyoto University School of Public Health, Kyoto, Japan; and Takashi Yoshimoto, M.D., Ph.D., National Center for University Entrance Examination, Tokyo — assume responsibility for the overall content and integrity of the article. Address reprint requests to Dr. Morita at the UCAS Japan Coordinating Office, Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan 113-8655, or at ucasj-head@umin.ac.jp.

*The Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan (UCAS Japan) investigators are listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article (10.1056/NEJMoal113260) was updated on June 27, 2013, at NEJM.org.

N Engl J Med 2012;366:2474-82.
Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society.

NEJM History 6



掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.70)

●**背景** 多系統萎縮症は、自律神経障害に加えて、パーキンソンズム、小脳性運動失調症、錐体路障害などのさまざまな症状を伴う難治性の神経変性疾患である。多系統萎縮症は非遺伝性疾患であると広く考えられているが、われわれは、これまでに本疾患の複数の多発家系を見出してきており、このことは、本疾患の発症に、遺伝的因子の関与を示唆するものである。

●**方法** 剖検により診断が確定されている多系統萎縮症の多発家系1家系について、連鎖解析による遺伝子座の絞り込みと、発症者1名の全ゲノム配列解析を行った。また、別の多発家系5家系の発症者、日本からの患者・対照検体(患者363例、対照2組[520例, 2,383例])、ヨーロッパからの患者・対照検体(患者223例、対照315例)、北米からの患者・対照検体(患者172例、対照294例)を用いて、変異解析を行った。これらの解析から見出された変異体について、酵母を用いた相補解析、およびパラヒドロキシ安息香酸-ポリプレニルトランスフェラーゼの酵素活性の測定を行った。この酵素は *COQ2* 遺伝子によりコードされ、コエンザイム Q_{10} の生合成に必須である。リンパ芽球様細胞と脳組織中のコエンザイム Q_{10} 濃度を、高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

●**結果** 多発家系2家系において、*COQ2* 遺伝子に、ホモ接合変異(M128V-V393A/M128V-V393A)と複合ヘテロ接合変異(R387X/V393A)を同定した。さらに、*COQ2* 遺伝子に見出された変異について、*COQ2* 酵素活性の低下をもたらす、頻度の高い変異(V393A)と、まれな変異が、孤発性の多系統萎縮症の発症に関連していた。V393Aの変異は日本人集団でのみ観察された。

●**結論** 機能障害をもたらす *COQ2* 遺伝子の変異は、家族性および孤発性多系統萎縮症発症のリスク上昇に関連しており、この疾患の発症機序に *COQ2* 酵素活性の低下が関与することを示すものである。(文部科学省科研費、厚生労働科学研究費ほかから研究助成を受けた。)

N Engl J Med 2013;369:233-44. Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.

私がこれまでに *The New England Journal of Medicine* (NEJM) に発表した論文は全部で4編ある。その内訳は、first author が1編¹、共著が2編^{2,3}、corresponding author が1編⁴である。この原稿を読んでいただく方々に少しでもお役に立てればと思い、これまでの、NEJM への論文掲載の経緯について、その時々エピソードなども交えて紹介させていただく。

私が、NEJM という journal を強く意識するようになったのは、米国の National Institutes of Health (NIH) で visiting fellow として研究をしていた時に、NEJM に投稿した時からである。私が NIH に滞在したのは、1984~87年であるが、ちょうど、分子生物学の研究手法が、遺伝性疾患の研究に応用され始めた時期である。NIH では、Edward I. Ginns の研究室に所属して、Gaucher 病の cDNA cloning の段階から参加した。それまで、Gaucher 病のことは全く知識がなかったが、NIH に到着して研究室に顔を出した時に、最初に研究室の数年分の

論文の別刷りをどっさり渡され、研究室のそれまでの成果について勉強させられた。2週間ほどかけて、図書室に閉じこもり、すべての論文を読み込んだ。この時に強く印象に残ったのは、Gaucher 病の臨床病型が、肝脾腫が主症状で中枢神経系の症状を伴わない1型と呼ばれるタイプから、中枢神経症状を合併する、2型、3型ときわめて多様であることであった。この臨床的な多様性がどのような分子機構に基づくのか(今の言葉で言えば、genotype-phenotype correlation)理解できるようになると良いなあとおぼろげに感じながら、研究を開始した。1984年の頃というと、まだPCRが開発されておらず、mutationを決定するという自体、大仕事で、いろいろな方法が模索されていた時代であった。患者のゲノムDNAをクローニングすることが、最初は大変であっても、結局は最短であろうと考えて、ゲノムDNA libraryを作成し、変異 *GBA* 遺伝子のクローニングを行い、得られたクローンの塩基配列を、Sanger法で決定すると

いうきわめて laborious な方法をとったが、結果的には、この方法がもっとも効率が良く、世界に先駆けて、Gaucher 病の病原性変異を見出すことができた。

最初に見出した変異は、L444P という変異であった。この段階で、Gaucher 病のそれぞれの病型で、変異の頻度を調べるとともに、変異型の酵素の活性やタンパクとしての安定性を調べることになった。驚いたことに、L444P は、2 型、3 型の患者に高頻度に見られ、1 型では観察されないことがわかり、きれいな genotype-phenotype correlation のあることがわかった。変異酵素の活性や、タンパクの安定性などについての分析データも得て、いよいよ論文執筆する段階になった。当時の状況では、疾患の発症原因となっている変異の発見は、*Nature* や *Science* で発表される例もあり、十分投稿できる内容であると考え、研究室でもその方向で考えていたが、Ed が懇意にしている分子生物学の研究者の 1 人から、この研究成果のポイントは、多様な臨床病型と関連する分子基盤を見出したところにあり、そのような内容は、NEJM をはじめとする臨床系の journal に発表すべきであるというアドバイスをいただいた。疾患で、変異が存在すること自体、当然のことであり、*Nature*、*Science* に向く内容ではないとズバツと指摘された。目から鱗が落ちるといふか、言われてみると、当然のことであり、多様な臨床病型の分子基盤の解明というところを強調するスタイルで論文を仕上げ、NEJM に投稿した¹。査読者から、いくつかの指摘があり、解析の症例数を増やすなど、必要な追加実験を行い、比較的スムーズに採択にこぎつけることができた。Gaucher 病をはじめとして、先天代謝異常症というのは頻度の上では稀な疾患であり、このような疾患の研究に対して NEJM の editorial office が前向きに取り上げてくれることには、少し不思議に思ったところもあったが、今振り返ってみると、先天代謝異常症というのは疾患の発症機構を研究する上で原点になるところであり、欧米には、伝統的にこのような疾患の研究を大切にする考えがあるように感じている。

論文の作成にあたっては、論文の内容や英文について、研究室総出で、native の人達が入念にチェックをして、最終版を提出したが、採択決定後、editorial office から、NEJM の英文のスタイルがあるので、その方針で editing をすると言われ、英文について、膨大な数の修正が入ったことがとても印象に残った。NIH の第一線の研

究者であり、native speaker の人達が入念に手を入れた英文であっても、journal の方針によっては、このくらいの校正を受けるということはとても印象に残っている。この過程で、editorial office からいただいた言葉の中で、“crystal clear”な文章になるようにまとめなさいという言葉は、心に響くところがあった。論文に記載する研究内容について、常に、世界で自分達が一番詳しいという自負を持つことは、当然のことであるが、論文の記述の質においても、“crystal clear”と言えるレベルにまで高めることが、とても大切であると考えようになった。

NIH で学んだことはたくさんあるが、その一つは、journal の選択の仕方であった。つまり、その研究成果の内容、その意義をよく考えて、もっとも適した journal を選択することが大切であるという点である。この考え方はその後もずっと自分のポリシーとして続けている。自分自身は、臨床の教室で診療をしながら、その経験を含め研究をしている立場であり、その病気の診療をしている、あるいは、その病気のことを中心に研究している研究者コミュニティが読む journal は何かを強く意識するようになった。臨床医学全般に波及するような内容であれば、NEJM、*Lancet* などをまずは考えることになる。もし、興味を持つであろう読者層が、神経内科の領域に限られると考えられる場合は、おのずと、specialty の高い journal を選ぶ必要があると考えようになった。そのような考えから、インパクトファクターの高い journal から順にトライしていくというようなことはあまり考えず、どの journal が、その研究成果を発表するのに適切か、どのような読者層に対して研究成果を示すべきか、という点を第一に考えるようになった。

もう一つ NIH で学んだことは、研究者を支える組織が充実していることである。図の作成や写真の撮影など、専門の部署があり、自分で作図する必要などは全くなかった。ラフな手書きの絵を持って行けば、綺麗な図をあっという間に作ってくれた。広報の部門が充実していることにも感心させられた。論文の採択が決まり、発表が間近になった時に、ボスの Ed から、プレスリリースをするから広報に行きなさいと言われた。行ってみると、広報の担当者がいて、研究の成果についてインタビューを受けた。私の話を聞きながらその場で原稿を書き始め、あっという間に立派なプレスリリースの記事が仕上がり、その後、*Washington Post* などで研究成果が

紹介された。今では日本でも広報部門が充実してきているが、当時の日本にはこのように充実した広報部門はなかったと思う。

研究成果をアピールする上で重要なポイントは、当然のことながら、「どのような新しい発見をしたのか」、「その発見には、どのくらいの普遍性があるのか」、「診療に与えるインパクトはどの程度か」であり、このような条件がすべて満たされる場合には、NEJM への投稿を積極的に考えるようにしている。

帰国後は、遺伝性神経疾患の分子基盤を明らかにしたいと考え、DRPLA, SCA2, EAOH などの遺伝性神経疾患の病因遺伝子のポジショナルクローニングを達成することができたが、これらの研究成果は、すべて、*Nature Genetics* 誌に掲載された。genetics の分野への貢献は大きいですが、臨床医学に与えるインパクトは限られているということから、*Nature Genetics* を選択した。

その後、さらに 3 編の論文を NEJM に発表することができた。2 つ目の論文は、新潟大学に勤務した時に開始した研究で、日本で、福武敏夫先生によって見出された CARASIL と呼ばれる疾患についてである²。ヒトゲノムプロジェクトの成果により、ヒトゲノム配列が解読されたこと、microsatellite 多型を用いたゲノム全域の連鎖解析、情報処理技術が整備できてきたことを背景に、日本で見出されてきた疾患に焦点を当てながら、遺伝子探索研究のプロジェクトを進めた。上に述べたような解析技術の進歩もあり、遺伝子探索のスピードは格段に速くなり、CARASIL の病因遺伝子 *HTRA1* を見出すことができた。CARASIL の病因遺伝子の発見だけであれば、NEJM への投稿は実現しなかったと思われるが、この研究成果を発表した NEJM の論文の corresponding author である、小野寺理先生(現新潟大学教授)が、その病態生理について、TGF- β のパスウェイが関与していることを発見し、TGF- β のパスウェイという、普遍性の高い発見をしたことが、NEJM に採択されるポイントになったと考えている。

3 つ目の論文は、Gaucher 病の保因者では、パーキンソン病の発症リスクが高くなるという現象について、世界中の研究者が協力して行ったメタ解析の論文である³。Gaucher 病の保因者にパーキンソン病の患者がよく観察されるという現象は、実は、私が所属した NIH の研究室で、私が帰国した後に入れ替わるようになってきた Ellen Sidransky の臨床的な観察に端を発するものであ

る。その後、彼女は、Gaucher 病の病因遺伝子である *GBA* の変異について関連解析を行い、確かに、パーキンソン病の患者の中には *GBA* 変異の保因者が多いことを見出したのである。この研究成果については、私自身は、最初、かなり懐疑的な目で見ていた。Gaucher 病の保因者は、Ashkenazi Jew の方々に非常に多いので、解析対象(患者および対照群)の人種的な背景が異なると、バイアスを生みやすいので、そのような要素が大きいのではないかと考えた。日本人には、Ashkenazi Jew に多く観察される N370S 変異は存在しないので、日本人の中で関連解析を行えば、Ellen の報告を否定できるのではないかという発想で研究を開始した。ところが、驚いたことに、日本人のパーキンソン病患者について関連解析をしてみると、28 ときわめて高いオッズ比が観察された⁵。その後も、各国から、*GBA* との関連する報告が続き、Ellen が、メタ解析として、全体をとりまとめて論文にしようと発案し、私たちも Ellen に協力することにした。

GBA の解析は、相同性の高い pseudogene があることもあって、解析に労力を要するところもあり、研究室によって、特定の変異だけを調べているところや、私たちのように遺伝子のフルシーケンスをしているところなど、ばらつきがあった。理想的には、同じような解析手法で変異の検出パイプラインを一定にすることが望まれたが、当時、そこまでのことはせずに、現有のデータを使った解析にしようということで、それぞれの研究室のデータを持ち寄る形で、論文をとりまとめた。このように heterogeneous なデータをとりまとめることは非常に難しく、NIH の生物統計の研究者も大変苦労することになった。できあがった論文は、データの質、という点では、それほど満足できるレベルのものではなかったが、解析規模の大きさと、パーキンソン病のリスク遺伝子としてきわめて大きなオッズ比がある、というインパクトの大きさが、採択につながったのだらうと想像している。*GBA* の研究で得た教訓としては、このような関連解析におけるサンプルサイズの大きさである。最初に日本人を対象にした解析でも、神戸大学の戸田達史先生の協力を得ることができ、534 名というサンプルサイズを実現できた。Ellen を中心にして行ったメタ解析では、5,691 名という巨大なサンプルサイズを達成できたことが大きかった。関連解析では当然のことであるが、十分な検出力が期待できる研究デザイン、サンプルサイズを準備することが、研究を開始する段階で必須の事項である。

NEJM の場合、読者層は非常に幅が広く、必ずしも研究者とは限らず、一線の臨床医が多く含まれるので、そのような読者層に対してどれだけアピールする内容か、というところがポイントになるものと思う。その点では、稀少性の疾患を対象にした論文は分が悪いところがある。私は、どちらかというと稀少性疾患を対象にした研究が多いので、この点は常に意識しているところである。この分の悪さを克服するには、やはり、新しい発見であること、概念を変えるような内容、他の分野にもアピールできる普遍性のある内容、診療へのインパクト、といったところがポイントになると考えている。

4 つ目の論文は、多系統萎縮症(multiple system atrophy, MSA)の発症機序に関わる遺伝子 *COQ2* の発見の論文である⁴。MSA では、家族性の発症はほとんど知られておらず、典型的な孤発性の疾患である。前任地の新潟大学でたまたま同胞発症例に遭遇する機会があり⁶、その後、丹念に多発家系の集積を続けるとともに、MSA を対象としたコンソーシアムを立ち上げ、孤発例の収集を開始した。10 年以上にわたり、多発家系の収集と、孤発性 MSA の大規模収集を続けてきたわけである。多発家系の家系数は限られていることもあって、連鎖解析を行っても、候補領域を 80 Mb くらいまでしか絞れず、また、遺伝的多様性(locus heterogeneity)もありそうで、候補遺伝子を絞り込むことに難渋した。このような困難を突破できたのは、次世代シーケンサーの登場によるところが大きい。初期の次世代シーケンサーは、スループットや精度の点で十分なものでなく、試行錯誤を繰り返した。ようやく手応えのあるデータが得られるようになったのは、Illumina の GAI1 というシーケンサーが登場してからである。全ゲノム配列解析がようやく可能になり、候補領域に存在する変異をすべて検出し、病原性変異を同定することができた。次に、この *COQ2* 遺伝子が、孤発性の MSA の発症に関連があるかどうかの検討に入った。日本人の MSA では、確かに、機能障害性の *COQ2* 変異が MSA と関連することを見出したが、他の人種での replication study が必要になり、欧州、北米、豪州の研究者と共同研究のネットワークを構築した。このネットワークの構築は、長年、脊髄小脳変性症の研究で培われてきた人間関係が大きな原動力になった。幸い、多くの研究者仲間賛同をいただき、共同研究チームがすぐにまとまった。この共同研究の結果、孤発性 MSA においても、確かに *COQ2* の機能障害性の変

異が MSA の発症に関連する、とくに日本人では、V393A という変異が、オッズ比はそれほど大きくないが、発症のリスクになっていること、それ以外にも、機能障害性の変異は日本人 MSA だけでなく、欧米の MSA でも観察されることなどを明らかにすることができた。

研究成果がまとまった段階で、投稿先は、自然と NEJM にしようということになった。それは、非常に稀な多発家系での発見を起点に、孤発性の神経変性疾患の発症機構に迫る手がかりを得たこと、得られた成果からコエンザイム Q_{10} (CoQ₁₀) の欠乏が発症に関与する可能性、CoQ₁₀ の補充による治療への可能性が示された、という臨床的な意義、インパクトから、NEJM が最適であると考えたわけである。

この論文は、著者が 74 名という論文になったが、執筆段階では、共著者の方々から実に多くの援助をいただいた。論文の記述に関しても英文だけでなく、MSA に関する記述のしかたや統計解析など、幅広く、強力なサポートをいただいた。NEJM の editorial office では、大変興味を持っていただき、前向きな review だったが、reviewer の数が多く、多様な意見が出たり、revise して再投稿した際には、別の新たな reviewer にまで回され、最初の時の reviewer とは、逆のことを言われたりと、かなり苦勞をさせられた。reviewer からのコメントへの対応や editorial office からのコメントへの対応についても、共著者の方々から、たくさんの具体的なアドバイスをいただき、助けられるところが多かった。採択までに 1 年近くの期間を要したが、*COQ2* 変異が 6 家系中 2 家系でしか観察されなかったこと、孤発性 MSA との関連は、主として変異の頻度を比較する関連解析に基づいていることから、このような遺伝統計学的なデータがどの程度の説得力があるのかという点が editorial office とのやりとりでも時間を要した背景となっており、関連解析に共通する課題でもある。

余談になるが、galley proof の段階で、NEJM のスタイルとして、最初の 1 頁に論文のタイトル、著者、abstract を示すことになっているが、この論文は、author の数が 74 名と多く、著者全員を頁の中に収まるように印刷できない、study group など、何らかの代名詞を使うようにという指示が届いた。もともと、そのような名称の study group を国際共同研究チームとして作っていたわけではないので、そのような名称は出せない突っぱねた。さらに、いろいろ調べてみると、70

名を超える著者数の論文でも全員の名前を印刷した論文があり、その論文を実例に出して、このような前例もあるので、フォントを小さくすれば1頁に収まるのではないか、と突っ張ったが、その論文は中国人が多く含まれていて、中国人の名前は、一般に文字数が多くないので、何とか印刷できたのだと言われてしまった。困り果てていたところ、SydneyのGarth Nicholsonから、Multiple System Atrophy Research Collaborationというネーミングが良いのではと提案をいただいた。確かに座りの良い名称なので、これをeditorial officeに提案したところ、すんなりと受け入れていただき、ようやく出版にこぎつけることができた。

論文の出版後、世界中でたくさんの追試が行われ、MSAの症例で、COQ2変異を有する例は必ずしも多くないというcorrespondenceや、それ以外にもさまざまなコメントがNEJMによせられた。その反響の大きさに驚いたが、それらのコメントに対するreplyを書くなり、限られた字数制限の中で何とかとりまとめて発表した⁷。その後も追試の発表が続いているが、ようやく全体像が明らかになりつつあり、東アジアでは、日本人で見出されたV393Aがほぼ同じような頻度で一般集団で観察され、MSA、とくに、小脳失調が主症候になるMSA-Cで有意に多く観察されること⁸、また、他の変異については、機能障害を強く起こす変異は、頻度は稀であるものの、MSA発症のリスクになっている⁹、という私たちのNEJMでの主張を支持する報告が増えてきている。

このように、孤発性疾患の遺伝学的な関連解析は、低頻度アレルの頻度に地域差が大きく、コンセンサスが固まるまでにかかなりの時間を必要とするように思われるが、NEJMで採択された背景には、孤発性の神経変性疾患の発症機構を遺伝学的なアプローチで迫り、新しい発見に導いた点や、病態機序、治療への可能性が示された点が評価されたものと考えている。

MSAに対するCoQ₁₀の補充による治療の可能性については、医師主導治験として実施する準備が進んでおり、CoQ₁₀の補充による治療効果の有無について、しっかりしたエビデンスが得られることを期待している。この間も、海外の、治験の経験の豊富な研究者や、MSAの臨床で実績のある研究者から、さまざまなアドバイスをいただき準備を進めている。このように、さまざまな局面で、国際的な研究者コミュニティの中のパイプによって

助けられていることを強調したい。

これまでに発表した4編のうち3編は著者の構成が国際的な構成になっている(1編は留学中の研究であるが)。研究を進めていくと、必然的に、国際的な共同研究体制を基軸に進める必要性が出てくることが多く、このような著者の構成になるのは自然の流れであるように思う。最近の日本は、内向きの傾向が強くなっているのではないかということをよく耳にするが、研究の世界は一つであり、国際的な研究者コミュニティの中で、積極的にコミュニケーションを充実させていくことが何よりも大切であると考えている。

REFERENCES

1. Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, et al. A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1987;316:570-5.
2. Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* 2009;360:1729-39.
3. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1651-61.
4. The Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2013;369:233-44.
5. Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, et al. Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66:571-6.
6. Hara K, Momose Y, Tokiguchi S, et al. Multiplex families with multiple system atrophy. *Arch Neurol* 2007;64:545-51.
7. Mitsui J, Tsuji S. Mutant COQ2 in Multiple-System Atrophy. *N Engl J Med* 2014;371:80-3.
8. Lin CH, Tan EK, Yang CC, et al. COQ2 gene variants associate with cerebellar subtype of multiple system atrophy in Chinese. *Mov Disord* 2015 Jan 16. doi: 10.1002/mds.26138. [Epub ahead of print].
9. Ogaki K, Fujioka S, Heckman MG, et al. Analysis of COQ2 gene in multiple system atrophy. *Mol Neurodegener* 2014;9:44-52.

ORIGINAL ARTICLE

Mutations in *COQ2* in Familial and Sporadic Multiple-System Atrophy

The Multiple-System Atrophy Research Collaboration

ABSTRACT

BACKGROUND

Multiple-system atrophy is an intractable neurodegenerative disease characterized by autonomic failure in addition to various combinations of parkinsonism, cerebellar ataxia, and pyramidal dysfunction. Although multiple-system atrophy is widely considered to be a nongenetic disorder, we previously identified multiplex families with this disease, which indicates the involvement of genetic components.

METHODS

In combination with linkage analysis, we performed whole-genome sequencing of a sample obtained from a member of a multiplex family in whom multiple-system atrophy had been diagnosed on autopsy. We also performed mutational analysis of samples from members of five other multiplex families and from a Japanese series (363 patients and two sets of controls, one of 520 persons and one of 2383 persons), a European series (223 patients and 315 controls), and a North American series (172 patients and 294 controls). On the basis of these analyses, we used a yeast complementation assay and measured enzyme activity of parahydroxybenzoate-polyprenyl transferase. This enzyme is encoded by the gene *COQ2* and is essential for the biosynthesis of coenzyme Q₁₀. Levels of coenzyme Q₁₀ in lymphoblastoid cells and brain tissue were measured on high-performance liquid chromatography.

RESULTS

We identified a homozygous mutation (M128V-V393A/M128V-V393A) and compound heterozygous mutations (R387X/V393A) in *COQ2* in two multiplex families. Furthermore, we found that a common variant (V393A) and multiple rare variants in *COQ2*, all of which are functionally impaired, are associated with sporadic multiple-system atrophy. The V393A variant was exclusively observed in the Japanese population.

CONCLUSIONS

Functionally impaired variants of *COQ2* were associated with an increased risk of multiple-system atrophy in multiplex families and patients with sporadic disease, providing evidence of a role of impaired *COQ2* activities in the pathogenesis of this disease. (Funded by the Japan Society for the Promotion of Science and others.)

The members of the Multiple-System Atrophy Research Collaboration are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Shoji Tsuji, Department of Neurology, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan, or at tsuji@m.u-tokyo.ac.jp.

This article was published on June 12, 2013, and updated on July 3, 2014, at NEJM.org.

N Engl J Med 2013;369:233-44.

DOI: 10.1056/NEJMoa1212115

Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.

2014年2月13日号 (Vol. 370, No. 7)

“Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab”

「C5 の遺伝子多様体とエクリズマブに対する反応不良」

掲載論文の日本語アブストラクト (原文アブストラクトは p.75)

●**背景** エクリズマブは、補体蛋白 C5 を標的とするヒト化モノクローナル抗体であり、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) に関連する終末補体介在性溶血を阻害する。日本人 PNH 患者の一部の集団にみられるエクリズマブに対する反応不良の分子的基盤は明らかにされていない。

●**方法** エクリズマブに対する反応が良好な PNH 患者と不良な PNH 患者において、C5 をコードする遺伝子の塩基配列を検討した。これらの患者でコードされていた C5 の機能的特性も評価した。

●**結果** エクリズマブが投与された日本人 PNH 患者 345 例のうち、11 例が反応不良であった。11 例全例が C5 の単一ミスセンスヘテロ接合性変異 c.2654G→A を有しており、p.Arg885His 多型が予測された。PNH 患者におけるこの変異の保有率 (3.2%) は、日本人健常者における保有率 (3.5%) と同程度であった。この多型は漢民族集団においても同定された。反応不良であったアジア系アルゼンチン人患者の 1 例は、きわめて類似する変異 c.2653C→T を有し、p.Arg885Cys が予測された。*in vitro* で非変異 C5、変異 C5 はいずれも溶血を引き起こしたが、エクリズマブと結合し、エクリズマブによって阻害されたのは非変異 C5 のみであった。*in vitro* における非変異 C5、変異 C5 による溶血は、エクリズマブとは異なる C5 部位に結合するモノクローナル抗体 N19-8 を用いると完全に阻害された。

●**結論** Arg885 の変異を伴う C5 多様体の機能的特性は、それがエクリズマブによって阻害されないことと合わせて、その変異を有する PNH 患者のエクリズマブに対する反応不良を説明している。(Alexion Pharmaceuticals 社および厚生労働省から研究助成を受けた。)

N Engl J Med 2014;370:632-9. Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

論文の背景

小職の論文「C5 の遺伝子多様体とエクリズマブに対する反応不良」は、*The New England Journal of Medicine* (NEJM) の 2014 年 2 月 13 日号に掲載されましたが¹、それまでの道のりは決して平坦なものではなく、reject からの一発逆転の復活劇でした。これらの経緯をご紹介します前に、まずは論文にいたる背景について述べます。

小職は、1989 年に大阪大学微生物病研究所附属病院内科 (現大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科) に入局以来、大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野教授 木下タロウ先生のご指導のもと、一貫して発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の病態研究をメインテーマにしてきました。いわゆる PNH オタクであります (笑)。PNH は一つの造血幹細胞の *PIGA* 遺伝子に後天的変異が起こり、その変異細胞がクローン性に拡大する造血幹細胞疾患です。*PIGA* 変異により GPI アンカー型蛋白の合成障害をきたし、CD59 や DAF などの GPI 型補体制御因子を欠損する PNH 血球が補体の活性化に伴い溶血を起こします。1993 年、木下先生を中心とす

る大阪大学のグループは、PNH の病因遺伝子として *PIGA* のクローニングに成功しました²⁻⁴。当時は大学院生だったのですが、PNH という一疾患の病因遺伝子の解明というエポックメイキングな場面に遭遇できたことは、その後の研究に大きな財産となりました。小職に与えられたテーマは、PNH 患者由来 B 細胞株を樹立するというもので、その後のクローニングの材料に使われたことを考えると、多少なりとも貢献できたのではないかと自負しております。

2001 年に思うところあり医局を飛び出し、米国 Duke 大学に 2 回目の留学をすることになりました。2005 年には、幸運にも Roche のグラント (Roche Foundation for Anemia Research) を得て、RNA アプタマーを用いた、補体インヒビターを含む新規薬剤の開発に取り組みました。残念ながらこのプロジェクトは、大きく結実することはありませんでしたが、この頃 PNH 溶血に対する治療薬として開発されたのが、補体第 5 成分に対するヒト化単クローン抗体であるエクリズマブです。まず英国で 11 例を対象に開始されたパイロット試験で顕著な溶血抑制効果が示され⁵、次いでグローバルで行われた 87 例

を対象にした二重盲検第 III 相多施設共同臨床試験 TRIUMPH の成績を受けて、2007 年には欧米諸国で承認にいたりました⁶。ほとんどの症例で溶血の指標(主要評価項目)である LDH 値は、投与後 1 週で 2,000 U/L から 500 U/L まで低下し、2 週目以降は正常上限に維持されました。米国で FDA の審査を受けた際に「これほど主要評価項目で有意差のある臨床試験は他に例がない」と言われたという逸話が残るほどで、エクリズマブは根治療法ではありませんが、まさに「劇効き」という言葉がぴったりの薬剤です。

2007 年に突然、家庭の事情で帰国を決断せねばならなくなりました。ちょうどその頃、本邦では大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科の金倉譲教授が治験調整医師となり、日本人 PNH 患者 29 例を対象にした本邦第 II 相臨床試験 AEGIS が開始されつつあり、医局を飛び出したという経緯はあったものの、治験実務担当として帰局を許されました。

エクリズマブ不応症の解析

エクリズマブは PNH の溶血を抑制するのみならず、血栓症発症リスクの軽減、慢性腎機能障害の改善、溶血によって放出された遊離ヘモグロビンの一酸化窒素(NO)捕縛に伴う平滑筋攣縮関連の臨床症状(嚔下困難、男性機能不全、腹痛、肺高血圧など)の改善など、さまざまな副次効果が期待される薬剤です。ところが、AEGIS が開始されて間もなく、溶血の指標である LDH 値が全く低下しない不応症を 29 例中 2 例に認めました。これまでに、欧米を中心に 2,000 例以上に投与されてきましたが、このような不応例の報告はなく、本邦固有の現象と思われました。エクリズマブの血中有効濃度は、いずれのエクリズマブ投与血清(ピーク時/トラフ時)においても維持されていました。これらの血清の溶血活性を調べると、有効例では抑制されたのに対し、不応 2 例では抑制されませんでした。そこで、エクリズマブ投与前血清にエクリズマブを添加して濃度勾配溶血試験を行ったところ、健常者と有効例では抑制されたものの、不応 2 例では高濃度にしても抑制されませんでした。エクリズマブと結合エピトープの異なる抗 C5 抗体 N19/8 を用いて溶血試験を行うと、不応 2 例も健常者や有効例と同様に抑制されました。そこで、C5 遺伝子の塩基配列を解析したところ、不応症のエクソン 21 にヘテロ変異 c.2654G>A を認め、p.Arg885His 多型が予測されま

したが、有効例にはこの変異は認めませんでした。これらの遺伝子組み換え型 C5 蛋白を作成し、蛋白機能特性を解析しました。野生型 C5、変異型 C5 はいずれも溶血活性を保持していましたが、エクリズマブと結合し、エクリズマブによって溶血が抑制されたのは野生型 C5 のみでした。一方、N19/8 抗体に対しては野生型、変異型いずれの C5 によって構築された溶血も同様に抑制されました。本邦ではエクリズマブ承認後のこの時点で 345 例に投与され、さらに 9 例(合計 11 例)の不応症が確認され、全例で c.2654G>A ヘテロ変異を確認しました。日本人の健常者 288 人(男性 200 人、女性 88 人)で c.2654G>A 変異のスクリーニングを行ったところ、ヘテロ変異を 288 人中 10 人(3.5%)に認めました。本邦 PNH 患者の変異保有率(345 例中 11 例; 3.2%)は、健常者における保有率(3.5%)と同程度で、健常者-患者間にセレクション-プレッシャーはなさそうでした。

以上のように、日本人(アジア人)固有の C5 遺伝子多型により、エクリズマブ不応症をきたしている機序が解明されたわけですが、この C5 遺伝子多型のアジア諸国における、さらには世界各国における広がりについては疑問が残るものの、それは次の課題とし、ここで一旦論文をまとめることにしました。

reject からの奇跡の復活？ 浪花節が通じた!?

どこのジャーナルに投稿するかについては、日本でエクリズマブが効かない症例があるということを公表すると株価にも影響するのではないかとという危惧から *Blood* あたりが妥当ではないかという意見もありましたが、またとないチャンスなので scientist としては最高峰のジャーナルにチャレンジしたいという強い思いが通じ、最終的には NEJM にトライすることに決めました。ただ、研究の質には自信があったものの、PNH という ultra rare な疾患のさらにその一部の症例に見出されたマイナーな現象なので、インパクトが低いと判断されてしまうのではないかと一抹の不安は正直ありました。投稿して 2 週間が過ぎた頃、deputy editor の Dan L. Longo 博士から返事が来ました。2 名のレフリーのコメントは概ね良好でした。reviewer 2 から「今回の多型の人種間の広がりを解析すれば、さらにインパクトは増す!」という想定内の指摘はあったものの、reviewer 1 “Nicely delineated the pathophysiology (病態生理をうま

く描写!)," reviewer 2 "Be commended on the rigor of their experimental design (厳格な実験は賞賛に値する!)"と、一言で言うに「絶賛」でした。にもかかわらず、あろうことか、editorial office の裁定は、「他の論文と比較してメリットが少ないので、編集会議で不採択となった」というものでした。「やっぱり難しいんですかねえ!?!」と金倉先生とガックリ肩を落とししかけていた時に、間髪を容れずにアメリカの共同研究者である Paul Tamburini 博士から「レフリーの意見を無視した editor の冒涇だから反論すべきだ!」という激励メールが届きました。一旦奈落の底に落ちたわけですが、もう失うものはないと開き直り、当たって砕けるの精神で反論文を書きまくりました。「レフリーの意見を全く無視した裁定を下して、レフリーの労力を一体何やと思ってんねん! 考えを改めるべきだ」と一通り文句を書いた後、「レフリーのコメントはすべて簡単にクリアできるし、他に面白いデータもあるので revise するチャンスは是非与えてほしい」と持っている隠し球をすべてさらけ出し、「もし少しでも可能性があるのなら電話で議論したい(内心ビクビクしながら、かかってこんかい)! 権威のあるジャーナルが、真摯に対応することを望みます!」と最後に締めくくりました。ちなみにここで使われた説得力のある流暢な英語は、小職のベタな原文をタロウ先生と Paul が添削した賜物です。その翌日だったと記憶しますが、Longo 博士から「今回の裁定に対する懸念と再投稿への情熱について編集会議にかけた結果、初回投稿より採択の可能性が上がることは保証できないが、再投稿してもよい」という返事をいただきました。NEJM には、血も涙もあったわけです!

Road to Publication — revise から accept まで

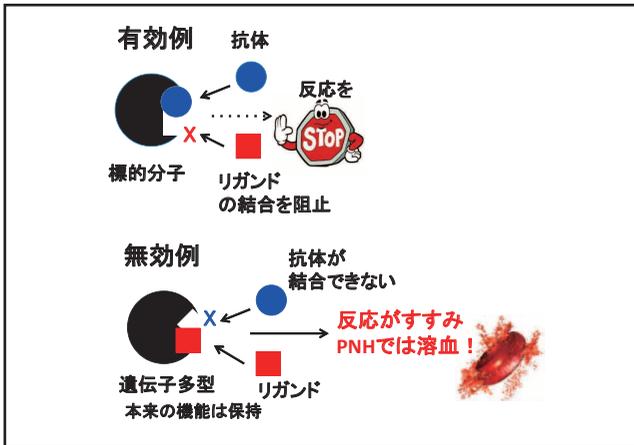
この時思わず、金倉先生と2人でガッツポーズ(まさにガッツ石松, OK 牧場!)でした。でもそれからがまた、大変でした。この頃、アルゼンチンからエクリズマブ不応症患者の紹介を受けていました。話をよく聞くと、アジア系アルゼンチン原住民ということが判明し、もし日本人不応症と同じ変異があれば、われわれの祖先がアジアから北アメリカ、南アメリカと渡って行った間接的証拠となって、非常に意義深いのではないかとエキサイトしました。ところが、それほど甘くないのが世の常でありまして、同じ変異ではなかったのですが、隣の塩基

で変異蛋白は同じというきわめて類似するヘテロ変異 c.2653C>T を認め、p.Arg885Cys が予測されました。この蛋白(p.Arg885)がこの現象の hot spot なのであろうと考えられました。アルゼンチンの共同研究者に至急、これまでの経緯を説明し、共著者に加わってもらうことに同意してもらいました。また、レフリーのコメント(人種間の広がり)にはしっかり答える必要があると考え、多型のスクリーニングをお願いしていた共同研究者である東京医科歯科大学の稲澤譲治先生にも相当無理なお願いをいたしました。同教室の林深先生に突貫工事でスクリーニングをしていただいた甲斐もあり、幸運にも日本型多型は中国漢民族集団において確認されました。この結果は、われわれの祖先は間違いなく中国大陸から渡ってきたことを裏付けるものでした。一方、アルゼンチン型変異は、100 例前後の解析では英国人、中国漢民族、メキシコ原住民いずれにおいても検出されず、保有率がさらに低い可能性が示唆されました。これらの結果を追加し、再投稿しました。その後、数回のやり取り(revision)を経て、最終的に accept となりましたが、そこからも結構大変でした。editorial team の校正は半端なく、solid な修正を要求されますし、プロトコルや IRB 審査書類の英語版を短期間で作成せねばならず、無事掲載されるまでは緊張の連続でした。

NEJM 効果と今後の展望

今回の研究は、PNH という ultra rare な疾患のさらにその一部の症例に見出されたマイナーな現象ではありましたが、分子標的療法全盛の昨今、その中核を担う抗体医薬の反応性を検討する上で大変意義深い知見となりました(図1参照)。世間を賑わす世紀の大発見では全くありませんが、そこは流石 NEJM, 1 年経った今も、その効果をじわじわと実感する今日この頃です。論文出版の前日に大学にて記者発表を行い、数社の新聞には科学記事にさせていただきました。その後、個別に取材していただいた日刊工業新聞の林武志記者とは、小職の留学先である Duke 大学のバスケットボールの話題で大いに意気投合し、科学記事以外にも、今回ご紹介した reject からの復活劇について、「レーザー」というコラムに「浪花節でだめ押し」というタイトルで面白可笑しく取り上げていただきました。Faculty of 1000 には2名のメンバー(4,000 名のトップリサーチャーである評価者)の先生に取り上げていただき、高評価をいただきましたし、記念

図 1. 抗体医薬不応の機序



すべき第 50 回補体シンポジウム(会長若宮伸隆先生, 旭川)においては, 優秀賞を受賞いたしました。7th International Conference on Complement Therapeutics (Olympia, Greece)にご招待いただき, 講演では持ち前のユーモアとギャグで会場を爆笑の渦に巻き込み, 最後はスタンディングオベーションとなりました(あくまで自己申告ですが)。今回の結果は, 共同研究者のアレクシオン社にとっては決して好ましいものではありませんでしたが, 協調して成果にまとめることができましたことに感謝するとともに, 企業イメージの向上につながったと確信いたします。本邦における不応症例の発表がきっかけとなり, 新薬開発を目指す複数の企業がしのぎを削る状況となり, にわかこの領域の臨床研究も活気付き, 今後の展開が楽しみになってきました。

レフリーの高評価にもかかわらず不採択との理不尽な通知を受け取った当初は, 担当 editor の Longo 博士をたいそう恨みにも思いました。しかしながらよくよく考えてみると, Longo 博士は評価してくれたからこそレフリーに回してくれたのでしょう。レフリーの評価は高かったものの, 編集者会議で相対的にインパクトが低いとの判断から不採択となったのだらうと思うようになりました。少々無礼な反論文を送りつけたわけですが, アジア人の戯言と冷たくあしらわず, 編集会議にかけあってくださった Longo 博士, そして真摯に向き合って再評価いただいた編集委員, とくに editor-in-chief の Jeffrey M. Drazen 博士には, ただただ感謝, 感謝です。血液内科医にとってもっともコアな学会である米国血液学会には, 1994 年から欠かさず参加しております。10 年くらい前からでしょうか, NEJM のブースが出演して

いることを知り, ブースに NEJM のカレンダーをもらいに行くことが恒例となり, 何人かの女性スタッフの方とはいつしか顔見知りとなって, 「今年も来ましたよ! 元気でしたか?・・・また来年!」などと会話を交わすことが学会の楽しみの一つであります。NEJM は決して狙って狙えるほど生易しいものではありませんが, 狙う気持ちを常に持つておかないと, 宝くじに当たるような幸運が降ってくることは決してないのも事実です。常に上を狙うマインドだけは失わずに, 今後も研究したいものです。NEJM には血も涙もあります! 臆することなかれ! 大和魂でガンガンいきましょう!!

REFERENCES

1. Nishimura J-i, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med* 2014;370:632-9.
2. Miyata T, Takeda J, Iida Y, et al. The cloning of PIG-A, a component in the early step of GPI-anchor biosynthesis. *Science* 1993;259:1318-20.
3. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 1993;73:703-11.
4. Miyata T, Yamada N, Iida Y, et al. Abnormalities of PIG-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1994;330:249-55.
5. Hillmen P, Hall C, Marsh JCW, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350:552-9.
6. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233-43.

ORIGINAL ARTICLE

Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab

Jun-ichi Nishimura, M.D., Ph.D., Masaki Yamamoto, M.D., Shin Hayashi, M.D., Ph.D., Kazuma Ohyashiki, M.D., Ph.D., Kiyoshi Ando, M.D., Ph.D., Andres L. Brodsky, M.D., Ph.D., Hideyoshi Noji, M.D., Kunio Kitamura, M.D., Ph.D., Tetsuya Eto, M.D., Toru Takahashi, M.D., Masayoshi Masuko, M.D., Ph.D., Takuro Matsumoto, M.D., Yuji Wano, M.D., Tsutomu Shichishima, M.D., Ph.D., Hirohiko Shibayama, M.D., Ph.D., Masakazu Hase, Ph.D., Lan Li, M.D., Krista Johnson, M.Sc., Alberto Lazarowski, Ph.D., Paul Tamburini, Ph.D., Johji Inazawa, M.D., Ph.D., Taroh Kinoshita, Ph.D., and Yuzuru Kanakura, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

From Osaka University Graduate School of Medicine (J.N., M.Y., H.S., Y.K.) and World Premier International Immunology Frontier Research Center and Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita (T.K.), Medical Research Institute and Hard Tissue Genome Research Center, Tokyo Medical and Dental University (S.H., J.I.), Tokyo Medical University (K.O.), and Alexion Pharma (M.H.), Tokyo, Tokai University School of Medicine, Isehara (K.A.), Fukushima Medical University, Fukushima (H.N., T.S.), Ichinomiya Municipal Hospital, Ichinomiya (K.K.), Hamanomachi Hospital, Fukuoka (T.E.), Yamaguchi Grand Medical Center, Hofu (T.T.), Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata (M.M.), Japanese Red Cross Takayama Hospital, Takayama (T.M.), and Iwate Prefectural Central Hospital, Morioka (Y.W.) — all in Japan; University of Buenos Aires, Buenos Aires (A.L.B., A.L.); and Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT (L.L., K.J., P.T.). Address reprint requests to Dr. Nishimura at the Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan, or at junnishi@bldon.med.osaka-u.ac.jp.

Drs. Nishimura and Yamamoto contributed equally to this article.

N Engl J Med 2014;370:632-9.
DOI: 10.1056/NEJMoa1311084

Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

Eculizumab is a humanized monoclonal antibody that targets complement protein C5 and inhibits terminal complement-mediated hemolysis associated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). The molecular basis for the poor response to eculizumab in a small population of Japanese patients is unclear.

METHODS

We assessed the sequences of the gene encoding C5 in patients with PNH who had either a good or poor response to eculizumab. We also evaluated the functional properties of C5 as it was encoded in these patients.

RESULTS

Of 345 Japanese patients with PNH who received eculizumab, 11 patients had a poor response. All 11 had a single missense C5 heterozygous mutation, c.2654G→A, which predicts the polymorphism p.Arg885His. The prevalence of this mutation among the patients with PNH (3.2%) was similar to that among healthy Japanese persons (3.5%). This polymorphism was also identified in a Han Chinese population. A patient in Argentina of Asian ancestry who had a poor response had a very similar mutation, c.2653C→T, which predicts p.Arg885Cys. Nonmutant and mutant C5 both caused hemolysis in vitro, but only nonmutant C5 bound to and was blocked by eculizumab. In vitro hemolysis due to nonmutant and mutant C5 was completely blocked with the use of N19-8, a monoclonal antibody that binds to a different site on C5 than does eculizumab.

CONCLUSIONS

The functional capacity of C5 variants with mutations at Arg885, together with their failure to undergo blockade by eculizumab, account for the poor response to this agent in patients who carry these mutations. (Funded by Alexion Pharmaceuticals and the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.)

NEJM History 7



200周年を迎えて最初の号の表紙

1812年の創刊以来、NEJMは医学界に貢献し続け、2012年で200周年を迎えた。NEJMは、研究・臨床におけるゴールドスタンダードであり続けるため、厳しい査読と質の高い編集によって情報の新しさ・正確性・科学的重要性を保っている。これからも、時代の流れとニーズに合わせて、さまざまな可能性を模索しながら最新技術とともに進化を続けていく。

NEJM 投稿規定

本投稿規定は、*The New England Journal of Medicine (NEJM)* のウェブサイトに掲載されている、論文投稿に関する主要な情報を翻訳・編集したものです。本投稿規定に記載されている内容について最新かつ正確であるよう細心の注意を払っておりますが、情報の完全性を保証するものではありません。また、投稿規定は変更される可能性があります。最新の投稿規定につきましては *NEJM* のウェブサイト (<https://cdf.nejm.org/misc/authors/>) をご確認ください。投稿者ご自身で判断されることを要望いたします。

論文原稿

未発表の論文が審査の対象となります。論文およびその主要な内容、表、または図の一部が、本誌発表以前に他誌に掲載されたことがなく、掲載や投稿の予定がないものに限り受理します。本規定は学会に関連して発表された抄録や新聞記事には適用されません。投稿時に、審査対象論文と密接に関連する論文をすべて添付してください。本誌は、同じ研究に関連する内容を扱う論文を再発表することを認めません。

すべての論文に関し、著者は下記の通則に従ってください。それぞれの論文の語数や指示については**査読対象論文の種類 (p.80)** をご確認ください。語数のガイドラインに従ってください。

本ガイドラインは医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE) による「医学雑誌への統一投稿規定 (ICMJE Recommendations)」 (<http://www.icmje.org/>) に準拠します。

投稿原稿に関するさらなる情報は、本誌の Editorial Policies (<http://www.nejm.org/page/about-nejm/editorial-policies>) をご覧ください。

著者

ICMJE Recommendations に記載されているとおり、著者の要件は以下について実質的に貢献した者とします。

- 研究の構想およびデザイン、またはデータの収集、分析、および解釈を行った者
- 論文の起草、または重要な知的内容に関する修正を行った者
- 掲載されることになる版を最終的に承認した者
- 論文全体に対して責任をもち、論文全体の精度・完全性に関わる疑義が生じた際に、適切に調査・解決することを保証する者

各著者は、ICMJE Recommendations の著者基準を満たしていることを証明する陳述書に署名してください。グループ名には少なくとも 1 名の著者が併記されるものとします (例: Thelma J. Smith, for the Boston Porphyria Group)。著者は、投稿過程の一環として、原稿編集以外で執筆時に援助を受けたかどうかを記さなければなりません。

投稿後の著者の変更は、著者全員の書面による承認が必要です。

保証

下記の事項について論文内の適切な箇所に明記してください。

- 該当する場合は、関連施設の治験審査委員会または倫理委員会により研究プロトコルの承認を受け、すべての参加者から書面によるインフォームドコンセントを得ていること
- データ解析者の身元
- 臨床試験の場合には、登録番号と登録名 (N Engl J Med 2004;351:1250-1 を参照のこと)
- マイクロアレイデータを含む研究の場合には、アクセッション番号とリポジトリ名

必要書類

オンライン投稿では、論文とは別にカバーレターを送付する必要はありません。その代わりに、著者の情報を入力するテキストボックスを設けています。事前に書かれたカバーレターからカット & ペーストしても構いません。また、テキストボックスは空欄のままでも構いません。

投稿後の著者の変更は、著者全員の書面による承認が必要です。

Original Article の著者は、投稿時には正式な Disclosure Form を開示する必要はありません。必要に応じて、後

日こちらから要請いたします。ただし、重大な利益相反関係に関しては、カバーレターもしくは Source of Funding 欄に記載してください。

Review Article の著者は全員、Disclosure Form (<http://www.nejm.org/userimages/ContentEditor/1277392443758/ICMJEDisclosureForm0521101RE.pdf>) の提出が必要です。

電子ファイルおよび図

すべての本文、参考文献、図の説明文、表は 1 つのファイルにまとめ、ダブルスペースに設定してください (ファイル形式は Word.doc が望ましいです)。図は、本文のファイルに挿入するか、別途アップロードしてください。本文のファイルに挿入する形式が望ましいですが、複雑な画像などうまく組み込めない場合は別途送付しても構いません。査読用の図は低解像度の画像でも可能ですが、後に高解像度ファイルの提出を求められます。

図の説明文は本文と同じファイルにまとめることとし、図には含めないでください。

新たに論文を投稿する際には、すべての図表を組み込んだ Word ファイルもしくはテキストファイルでの提出が望ましいです。Adobe Acrobat (.pdf), WordPerfect (.wpd), テキスト (.txt) 文書, .rtf ファイルも受け付けます。

イラスト、写真、図は、PDF, DOC, PPT, JPG, GIF, TIF のいずれかの形式で提出してください。

論文のタイトルページには、論文タイトル、各著者の名前と所属施設、連絡先となる著者の連絡先を明記してください。

提出物はすべて PDF に変換してから審査を行います。

抄録

250 語以内の抄録をつけてください。抄録は、背景、方法、結果、結論の 4 段落で構成されます。各項目ではそれぞれ、検討している問題、研究方法、主要な結果、結果から著者が導いた結論を簡潔に述べてください。

表

表(脚注を含む)はダブルスペースで作成し、それぞれの表にタイトルをつけてください。情報量が非常に多い表や補足資料は、NEJM ウェブサイトでのみ公開される場合があります。

通常、Original Article に掲載される図表は合計で 5 点以内とします。それより多い場合は、補足資料としてウェブサイトでのみ公開される可能性があります。

図およびイラスト

医学的、科学的イラストは本誌編集委員会で作成また

は改変する場合があります。外部のイラストレーターが図を作成した場合、本誌は本誌の出版仕様に合うように修正または再作成する権利を有します。著者は、本誌がイラストを出版できるよう、イラストの権利を作成者から確実に取得しなければなりません。

デジタル画像に修正、補整、強調を加えた場合にはその内容を明記してください。査読用の図は低解像度の画像でも可能ですが、後に高解像度ファイルの提出を求められます。

患者の写真

患者の写真を使用する場合には、人物を特定できないようにするか、患者から書面による許可を取得し添付することとします。許可書の一例は、Consent Form (<http://www.nejm.org/userimages/ContentEditor/1274822530041/patientid.pdf>) をご覧ください。

例外規定

臨床試験

ICMJE は、「医学的介入と転帰のあいだの因果関係を検討する目的でヒト被験者を介入群と対照群に前向きに割り付ける調査研究はすべて」患者登録開始前に治験・臨床研究登録を行わなければならないとしています。薬物動態を検討することを主目的とする試験は除外されます。登録先の治験・臨床研究登録機関は非営利団体によって運営され、一般からもアクセス可能で、世界保健機構(WHO)が提唱する 20 項目を含むものでなければなりません。基準を満たす登録機関のリストは ICMJE のウェブサイト (<http://www.icmje.org/>) で確認することができます。

すべての原稿は提出された際に、その試験は登録を必要とするのか、登録が必要な場合は登録が完了し有効かを確認します。この確認を経てからでないと、編集プロセスに進むことはできません。

2005 年 7 月 1 日以降に患者登録を開始した試験は、患者登録前に治験・臨床研究登録されている必要があります。2005 年 9 月 13 日の時点で患者の経過観察が続いている試験はすべて、2005 年 9 月 13 日以前に登録されていなければなりません。2005 年 9 月 13 日以前に完了している試験については、論文提出前に登録を行ってください。

マイクロアレイ研究

マイクロアレイデータは、論文投稿前に Gene Expression Omnibus や ArrayExpress などのリポジトリに登録する必要があります。それぞれのマイクロアレイ実験の生データおよび加工データは、リポジトリを通して提供されなければなりません。実験のアクセッション番号は、「方法」の項に記載してください。データがパスワードで保護されている場合、論文のカバーレターおよび本文中

の「方法」の項にユーザーネームとパスワードを明記してください。論文発表の基準は、公的なりポジトリを通して該当するデータセットに完全にアクセスできることとします。

本誌のスタイル

参考文献

参考文献はダブルスペースとし、引用順に番号をつけてください。文献を最初に引用する箇所が表または図の説明文の場合、その表や図について本文中で最初に言及した箇所で、他の参考文献と連続するようにしてください。参考文献の著者が6名以内の場合は全員を記載してください。7名以上の場合には最初の3名を記載し、以下“et al”としてください。以下は参考文献の記載例です。

1. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230-8.
2. Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2001:57-72.
3. Kuczumarski RJ, Ogden CL, Grammer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics. No. 314. Hyattsville, Md.: National Center for Health Statistics, 2000. (DHHS publication no. (PHS) 2000-1250 0-0431.)
4. U.S. positions on selected issues at the third negotiating session of the Framework Convention on Tobacco Control. Washington, D.C.: Committee on Government Reform, 2002. (Accessed March 4, 2002, at http://www.house.gov/reform/min/inves_tobacco/index_accord.htm.)

私信、未発表データ、「出版準備中」または「投稿中」の論文を参考文献とすることはできません。そのような資料が必須である場合、本文中の適切な箇所に入れていただいで結構です。

統計手法

- ・本ガイドラインは次の文献に記載されています。Bailar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations. *Ann Intern Med* 1988;108:266-73.
- ・カテゴリーデータの解析は、イベント数が少ない場合には、サンプルサイズが小さいことを適切に補正した厳密法または漸近法を用いてください。
- ・2群以上で測定結果を比較する際には、測定結果の

明らかな分布によってもたらされた第1種の過誤を制御する検定法を用いてください。正規分布データではt検定が適切であり、またt検定はサンプルサイズが十分な規模の非正規分布に対しても頑健です。サンプルサイズが小さく、測定結果が正規分布でない可能性が先行研究から示唆される場合には、適切なノンパラメトリック法が通常望ましいです。

- ・結果は科学的に有意な精度で示してください。たとえば、オッズ比のような関連性の測定値は、通常有効数字2桁まで記してください。
- ・集計結果を示す図を含め、全体を通して信頼区間などの不確実性を表す数字を記してください。
- ・非劣性試験など試験デザインから片側検定が必要な場合を除き、すべてのP値は両側でなければなりません。一般的に、P値が0.01を超える場合は小数点第2位まで、0.01~0.001の場合は小数点第3位まで記載します。P値が0.001未満の場合はP<0.001とします。例外として、臨床試験および遺伝子スクリーニング試験の解析に停止規則を適用する場合に生じるP値があります。
- ・無作為化試験で治療群を比較する表(通常は試験報告の最初の表)では、試験群間の有意差(P<0.05など)は表の脚注に入れるものとします。P値は上述の形式で記載してください。表中にはP値に関する列は入れないでください。
- ・無作為臨床試験に関する論文では、著者はCONSORT形式でフローチャートを示し、CONSORTチェックリストで要求されるすべての情報を提示しなければなりません。これらの情報が論文内に収まらない長さの場合は、別の文書にして論文とともに提出してください。CONSORT声明、チェックリスト、フローチャートはCONSORTのウェブサイト(<http://www.consort-statement.org/>)で確認することができます。

測定・測量単位

全文を通してすべての測定値は慣用単位で表記し、括弧内に国際単位(SI)を示してください。図表は慣用単位を用い、変換係数を説明文または脚注に入れてください。ただし、「統一投稿規定」に従い、SIのみを用いた論文をそれを理由に返却することはありません。

略語

測定単位以外の略語は極力使わないようにしてください。測定単位以外の略語は、はじめて用いる際に略語の前にもとの語を明記してください。

医薬品名

一般名を使用してください。商品名を使用する場合は、方法の項ではじめて一般名を記載する際に、括弧内

に商品名と製造社名を記してください。

論文の投稿

新しい論文を投稿する際は、ScholarOne Manuscripts (<https://cdf.nejm.org/misc/authors/>)にログインしてください。ログイン後、“Submit a New Manuscript”をクリックし、トップ画面の指示に従って進んでください。

利益相反

研究論文の著者は、修正原稿の提出の際に、投稿論文に関連する製品を製造する企業または競合する製品を製造する企業との、いかなる金銭的取決めをも開示しなければなりません。これらの情報は審査時には秘密にされ、編集委員の判断に影響を与えることはありません。ただし、論文が採用された場合には、論文とともに情報は開示されます。

審査員と編集委員の主目的は論文の選抜と解釈にあるため、本誌は著者が、論文中で議論されている製品の製造企業(または競合他社)と重大な利益相反関係をもたないことを期待します。

審査および通知

提出された論文は編集委員が審査し、その半数以上は外部査読者に送られます。本誌は著者に、査読候補者の推薦を奨励していますが、最終決定権は本誌にあります。審査と採否の検討が終了しましたらご連絡いたします。採用の可能性がある論文については、すべての査読結果を集めてから本誌が採否を決定するまでに時間を要することがあります。本誌の審査過程に関するさらなる情報は、Tracking the Peer-Review Process (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200011163432009>)をご覧ください。

すべての著者に、メールによる受領確認と採否通知を送付いたします。

著作権

マサチューセッツ医学会(Massachusetts Medical Society; MMS)より出版されたすべての著作物の著作権は、MMSに帰属します。著者は要請された著作権移転を行うことに同意するものとします。MMSおよびその許可を得たものは、本誌またはその他の形式および媒体を問わず、投稿論文の使用、複製、配信、二次的著作、出版、配布する権利を有します。著者はMMSの書面による承諾なく投稿論文を使用することや、使用する権利を他者に与えることはできません。ただし、米国公正使用法(U.S. fair-use law)によって認められる場合はこの限りではありません。著作権に関するさらなる情報は、Copyright Information (<http://www.nejm.org/page/about-nejm/copyright-information>)をご覧ください。

投稿前の問い合わせ・優先審査

本誌は優先審査の要望を検討します。本誌は、準備には十分に時間をかけるのが望ましいと考えます。Request A Rapid Review (<https://cdf.nejm.org/misc/authors/RequestRapidReview.aspx>)より要約を提出してください。36時間以内にご連絡いたします。本誌はRapid Reviewにより提出された原稿を検討いたしますが、採否の決定のご連絡には2~3週間かかります。Rapid Reviewは、いかなる形であっても原稿の採用を保証するものではなく、採用された場合にも論文の迅速な発表を約束するものではありません。原稿の採否と発表時期の決定は分けて行われます。

査読対象論文の種類

本誌に提出する論文の作成方法については、New Manuscripts (<http://www.nejm.org/page/author-center/manuscript-submission>)をご覧ください。以下は例外情報です。すべての投稿に対し査読プロセスが適用されます。

オリジナル研究

Original Article は、独創的な臨床研究の結果に関する科学的報告です。本文 2,700 語以内、抄録、図表計 5 点以内、参考文献 40 件以内としてください。

Special Article は、主に経済政策、倫理、法律、医療提供などの分野に焦点を当てた、独創的な研究に関する科学的報告です。本文 2,700 語以内、抄録、図表計 5 点以内、参考文献 40 件以内としてください。

臨床症例

Brief Report は、通常 1~3 例の患者または 1 家系に関する報告です。本文 2,000 語以内、図表計 3 点以内、参考文献 25 件以内としてください。はじめに 100 語以内の要約を入れてください。

Clinical Problem-Solving は、医学的判断を段階を追って検討した論文です。患者に関する情報を段階的に専門医や臨床医に提示し(論文内では太字で示されます)、提示された情報をいかに臨床診療に取り入れるかをシミュレーションします。新しい情報が提示されると医師がそれに返答し(通常文字)、読者に推論を紹介します。本文 2,500 語以内、参考文献 15 件以内としてください。Clinical Problem-Solving は、執筆前に Presubmission Inquiries (<https://cdf.nejm.org/misc/authors/PresubmissionInquiries.aspx>)をお送りください。Clinical Problem-Solving の例は、<http://www.nejm.org/userimages/ContentEditor/1274975657905/ClinProbSolvEx2000.pdf> をご覧ください。

Case Records of the Massachusetts General Hospital は、Case Records の編集委員が依頼します。

総 説

総説は、通常本誌編集委員が依頼しますが、依頼以外の記事も検討いたします。執筆前に **Presubmission Inquiries** をお送りください。すべての総説は、オリジナル研究と同じ査読および編集過程を経ます。専門医向けではなく、一般医を対象にしてください。そのため、その分野の専門医にとっては初歩的な内容が含まれる場合があります。

利益相反：総説では文献の選択および解釈が重要なものとなるため、本誌は著者が、論文中で議論されている製品の製造企業(または競合他社)と重大な利益相反関係をもたないことを期待します。

Clinical Practice は、実際に診療を行うプライマリケア医、専門医の双方にとって重要な話題に関する、エビデンスに基づく総説です。このシリーズの論文には、臨床上的問題点、治療方針とその根拠、意見の分かれる懸案事項、専門学会のガイドライン、著者による結論と推奨事項が含まれます。本文 2,500 語以内、参考文献 50 件以内、図表は若干数としてください。抄録は含みません。

その他の総説は、さまざまな臨床および疾患メカニズムに関する分野を対象とします。通常、本文は 3,000 語以内、図表計 5 点以内、参考文献 75 件以内としてください。抄録は含みません。

その他

Editorial は、通常本誌同号に掲載されている論文に関する解説や分析です。図表 1 点を含む場合があります。ほとんどは本誌編集委員が依頼しますが、必要に応じて依頼以外の論説も検討いたします。本文 750 語以内、参考文献 10 件以内です。

Perspective は、医療や医学に関する、最新的话题を幅広く取り上げ概説した論文です。投稿や論文の企画を歓迎します。本文は 1,000~1,200 語で、通常図表 1 点を含みます。参考文献は 5 件以内です。

Sounding Board は、見解を示すエッセイです。Editorial と似ていますが、特定の記事に関係する内容ではありません。多くの場合、医療政策問題に関する見解を示し、通常依頼という形を取りません。本文は 2,000 語以内とします。

Clinical Implications of Basic Research は、前臨床研究専門誌に掲載されている 1 つの論文について議論した論文です。750 語未満で、研究結果を説明し、その臨床応用の可能性を解説することを目的としています。図 1 点と参考文献 5 件以内を含めることができます。依頼以外の論文は受け付けておりません。

Special Report は、医学界でとくに関心の高い出来事に関する多岐にわたる論文です。2,700 語以内とします。

Health Law, Ethics, and Human Rights は、ほとんどの場合本誌編集委員が依頼しますが、それ以外の論文や論文の企画も受け付けます。原稿提出前に **Presubmission Inquiries** をお送りください。

Health Policy Report は、ほとんどの場合本誌編集委員が依頼しますが、それ以外の論文や論文の企画も受け付けます。原稿提出前に **Presubmission Inquiries** をお送りください。

Medicine and Society は、医療社会学、医療人類学、医学史、医療倫理など、医学と医療に関する社会的な側面に焦点を当てた論文です。投稿や論文の企画を歓迎します。本文は 2,000 語以内です。

Letters to the Editor は、最近本誌に発表された論文に対し、読者が意見を述べ討論する場を提供します。また、新しい症例の報告など、簡潔な論文を発表する場でもあります。詳細は **Letters to the Editor** (<http://www.nejm.org/page/author-center/letter-submission>) をご覧ください。

Images in Clinical Medicine では、一般的な病態の典型的な画像を示します。視覚画像は医学の実践や学習において重要な役割を果たします。この記事は、視覚的発見の感覚をつかむこと、および医師が多様な病態に触れることを目的としています。症例報告の手段としての意図はありません。詳細は、**Images in Clinical Medicine** (<http://www.nejm.org/page/author-center/images-in-clinical-medicine>) をご覧ください。

Filler Photograph は、本誌の内容とは無関係な自由投稿の写真であり、紙面に空きがある場合に掲載いたします。対象に制限はありませんが、通常、人物が特定できる写真は掲載いたしません。

要 件：

- ・提出する写真は JPEG 形式とし、ファイル拡張子は .jpg または .jpeg にしてください。
- ・掲載が検討されるには、最小でも 1,000×1,000 ピクセルの大きさが必要です。最大サイズで印刷されるには、横 1,730×高さ 2,000 ピクセル以上の大きさが必要です。
- ・写真の大きさは 10 MB までとします。
- ・1 回の投稿につき、最大 5 点まで写真をアップロードできます。

写真提出後に、本誌掲載が検討されている場合には、編集委員よりメールでご連絡いたします。写真の掲載が決定した場合もメールでご連絡いたします。詳細は **Submitting Filler Photos** (<http://photofiller.nejm.org/PhotoFiller.aspx>) をご覧ください。

Memo



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

日本国内版
年間購読のご案内

The New England Journal of Medicine (NEJM) は米国 Massachusetts Medical Society が発行する世界的権威のある医学雑誌であり、2015年で創刊203周年を迎えます。

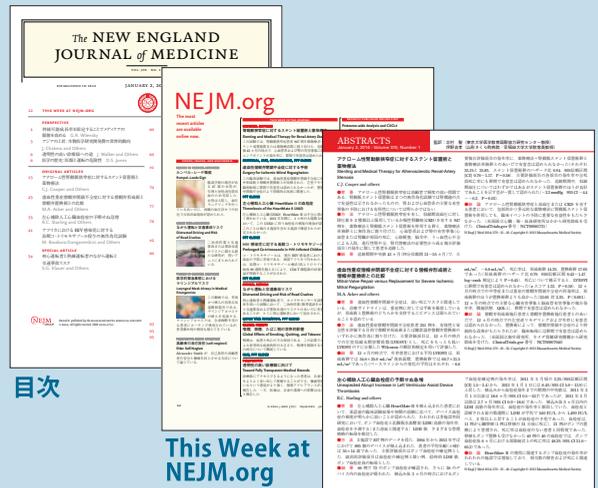
毎週最新の論文を発表する一方で、重要度の高い情報はオンラインで先行発表しています。インパクトファクターからもわかるように、絶大な影響力をもつ本誌は世界で約 20 万人に購読されています。

日本国内版 (プリント版) には、目次、アブストラクト、This Week at NEJM.org (最新号ダイジェスト) の日本語訳が掲載され、多忙な医師・研究者の方々に大変好評です。

プリント版は毎週郵送でお手元にお届けします。非常にコンパクト (重さは 165 g 程度) で自由な読み方ができ、世界最高水準・最新の情報をもっとも簡単に「身に付けられる」手段といえます。

インパクトファクター (ISI)

	2011	2012	2013
NEJM	53.3	51.7	54.4
Lancet	38.3	39.1	39.2
JAMA	30.0	30.0	30.4
BMJ	14.1	17.2	16.4
Ann Int Med	16.7	14.0	16.1



目次

This Week at NEJM.org

アブストラクト

● 2015 年 (Vol.372-373) 年間購読価 (税込)

- 個人 37,800 円
- 学生 22,680 円
- レジデント 24,840 円

週刊。毎週木曜日に郵送にてお届けします (年 53 冊)。
レジデント・学生でのお申し込みには **証明書** が必要です。

購読を開始する号はご指定が可能です。さかのぼりの開始や、先の号からの開始も可能です。たとえば 2015 年 4 月中にお申込みされる場合、1 月第 1 週号から開始することも、6 月第 1 週号から開始することもできます。ご指定がない場合は、お申込みから 2~3 週間後に発行される号からの開始となります。オンラインオンリーの購読もごさいます (詳細は HP)。

お申込み・お問合せは 日本総代理店 南江堂 洋書部 まで



nejm.jp/subscribe または **NEJM 日本** で検索

E-mail : nkdyosho@nankodo.co.jp

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目 42-6 電話 : 03-3811-9950 FAX : 03-3811-5031

FREE ACCESS

日本語アブストラクト



nejm.jp

2015年4月10日 第1刷発行
2015年6月10日 第2刷発行

企画・制作 **南江堂 洋書部**

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42-6

TEL 03-3811-9952

<http://foreign.nankodo.co.jp/>

Copyright © 2015 Nankodo Co.,Ltd.