

鳥から見た医工学と、虫から見た医工学

富田直秀*

Bioengineering from Bird's-Eye View and from Worm's-Eye View

Naohide TOMITA*

1. はじめに（鳥の視点，虫の視点）

開発者としての筆者は、臨床医であったころに体験した現場の問題をいかに技術的に解決するか、その方法論をProblem Orientedに模索している。これは、こんな技術があればいいだろうに、といった臨床現場の身近な視点、いわば虫の視点から始まる研究開発である。この視点からすると、日本における医工学技術実用化の遅さは大きなストレスである。困っている現場があって、その解決法が提示されているのに何でそれを実行できないのだろうか、と虫の目を持った筆者は疑問を持つのである。

しかしもう一方では、高い空から医工学全般を眺める鳥の目を持った筆者がいる。どのような治療技術も効果と共にかならず有害事象を有しており、開発段階ではその有害事象の全てが明らかになっているわけではない。いかに数多くの基礎実験や動物実験を経たとしても、臨床の場においてヒトに用いられてどのような有害事象が生じるかは、やはりやってみなければわからない。治療技術が実用化される課程には、人体実験的な段階が多かれ少なかれ含まれるのである。鳥の目から医工学の特に治療技術開発を眺めるならば、基礎研究から臨床実用に至るまでのきちんとした安全確認システムの構築が必要不可欠である。

この鳥の視点と虫の視点に類似した概念として有名なものは、EBM (Evidence-based Medicine) と NBM (Narrative-based Medicine) である。EBM とは、きちんとした客観的な証拠と判断によって治療を行おうとすることであって、これは客観性、普遍性を重視した鳥の視点からの医療である。NBM の N (Narrative) とは、「物語」を意味している。統計的に定義された「患者」や「病気」ではなく、個々のヒトの持つ物語性をしっかり把握して一人一人の患者さ

んに接していこうとする、虫の視点に立った医療である。もちろん、このEBMとNBMは対立しているわけではなく、どちらも医療を形作る重要な両輪である。NBMは、ことさらに新しく主張するまでもなくこれまでの医療現場でコミュニケーションとして自然に行われてきているが、医療現場に科学性や管理システムが定着するにしたがって、その裏側に付随しなければならない概念として注目されだしている。

蛇足ではあるが、このように鳥の視点のみならず虫の視点を学問の枠の中に取り入れようとする動きは、分野横断的に様々な領域で叫ばれている。たとえば、Featherstone や Roland Robertson は、社会学の立場から、Global と Local を一にした Glocal または Glocalization という言葉を用いて、地球規模でとらえる文化と地域に密着した文化を同時に捉えていく方向性を説いている。文化には、客観的・普遍的・論理的に捉える鳥の目から見た側面と、個々の生活と物語に密着した虫の目から見た側面の双方の捉え方が必要である。医工学治療を考える上においても、単なる技術としてのみではなく文化として扱い、鳥の目と虫の目の双方で捉える視点が必要であろうと考える。

さてご想像のように、鳥の視点、つまり客観的・普遍的・論理的に捉えた視点からの主張は正論であるが、虫の視点、つまり個々の物語を大切にしたい視点からの主張は時に主観的でその表現方法も文学的にならざるを得ない。冒頭に述べた「困っている患者さんがいて、その解決法があるのに何で」という主張も、困っている患者さん、とは具体的にどの範疇の病気を指している、その解決法の効果は何で副作用は何か、と客観的に追求すれば、結局のところ開発者の主観や思いこみがある程度含まれていることを認めざるを得ない。虫の視点は、鳥の視点に対立して存在するのではなく、鳥の視点で述べられる正論や合理性と個々の人の生活をつなぐコミュニケーションがその本体である。虫は鳥に食われるが、鳥は虫がいなくては生きていけないのである。

* 京都大学国際融合創造センター創造部門（生体・医療工学）
Graduate School of Engineering, Bioengineering Course,
Kyoto University

さて、ご託を述べるのもここまでにして、ではさっそく日本の医工学技術開発を鳥の目と虫の目の双方で眺めてみたい。大学人である筆者は、まず、鳥の視点から見た日本の医工学技術を明示しなくてはならない。研究、臨床、企業、審査のそれぞれの場における合理性を考えると、未知の危険性を有する新しい治療技術の実用化は原理的に不可能に近い。新しい治療技術の実用化が如何に難問題であるかが明白となるであろうと思う。そこから虫の視点に戻って、ではいったい我々が何をすべきなのかを最後には考えてみたい。悪い表現ではあるが、かつて某政治家の攻撃のために右翼が用いた「ほめごろし」に似た表現方法となってしまうことをお詫びしたい。正当性を褒めちぎることによって、その正当性への疑問を浮かび上がらせるこの話法は、人の悪い筆者には格好の憂さ晴らしになってしまったが、自己への反省も重々感じた上での「ほめごろし」表現であることをご理解いただき、下品をお許しいただきたい。

2. 賢い日本の研究者

予測こそが科学の最もわかりやすい成果とするならば、確実に予測できる実験系や論理体系を有することが賢い研究者の必須条件である。生体现象も、方程式に変数を代入して解を求めるがごとくに予測が可能となればさぞ便利であろう。いや、複雑な生体反応にも実際にそのような系が存在する。Aなる原因（たとえばある治療）を与えることによって、Bなる結果（たとえばある効果）が現れる。この原因から結果に至る事実を、単純で再現性の良い実験系を構築することによって明確にし、さらにそのメカニズムを明らかにすることができれば、研究者としてこんなに喜ばしいことはない。新しいメカニズムを発見した研究者はその賢さ故に多くの称賛を浴び、論文は多くの研究者に引用されるであろう。

しかし、Bなる結果からAなる原因を探る研究は容易ではなく、またあまり論理的でもない。たとえば、ある効果を得るためにいかなる治療を行うか、といった問題（数学で言えば逆問題）を解くとなると、これは唯一無二の解とはいかない。実に多くの実験や経験を必要とし、また、どんなに万全を尽くした予想といえども完全ではない。治療から効果に至る過程はある程度は解析的に予測することができても、未知の副作用や安全性を完全に確認するのは原理的には不可能である。多様性と不確定性を有する生体や社会の中では、全ての状況を想定することが不可能であるからである。このように、Problem Oriented な、つまり問題を解決する多数の選択枝の中から有効性、安全性の高い解決手段に至る開発研究を行ったとしても、その内容は論理的に筋の通った論文としては纏め難い。

もちろんのこと賢い研究者は、このような Problem Oriented Research には手を染めないであろう。何も、わざわざ

困難な道に足をつっこむ必要はないのである。逆問題への挑戦が科学的に十分におもしろい場合には、たとえば、ニューラルネット等の手法を用いることによって、これを科学的成果とすることができる。しかし、ある治療法が実際に用いられたときに起こりうる副作用を探し出す作業は、あまりに多様性に富んでおり、一般に科学的な枠には収まり難い。たとえば、臨床を模擬した動物実験系などを構築すれば安全性や副作用を探ることはある程度可能であるが、そこに再現性のあるメカニズムを見つけだすのは至難の業である。

繰り返すが、科学者は自分の行った基礎実験系の条件の範囲において何が事実であるかを記述していけばいいのである。科学者がその本分を忘れて実用化に手を出すと、たとえば、いざ自分がその技術の被験者になる立場となったときにはじめて、自分の記述してきた事実が限られた基礎実験中における事実にすぎないことを思い出すのである。開発者が自己の開発した治療を頑なに拒む、という漫画のような話は実際に起こっている。賢い研究者は、開発のための臨床疑似実験や Problem Oriented Research などには手を出すべきではないだろう。

3. 賢い日本の企業人

多くの薬が正常人に用いられると「毒」であるのと同じように、全ての医工学技術は有害事象を有している。診断技術ではその有害性が比較的低い場合も多いが、治療技術では有害事象はほぼ必発である。しかるに、未知の有害事象を探し出すためには、上記に述べたような臨床疑似実験や Problem Oriented Research が必要となり、研究者にとってこの有害事象を探し出す作業は労多くして成果にむすびつきにくい。企業より給料をいただく研究者にとって幸いなことに、日本の企業経営者は新しい医工学技術の模索を研究者たちに要請する事はあっても、その実用化にまで踏み込む研究を命令することはあまりないのである。治療技術のリスクの高さとその不確定性を知ると、たいていの賢い経営者は尻込みするからである。

たとえば、夢のようなすばらしい治療技術を提示している研究者にコンタクトして、その実験事実をお聞きする。なるほどすばらしい、ではその安全性は、と問うと、たいていの研究者はわからないと応える。これは賢い研究者として当然の主張である。企業人としては、この治療技術が臨床に用いられて起こりうるリスクの大きさを賠償金額に換算し、開発費を合計して、期待される利益と比較してはならない。そこで、実際の臨床現場においてどのようなリスクが生じ得るのかをいろいろと探してみると、賢い経営者であれば、そこには様々な罫があることも見えてくるだろう。多数の人の身体に対して何らかの処置を加えることによって生じるのは、その直接の効果と副作用ばかりではない。心理的な効果によって生じる有害事象もあれ

ば、また、時にはまったく故意に生じる有害事象擬きも、希ではあるがゼロではない。臨床現場において治療技術をめぐって生じるトラブルは決して単純ではないのである。何が想定内のリスクで、何が想定外のリスクであったか、想定外に生じたリスクに関して負うべき責任は何であって、それが生じないために企業は何をすべきか、という線引きは、医工学技術の分野では未だ明確ではない。この際、医工学治療技術の開発は強腰？の海外企業にお任せして、量産可能で毒にも薬にもなりにくい技術に力を注ぐのは日本の企業人にとってしごく常識的な判断である。

4. 賢い日本の臨床医師

ここでは、実際に出題された医師国家試験問題を例として挙げてみよう。

(第97回医師国家試験問題)

(問) 39歳の女性。C型慢性肝炎で入院中である。インターフェロンと新しい経口抗ウイルス薬との併用による第Ⅲ相臨床試験に同意を得て参加してもらっていた。ところが開始後2週間目より全身倦怠感が出現したため、この臨床試験への参加を中止したいと申し出てきた。このときの血清ALT値は開始時よりも低下していた。臨床試験への対応として最も適切なのはどれか。

(選択枝)

- a インターフェロンのみを中止する。
- b 1週間の中断後、再開を決断する。
- c 血清ALT値の改善がみられるのでそのまま継続する。
- d 患者の意志に従い、直ちに中止する。
- e 輸血を行い、そのまま継続する。

少し予備知識を補足すると、C型慢性肝炎とはC型肝炎ウイルス感染で生じる病気であり、ALTが高値の場合は肝硬変に進行しやすい。肝硬変になると年率5-7%の高率で肝癌となると言われている。また、インターフェロン治療はC型慢性肝炎治療に用いられ、投与期間が長いほど著効率は高いと言われている。この治療では、発熱、全身倦怠感、筋肉痛、発汗などの感冒様症状はほぼ全例に見られる。また、ご存じのように臨床試験には多大な金銭と労力がかかるが、中止すると一般に治験は無効となる。この状況では全身倦怠感の原因がインターフェロン治療である可能性が非常に高く、医師の患者に対する説明不足が想像される。これが実際に臨床現場で起こったならば、ほとんどの医師が治療をやめる前にインターフェロンの副作用などに関して説明するだろうが、臨床試験への対応としては何が適切であろうか。

いかがだろうか。この問題に正解は公表されていないが、a インターフェロンのみを中止する、と、c 血清ALT値の改善がみられるのでそのまま継続する、は患者の意志

に反して治験を続行することになるので間違いである。おそらく、これらの解答は禁忌枝ではないだろうか。禁忌枝とは、他の問題全てに正解していたとしても、この問いのこの選択枝を選んだことによって医師国家試験にパスできない解答である。正解は明らかにdの、患者の意志に従い直ちに中止する、である。

ここで虫の視点でのコメントを加えるならば、治療行為は患者と医師との間の信頼の上に成り立っている。臨床現場において本来もっとも必要とされるのは患者さんとのコミュニケーションである。インターフェロンの副作用に関して懇切丁寧に説明し、また、患者さんの訴えが本当にインターフェロンの副作用のみから生じているのかをしっかりと聞き出さなくてはならない。コミュニケーションなしに即座に治療を中止したならばそれはむしろ患者軽視なのだろう。しかし、この医師国家試験問題からもわかるように、新しい(業となる)治療を行う臨床試験は薬事法の強い規制下におかれているのである。これは、法が悪いのでは決してない。しつこいようだが、臨床試験への対応として最も適切なのは、即座の中止である。法が対象とするは、個々の患者さんではなく「患者」と定義された対象である、また個々の治療ではなく「治療」と定義された行為一般である。このように、鳥の視点から記述される法と、虫の視点を必要とする現場との不整合を解消する一つの手段として、医師の裁量があるのかもしれない。つまり、医師にある程度の裁量を認めることによって、個々の患者さんの個々の物語や身体状況や社会状況をふまえた治療を可能にしている、と考えることも可能である。しかし、臨床試験では法の順守が求められる。たとえば、新治療の開始を目前にした患者さんが不安そうに「絶対に大丈夫ですよね？」と担当医に聞いてきたとしても、「大丈夫ですよ、安心して下さい」などといった曖昧な言葉や笑顔で患者の判断を促す行為は控えなければならないかもしれない。賢い医師は、たとえば「いや、治療に絶対ということはありません。それではこの治療をやめておきますか？」と患者の意志を確認すべきだろう。いや、より賢い医師であれば、医師の裁量と法の規制、または虫の視点と鳥の視点とが複雑に絡み合うこのような危険な立場は避けるであろう。臨床における治療では、たとえば医師がよかれと思って行う治療もある確率で必ず失敗が生じる。また、治療では処置内容とその結果との間に明確な因果関係を結ぶことはできない場合もしばしばである。医療とは、もともと多くの不条理を抱えながら営まれているのである。賢い医師であれば、(業となる)新治療の開発にたずさわることによって、わざわざその不条理の間口を広げるような行為は慎むであろう。

5. 気の毒な審査役

日本の医工学研究者が優秀であることに間違いはない。

それは、たとえば医工学関連の国内学会の予稿集をざっと眺めただけでも実感することができる。題名ばかりが魅力的で中身の薄い研究が急増してしまった海外の学会に比べると、日本の医工学研究は真面目であり、またユニークでもある。たとえば、透析、循環、システム、生体材料設計などの基礎を掘り下げていたり、とてもユニークで斬新な治療法のアイディアを提示していたり、レベルにおいてもその多様性においても日本の研究は世界有数である。なのになぜ日本の医工学技術は実用化されないのか、という疑問が生じたときに、いつも悪役にさせられるのが日本の医療審査体制である。しかし、その審査現場を少しでも知ったならばそこに働く真摯で地道な作業を批判する余地はあまりないであろうと思う。この項で述べる内容はけっして「ほめごろし」ではなく、筆者は本心からそう感じるのである。百科事典ほどもある書類の山に丁寧に目を通し、知識の足りない部分を勉強し、時に学会にも参加し、もちろん論文も読む。審査にたずさわる全ての人が提出された材料や技術や薬剤に対する専門家であるわけではない。しかし、第2項で述べたように、専門家は治療から効果に至るメカニズムをよく知るが、未知の副作用や安全性を確認する作業に長けているかどうかはまた別の問題である。技術の効果や有効性ばかりを論じる事によって、専門家集団の中で勝手に安全性神話が生じてしまっている場合も希ではないだろう。審査とは、想定されている危険性を科学的に追求するばかりではなく、想定されていない危険事項を探し出す、そのとても重い労働の上に成り立っているのである。

米国と日本の審査体制の違いに関してもよく論議される。両者の規模や専門家構成の違い、米国では「認定」であり日本では「許可」であること、しかし、その法的扱いに大差はないこと、国家賠償責任の意識の違い、等々がよく議論される。しかし、筆者は以下のように思う。医療現場における鳥の視点の有無が日米の最も大きな違いではないだろうか。より具体的には、「契約」意識の有無が最も根本的な違いなのではないかと感じる。前項で、治療行為は患者と医師との間の信頼の上に成り立っている、と述べたが、これは虫の視点からの表現であって、鳥の視点から述べるならば、治療行為は患者と医師との間の契約の上に成り立っているのである。法律上はそう捉えられている。しかし、日本の医療現場においてこの「契約」を意識して診療を受けている人はほんの一握りだろう。「契約」の概念が一般に浸透している欧米と、表現は不適切だが治療を行うのは「お医者様」であり、その治療技術も「おかみ」の許可した治療法である、といった意識の強い日本では、根本的に医療に対する国民の意識が異なるのではないかと感じる。たとえば欧米で認定された治療技術に有害事象が生じた場合には、その認定作業が公務員の行うべき「契約」に反していなかったか、が論議されるだろう。また、国家の

賠償責任は被害者救済も加えた視点から検討されるだろう。基本的には日本も同じであろうが、契約よりも信頼関係が実質上の動機である日本の医療現場では、被害者の持つ怒りは契約違反に対する怒りではなく、信頼を裏切られた怒りである。怒りを持って責任を詰め寄られるような場面が一生のうちただの一度も生じて欲しくない、と切に願う筆者は、日本で審査にたずさわる方々が気の毒で仕方がないのである。

6. おわりに (虫の視点の重要性)

鳥の視点から見たならば、日本の医工学技術発展のための方策は以下のごとくであろうか。Problem Oriented な研究を奨励し、企業のリスク負担を軽減し、医師の裁量権の悪用に注意しながらもその意味を見直し、そうして、日本の医療現場の特殊性を考慮した何らかの免責が審査に対して考慮されるべきなのかもしれない。そうすることによって、それぞれの担当者が新しい治療技術開発に伴うそれぞれの責任分担を得策であると判断するであろう。

しかし、筆者がこの文章で主張したい本意は上に述べた内容ではない。冒頭にも述べたように、これからの医工学技術は文明としてのみではなく、文化としても発展しなければならぬ。文化にとって大切なのは、合理性・普遍性を重視した鳥の視点と、人の個々の物語を重視した虫の視点である。研究者や企業人や医師や審査人が虫の視点を持ち、たとえ自身にとって得策ではなくとも医療現場における個々の問題の解決に貢献しようとする意志を持つことが、最も大切であろうと思うのである。

筆者の仕事の一つに人工関節用のポリエチレンの実用化[1-3]があった。発想から実用化まで約15年の歳月を要し、その間には実に多くの方々の援助とご指導をいただいたが、中でも次に述べる宅間氏よりの恩は忘れることができない。当時、人工膝関節用ポリエチレンに生じるデラミネーションという一種の酸化疲労破壊が問題となり、世界中の研究者がその原因を探したが、なかなか具体的な解決法を見いだすことはできなかった。焦った筆者はポリエチレンの加工業者を訪ね、そこで技術部長をされていた宅間氏にめぐり会ったのである。氏は破壊した人工膝関節を手にはばらくうーんと考え込むと、「これは人道的にほっておけない問題ですから、お教えしましょう。これはね、酸化防止剤をほんの少しだけ加えたらいいのですよ。」と言い、技術の肝となる Know How を筆者に教えてくれたのである。酸化防止剤を使うことなど誰でも考えつく、と初学者は言うかもしれないが、どのような酸化防止剤をどれだけのように加えるとどのような効果と副効果が現れるか、といった知識なしに開発を行うことは不可能である。身体中で用いうる酸化防止剤としてトコフェロール(ビタミンE)を選択し、その用量範囲を決定する過程において宅間氏の助言は貴重であった。その後、dl- α -トコフェロールの

添加はデラミネーション破壊のみならず、人工膝関節の耐摩耗性向上にも効果的であることが判明し、最近では摩耗粉の生体活性を抑制する効果も判明している。着手から15年の月日を費やして、2006年度には臨床治験を終えることができ、この技術の効果は海外においても注目され、現在では欧米でも開発が急ピッチに進んでいる。

先日、すでに退職されている宅間氏にその経過をご報告した折りに、当時の社内での事情をお聞きした。すると、当時、社は生体材料開発のリスクと技術の流出を理由に、宅間氏に関与拒否を命令していたそうである。そのために、宅間氏は何度か社長と衝突した場面もあったとのことである。たしかに、生体材料開発への関与は会社に大きなリスクを負わせる可能性がある。関与するだけでPL訴訟の被告となり、莫大な和解金を背負った例もある中で、当時の社長の判断は正しいものであったらと思う。しかし、「問題があって、それを解決する手段があるのならば何とかしなければならぬ」といった宅間氏を始め多くの方々の虫の視点からの援助やご指導が、この技術の実用化を実現させたのだと筆者は感じている。

客観的、普遍的な真実を伝えなければならない大学教員が、このような「物語」で話を終えるのは心苦しいが、以上のような虫の視点、たとえ得策ではなくとも臨床における問題を何とか解決しようとする意志の重要性が、筆者の伝えたかった本意である。前述のように、医工学には鳥の視点と虫の視点の双方が必要であるが、現在では、虫の視点から患者さんに貢献しようとする開発の道がほぼ閉ざされてしまっている。たとえば、現在の日本の医工学開発制度の問題点の一つに、症例数の少ない医療上の問題に対する新しい治療法開発の道が閉ざされてしまっていることがある。極論をすれば、いかに困難であろうとも大きな利益を見込むことのできる技術は実用化されるだろう。真に手助けをしなければならないのは、たとえ企業利益が少なくとも個々の患者にとってはとても大切な技術の実用化であ

る。合理的かつグローバルな鳥の目だけではなく、臨床現場における個々の患者への貢献を考える虫の目が、今の日本には欠けていると切に思うのである。

文 献

1. Tomita N, Kitakura T, Ikada Y, Aoyama E: Prevention of Fatigue Cracks in Hip and Knee Polyethylene Components by Addition of Vitamin E. *J Biomedical Research*. **48**: 474-478, 1999.
2. Shibata N, Tomita N, Onmori N, Kato K, Ikeuchi K: Defect Initiation at Subsurface Grain Boundary as a Precursor of Delamination in Ultrahigh Molecular Weight Polyethylene. *J Biomedical Materials Research Part A*. **67A**(1): 276-284, 2003.
3. Shibata N, Tomita N: The Anti-Oxidative Properties of α -Tocopherol in γ -Irradiated UHMWPE with Respect to Fatigue and Oxidation Resistance. *Biomaterials*. **26**: 5755-5762, 2005.

富田 直秀 (トミタ ナオヒデ)

早稲田大学理工学研究科材料工学修士課程修了後に佐賀大学医学部を再受験し整形外科医となる。医学生時代の頃より生体内力学環境設計研究に従事。奈良県立医大における約7年半の整形外科臨床の後、京都大学生体医療工学研究センター（現、再生科学研究所）に移籍し、材料の生体内力学挙動計測、経皮端子、人工腱・靱帯、締結材、癒着防止膜、人工膝関節、表面潤滑化技術、人工関節用ポリエチレン、軟骨再生担体、幹細胞採取機器等の開発研究を行っている。2002年、京都大学国際融合創造センター創造部門教授、2007年より京都大学工学研究科、バイオエンジニアリング講座、医療工学分野・教授。生体の自己組織的な性質を考慮した再生治療の方法論「生体環境設計」を提唱し、その基礎実験と材料の開発研究を行っている。また、医の倫理委員会再生医療専門小委員会や工学倫理の授業等を通して、医工学技術開発に関わるコミュニケーションの問題に関して考察を行っている。著書:「生体環境設計」(丸善)など。

