

日本医科大学医学雑誌

第8巻 2012年8月 第3号

目次

INDEX

- 橘桜だより
大学院の改組に寄せて 鈴木 秀典 185
- グラビア
皮下腫瘍の臨床診断における超音波の有用性 東 直行 他 186
- 綜 説
PBLからこれからの医学教育を考える 藤倉 輝道 188
- 論 説
がん治療と緩和ケア（3）：がん患者の食欲不振におけるオランザピンの効果 中村 博子 他 195
- 原 著
アレルギー性接触皮膚炎の感作相は少なくとも2つのステップより構成され、その完成は皮膚の抗原に対する反応性の向上に重要である 金森 幸男 他 199
- 臨床医のために
食道裂孔ヘルニアに対するメッシュを用いた腹腔鏡下手術 野村 務 他 207
- 医学教育トピックス
医学教育国際質保証時代の到来：グローバルスタンダードによる国際認証の動向 吉岡 俊正 211
- 基礎研究から学ぶ
3. 遺伝子導入と発現シリーズ：ウイルスベクターによる遺伝子導入と発現（5） 三宅 弘一 他 216
- 基礎科学から医学・医療を見る
理論生物物理と生化学を組み合わせた薬効研究：
キサンチン酸化還元酵素と阻害剤フェブキソスタットの結合機序 藤崎 弘士 他 222
- 看護師シリーズ
精神看護専門看護師の活動 西川 律子 228



大学院の改組に寄せて

鈴木秀典

日本医科大学大学院医学研究科長
大学院医学研究科/医学部 教授（薬理学）

本学では平成 24 年度から大学院各専攻の分野を改組し、「腎臓内科学」、「アレルギー膠原病内科学」、「消化器内科学」、「内分泌代謝内科学」、「乳腺外科学」、「呼吸器外科学」、「心臓血管外科学」、「総合医療・健康科学」及び「リハビリテーション学」の 9 分野が新たに増設されました。大学院の改組と共に医学部も講座から学科目に名称が変更となっています。平成 14 年 1 月に私立医科大学として初めて大学院重点化宣言をし、現在まで大学院の重点的整備が行われてきました。平成 19 年 11 月に基礎医学大学院棟が完成し、大学院関連施設が充実しました。研究においては、学内の各専攻間が有機的に連携し、社会連携研究推進事業（平成 19 年度～平成 23 年度）、戦略的研究基盤形成支援事業（平成 20 年度～平成 24 年度）、がんプロフェッショナル養成プラン（平成 19 年度～23 年度）等の事業が展開され、大きな成果を上げてきました。今回、重点化宣言以来 10 年を経て、急速に変化し続ける医療技術および医学研究に対応すべく分野が拡充されました。

平成 24 年度からは新たに「がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン」事業にも参加しております。この事業では e-learning クラウドを利用し、大学の枠を越えた新たな教育システムの推進によって、専門分野を超えたがん専門医の養成を目指しています。こうした新しいツールを取り込みつつ、同時に本学の独自性を活かした教育システムを柔軟に構築することが今後の人材育成に有効であると考えます。

医科系大学においては、教育、研究、診療が一体であり、いずれが欠けても良質な医師・医学者を育成することはできません。本学の教育理念は「愛と研究心を有する質の高い医師と医学者の育成」であり、この理念を時代に即して実行していくことが常に求められています。医療の高度化は益々専門的かつ高度な知識・技術を要求しております。本学大学院のアドミッションポリシーの 1 つは、「高度に専門的な業務に従事するに必要な高度な研究能力の獲得を目指す人」です。「人」は本学の最も貴重な財産であり、過去に多くの卓越した医師・医学者を輩出してきました。こうした実績を基に、今回の改組によってさらに大学院教育の質を高め、「生命倫理を尊重」しつつ、「研究成果を世界に向けて発信し、国際的に高い評価を受ける熱意を持つ人」を育成し続けることが本学大学院の社会的使命であると考えます。その使命を果たすべく、今後も大学院システムが進化しつつ効果的に機能していくことが肝要と思われます。

（受付：2012 年 5 月 7 日）

—グラビアー—

皮下腫瘍の臨床診断における超音波の有用性

東 直行¹ 林 綾子² 佐藤 寛之²¹ 日本医科大学多摩永山病院皮膚科² 日本医科大学多摩永山病院中央検査室

Efficiency of Ultrasound for the Clinical Diagnosis of the Subcutaneous Tumor

Naoyuki Higashi¹, Ayako Hayashi² and Hiroyuki Sato²¹Department of Dermatology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital²Division of Laboratory Medicine, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

図 1

超音波（エコー）検査は、近年皮膚科領域でも皮下腫瘍の診断で使用されている。当科では、中央検査室の協力を得て、1,282例（2006年1月～2010年12月）に実施し、手術症例（499例（39%））では病理組織検査と皮膚エコーの結果を照合し、その診断精度を上げる取り組みを行っている。皮膚エコーの利点は、1、非侵襲的で、簡便、ほかの画像診断に比べ安価。2、典型例では診断が容易。欠点は、1、被髪頭部は実施しにくい。2、特徴的所見に乏しい

図 1 GE ヘルスケア・ジャパン社の超音波診断機 LOGIQ 7 を使用し、14 MHz のプローブを用いている。

図 2 a：粉瘤：炎症のない典型例では嚢腫構造と側方の著明な低エコー、底部後方の高エコー。b：石灰化上皮腫：石灰成分の沈着程度で変わるが、薄い高エコーより後方で

場合は除外診断的になることがある。と考える。皮膚エコーは、欠点に記載した症例や腫瘍サイズが大きい症例では、MRI、CT といったほかの画像診断と組み合わせることで、術前に、より臨床診断を絞り込み、有用な情報を提供してくれる診断機器であるといえる。図 2 に典型的な皮下腫瘍の皮膚エコー所見を供覧した。これら以外に、異物、脂肪腫、血管平滑筋腫、皮膚線維腫、血管腫、血栓、皮膚幼虫移行症の虫体などにも皮膚エコーが有用である。

は著明な低エコーを示す。c：反応性リンパ節腫脹：周囲より低エコーの楕円領域、内部の中央に線状のやや高エコー（リンパ節門）が見られる。d：ガングリオン：嚢腫構造があり著明な低エコーで、場合によっては関節との連続性も確認できることがある。e、f：悪性腫瘍（類上皮肉

連絡先：東 直行 〒206-8512 東京都多摩市永山 1-7-1 日本医科大学多摩永山病院皮膚科

E-mail: ton@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

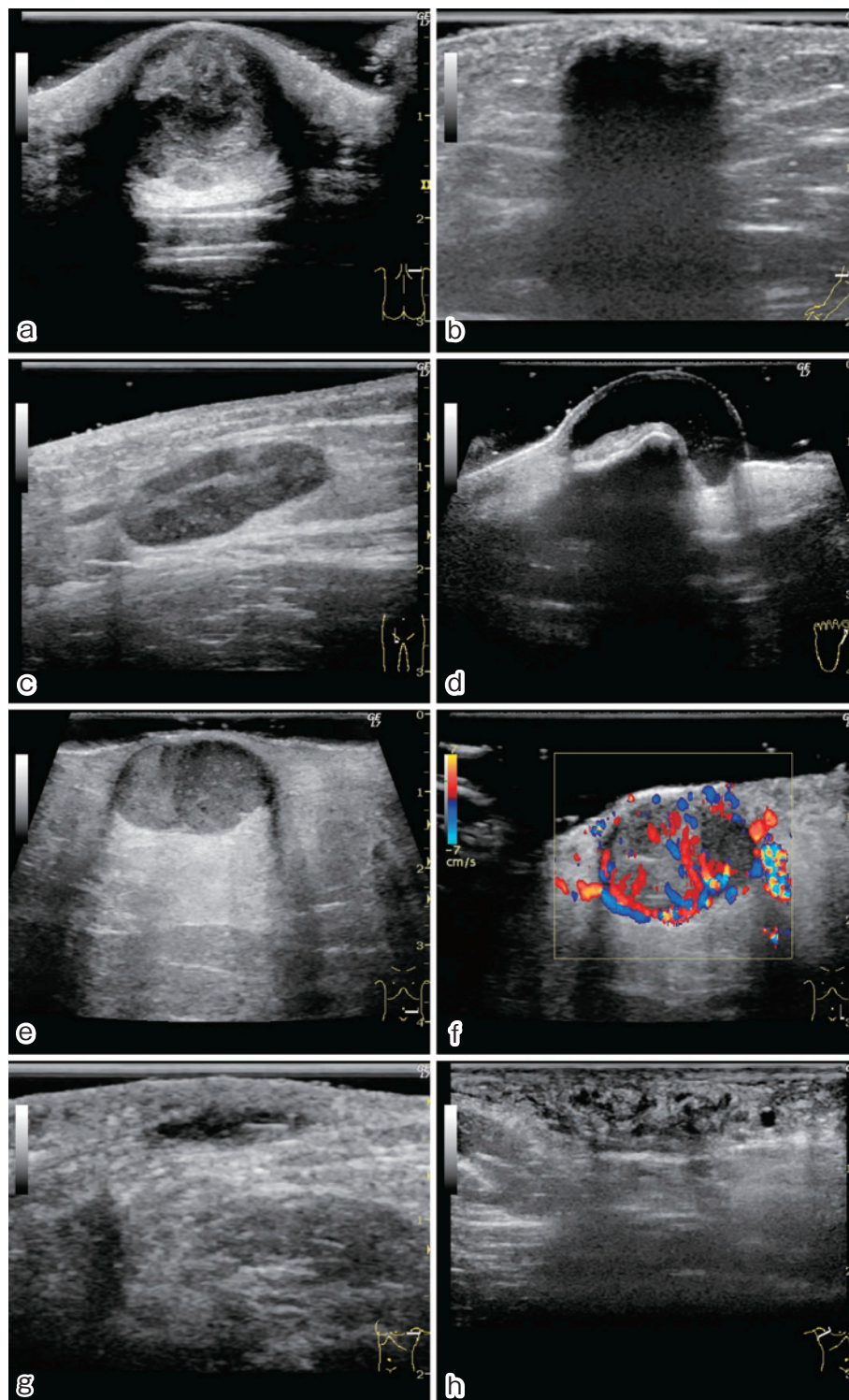


図 2

腫) : **e** では粉瘤のエコー所見に見えるが, **f** のドップラーにて, 内部の血流が豊富であり悪性が疑われ, 生検により診断された (粉瘤では内部は角化物のため血流はみられな

い). **g** : 毛巣洞 : 真皮内の低エコー領域内に線状の高エコー (毛髪) が認められる. **h** : 副乳 : 真皮内に入り組んだ低エコーの網状の領域 (乳腺組織) を認める.

— 綜 説 —

PBL からこれからの医学教育を考える

藤倉 輝道

日本医科大学武蔵小杉病院耳鼻咽喉科

日本医科大学教育推進室

Deliberate Unborn Medical Education Through the Process of Reviewing Problem-based Learning

Terumichi Fujikura

Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Academic Quality and Development Office, Nippon Medical School

Abstract

Over the last 40 years, problem-based learning (PBL) has swept the world of medical education. Small-group, self-directed, and self-assessed PBL is a use of the PBL tutorial which embodies most of the principles known to improve learning. The principle of self-directed learning is extremely important. Learners of today have to deal with enlarging and renewing knowledge of medical science. To create an environment in which learners would form self-directed study habits that would become the bases for life-long self-education is essential. The PBL tutorial is a good option for creating this educational environment.

There are social needs for doctors to practice evidence-based medicine. Today's information explosion also affects patient attitudes toward their healthcare issues. Communication skills are also needed to create a partnership with patients and staff. Small-group learning in the PBL tutorial can be used to develop generic skills and attitudes, such as teamwork, cooperation, and presentation skills. PBL has positive effects on knowledge application and clinical performance rather than on knowledge acquisition. The PBL tutorial is a good educational method for dealing with these demands of today. Team-based learning is also an attractive educational method, but its concepts are different from those of PBL. We could design team-based learning to develop a linkage between lectures in a large classroom and PBL.

There must be integrated institutional responsibility in a medical education program for the overall design, management, and evaluation of a coherent and coordinated curriculum. There is evidence that graduates of PBL curricula demonstrate equivalent or superior professional competencies compared with graduates of more traditional curricula. The concepts and philosophies of PBL embody the flexibility and adaptability necessary to meet the challenges of medical education.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 188-194)

Key words: problem-based learning, self-directed learning, life-long self education, communication skills, team-based learning

Correspondence to Terumichi Fujikura, Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1-396 Kosagi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-8533, Japan

E-mail: teru-fujik@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

1. はじめに

日本医科大学における Small Group Learning は Problem-based learning tutorial の形式をとり 1999 年に開始され、その後 10 年以上を経過した。本稿では改めて Problem-based learning (以下 PBL) の本質と意義を見直した上で、時に見受けられるその運用上の問題点を明らかにするとともに、PBL の概念からみた今後の医学教育の方向性について考察を行いたい。

2. Problem-based learning の歴史的経緯

PBL は現在においても世界中で魅力的な学習方法の一つとして位置付けられている。その歴史的経緯と統合型学習の考え方は密接な関係にある。医学教育の課程を構成するいわゆるリベラルアーツ、基礎医学、臨床医学、社会医学などは過去においておおむねこの順序で独立して教育されて来た。20 世紀後半に入り、これらを統合させた学習経験が医学教育には必要と考えられるに至った。1952 年、米国の Western Reserve 大学 (後の Case Western Reserve 大学) では基礎医学と臨床医学を統合し臓器別のカリキュラムを編成した。その後改善を進め小グループを用いた問題解決型学習を導入し、同時に 1 年生から臨床実習に参加する early clinical exposure を始めている。これはその後の全世界で行われる医学部の教育改革の根底をなすものであった。これと前後して 1969 年、カナダの McMaster 大学では、Harvard のビジネススクールにおけるケーススタディを参考にして医学教育において本格的に PBL を開始した¹⁾。当初はすべての授業を PBL 形式で行っている。Harvard Medical School では 1980 年代に入り、例えば午前の 1 限に通常講義を行った後、直接患者に触れさせ問診を取らせ、その症例をもとに PBL を行うという新しい教育プログラム New Pathway を開始し、現在でも同校の教育の特色となっている³⁾。これは大クラスでの通常講義と PBL を連携させたハイブリッド型 PBL とも称される。McMaster が良医の育成を主眼に置いたのに対し、Harvard は研究者の育成にも重きを置いた上での判断と理解されている。1992 年香港大学は PBL を導入した際、当初は学生からも、教官側からも戸惑いと抵抗の意見が寄せられたが、次第に学生側から PBL は浸透するようになり、わずか 5 年間で、PBL を中核に据えた大幅なカリキュラム改革を成し遂げた⁴⁾。日

本では 1990 年に東京女子医科大学が最初に導入している。McMaster の PBL も参考にし、良医の育成を主眼として始められた。日本医科大学では通常の大講義の講義に加えこの PBL 形式の授業は SGL コースという呼称で第 4 学年を対象に 1999 年から開始されている。その後国内でも次第に普及し、2007 年の調査では 75 校が何らかの形でこれを導入していた。各大学の導入目的に即して PBL は用いられてきたが、一方で近年、PBL を十分機能させることの限界を生じ、これを縮小、廃止する大学も出てきている。世界的には新設の医学部、例えば韓国の嘉泉医科大学(私学だが授業料は無料の全寮制大学) などではやはり PBL をプログラムの中核に置いている⁵⁾。筆者は 2005 年の新カリキュラム開始時に McMaster 大学視察の機会を得た経験もあり、同大学の取り組みを参考にしながら論を進めていく。

3. Problem-based Learning の基本概念

McMaster 大学の DR.Woods は PBL の構成要素として、狭義の problem-based learning (課題基盤型学習)、small group learning (小グループ学習)、self directed learning (自己主導型学習)、self assessed learning (自己評価型学習)、の 4 要素を挙げている⁶⁾。この 4 つの要素を満たす本稿で論じる PBL は PBL-Tutorial と記すべきであろうが以下これを PBL と表記する。時に、PBL は単なる小グループ学習(SGL)、あるいはあくまでも与えられた課題から「答えを導き出すこと」を目標とする、課題解決型学習 (problem solving learning)、これとほぼ同義であるが少人数で何らかの「プロジェクトを完成させること」を目的とするプロジェクト基盤型学習 (project based learning) と混同されることも多い。いずれも PBL の一側面でもあり、またそれぞれ教育的意義はあるが、本来 PBL はここに記した 4 つの要素を満たすものとする。東京女子医科大学でこの PBL を導入した神津はこれを「課題探求から出発する自己開発型問題解決学習」と定義しているが、これが PBL の本質を表す表現とも言えよう。

現在本学も含め多くの医学教育の現場で行われている PBL は、6 から 8 名程度のグループに Tutor と呼ばれる 1 名の教官がつく small group tutorial 形式で行われている (図 1)。与えられた課題を手掛かりにグループ内で討論をしながら既習の学識と照らし合わせ、自らが学ぶべき項目を探し出す。自己学習を行い、その結果を持ち寄ってさらにグループ内で討論をして

理解を深める。問題を解決することが最終目標ではなくそのプロセスを重視する。学習者個人がいかに既習と新たに得た知識を統合し、問題解決に用いる術を身につけたかを重視するものである。最後には各自、あるいはグループメンバーに対しても総括、フィードバックを行う。グループワークではあるが本質的には個人学習であることがきわめて重要な本質である^{6,7}。基本的な進行のステップを表1に示す。

4. 狭義の課題基盤型学習 (PBL)

本稿では類似した用語が多数用いられ理解を妨げる部分もあるが、課題基盤型学習と対比されるのが



図1 SGL (PBL) の様子

毎回学生の中で司会者と記録係を決めて進行させる。Tutorはこのカメラの位置(学生の視線に入らないところ)に離れて座る。本学は現在14室のSGL専用ルームを持ち、室内にはPC、大型モニター、白板と参考図書一式を常備している。時に情報科学センターの協力で学習の様子をビデオ録画し、Tutor養成プログラムの教材、あるいは学生オリエンテーションに用いている。

subject-based learning (科目内容に基づいた学習)である。有名な例として「トースターの事例」というものがある。ある教授は学生に故障したトースターを示し「これを皆で協力して使えるようにして下さい」と言った。別の教授はいつもの教科書を使用し「今日はまず金属を通る電流について勉強しましょう」と講義を始めた。前者がPBLであり後者が科目内容に基づいた学習である。後者は学生が知っていることがほんのわずかであると想定しており、教官は一定の秩序をもって情報を与えていき、学生はこれを吸収することが求められる。その結果として例えばトースターの修理ができるようになるかもしれない。前者では学生自身が眼前の壊れたトースターという問題を解決するために自分が何を知る必要があるのかを見つけ出すところから学習が始まる⁶。

このように記すと subject-based learning とは要するに座学の系統講義を示しており、しかもこれを否定的に論じているように理解されるかもしれない。この点については後に触れるが、PBLの学習者も系統講義で学んだ知識の蓄積がなければ自己学習は不可能であり、基本的知識はある程度効率よく、徹底的に伝授する必要があるのは事実である。両者をいかにバランスよく活用するかが重要である。このため現在は、PBLを行う大学もほとんどがハイブリッド型PBLと呼ばれる両者の良い所を組み合わせたカリキュラムで教育を行っている。

PBLにおける具体的な課題(あるいは課題シナリオとも称する)は学習者にとって学習のトリガーであると言われる。したがって課題作成はきわめて重要であり、作成者の負担も大きい。一般的に考え、ある一コマの授業のゴールと言えるものは2つあると言われる。一つはinstructionalな要素ですべての学生がその特定の授業から習得すべきキーコンセプトを伝授す

表1 PBL 進行上の基本的7つのステップ

1. 課題から問題点を抽出する
2. 問題点を既習の学識と照らし合わせる
3. 仮説を立てる
4. 仮説を立証するのに必要な学習項目を定める
5. 自己学習を行う
6. 新しく得た知識をその課題解決に用い、試してみる
7. 一連の過程をふりかえり、達成度を確認、内省する



表2 課題シナリオ作成時の注意点 文献8より一部改変

1. 課題内容の規模をどの程度に想定するか？
2. いかにすれば学生がコースの主目的を見落とさずにできるか？
3. いかにすればその課題を魅力的かつ挑戦的なものにできるか？
4. どの程度まで情報、データを提供するか？
5. どの程度まで自由な学習を許容するべきか？

表3 少数グループ学習で身につく技能、習慣、態度

1. 議事進行の技能
2. 他人の話を聴く技能
3. 記録する技能
4. プレゼンテーションの技能
5. メンバーと協調する態度
6. チームワークを高める技能
7. ほかの人間の考え方を尊重する習慣

ること。もうひとつは expressive な要素で個々の学生が個人的関心からものごとを探り、理解しようと思いう機会を与えることである。PBL もこの原則に従って行われる授業であり、この2つの要素を課題シナリオに盛り込まなければならない。課題作成において念頭に置くべき点を表2に挙げる⁸。

優れたシナリオは欧米ではピアレビューを経て共有の財産として、他大学でも使用可能なように MedEdPORTAL といった Web サイトで公開されている。東京女子医科大学でもリポジトリとして一部を公開している。課題シナリオの作成者は教員としての適正な評価を受けるに値するものであると考えられ、将来の医学系教員の職務の中で最も重要かつ教育上有益な職務であるとも言われている。

5. 小グループ学習 (SGL)

小グループ学習とはあくまでも、大クラスでの講義、個人学習と対比される学習環境のひとつである。PBL も SGL として行われるが再三述べるようにこれは同義ではない。PBL が SGL として行われる理由はこれを通じていくつかの技能や態度を身につけることが可能となるからである⁹ (表3)。これらはコミュニケーション能力を高め、将来的にチーム医療に携わる際にも必要な要素である。

しかし、このグループ学習という要素においては現実的な障壁がしばしば立ちふさがる。学生側の要因と

表4 効果的 Tutor の求められる要素

1. あくまでも学生中心であること
2. モティベーションの高い学習環境を作り出すこと
3. 質問を効果的に使うこと
4. 進行と時間を管理すること
5. グループとしての機能を管理すること
6. 建設的なフィードバックを心がけること
7. 究極的にはそこにいる必要のない存在になること

表5 The “Know all tutor” の傾向と対策 文献7より一部改変

- ・学生はあなたの言うことをノートに書き留めていませんか？
- ・学生はあなたが話しているのに関心が他に向いていませんか？
- ・あなたは3分以上連続して話をしていませんか？もしそれに気が付いたら即刻止めて下さい
- そして学生に次の様な質問をしましょう
- それはどうやって？ それはどうして？ もしこうだったらどうなる？
- 他の人はどう考える？ それは全員の共通理解になっている？

しては、時に PBL という学習に何らかの理由で馴染めない学生が存在すること、そのグループがメンバーの関係で機能しないことなどが挙げられる。また教官 (Tutor) 側の要因としては “Out to lunch tutor” と称されるタイプと “Know-all tutor” と称されるタイプが見受けられる。前者は適切なフィードバックをすべきタイミングを見落とすことの多い、やる気の乏しい Tutor であり、後者はグループワークに介入し過ぎ、知識を伝授してしまう最悪のタイプと言われる。Tutor はファシリテーターとしてグループ内の相互作用をうまく促すと同時に、個々の学生を観察しながら適切な示唆を与えなければならない。当然ながら優れた Tutor の数を確保するのは容易ではない。これはトレーニングの必要な教育技能であり養成プログラムを組むなどの対策も必要となる。Tutor の役割、コツについても多くの論説がある。これらのグループ学習に伴う障壁はきわめて現実的かつ重要な問題点ではあるが、以前からしばしば論じられてきたことであり、紙面の都合もあるため要点の一部を表4、5に示し、参考文献を挙げるに留めたい^{7,10}。

6. 自己主導型学習 (SDL)

この約 40 年間で PBL が全世界の医学部で導入された背景として、日々増加し、また更新される膨大な量

の医学知識を従来の教育手法で伝授することが困難になってきたということが挙げられる。またこの得られた知識は暗記するだけでは当然不十分であり、これを自らの中でほかの学識と統合し、別の場面で実際にこれを用いることが必要となる。自分にとって必要な情報を探索し、これをすでに得ているものと統合し使用する。そこから新たな疑問が生まれ、さらなる探索を続けるというプロセスを医学の徒は生涯続ける必要があるとされ、この成人学習理論 (andragogy) に基づいた態度、習慣が必要な時代になったということにある¹¹。また同時に、このような研鑽を生涯続けつつ、医療者は患者と良好なコミュニケーションをとりつつ根拠に基づいた医療 (EBM) を提供しなければならないというもうひとつの社会的ニーズもある。東京女子医科大学ではこれらの状況に対応し、低学年では学習者の問題発見、解決能力の開発を主眼とし、高学年では患者の問題発見、解決の能力 (臨床推論能力) をというように学年に応じて教育目標を高次化するように改良がなされている¹²。時に医学部における PBL はこの高学年向けの臨床推論能力開発の側面にばかり目が向けられ、あたかも大クラスで行われる症例提示型の臨床講義に代わるものとしてのみ理解されることがあるが、PBL の本質から考えるならばこの自己主導型学習の能力、習慣を身につけさせることに大きな意義があることは明らかである。しかし自己主導型学習という要素にも問題点はある。学習者の意欲に大きく依存するため、学習効果の上がる学生と上がらない学生の格差が広がりやすい。自己学習の時間を確保しなければならないが、これを十分与えると結果として「ゆとり教育」のようになりかねないという点が挙げられる。

7. 自己評価型学習

PBL-Tutorial の最終ステップは学習のプロセスと成果に関する考察と内省である。何を学び得たか各自が確認し合うことも重要であるし、グループの中でお互いがどのように貢献できたかフィードバックすることも重要である。Tutor から、また Tutor に対してもこのようなフィードバックは行われる。適時評価シートが用いられる。しかし、日本人の国民性からか、この学習者同士のピア評価なるものや教官に対する評価を行うという行為はなかなか馴染めず、機能しにくい面もある。単なる反省に留まらず、では次からどうしたら改善されるのか対策を立てることまでが要求される。PBL の評価をフィードバックとしての形成的

評価に留めるのか、成績判定を伴う総括的評価に用いるかという点は各大学の方針にゆだねられており、両者を適切な比重で使い分ける必要がある。本学でも「出席点を最重視する」という基本方針はあるものの、この取り扱いについてはまだ十分確立されてはいない。

8. PBL のアウトカム

Harvard の New Pathway は導入に際し 160 名の新入生の内、24 名をこの New Pathway で教育を行い有効性の比較検討を行った。またドイツ、ベルリンの Charité University でも学年を 2 グループに分け、一方を旧来の講義形式、他方は PBL を用いた統合学習で教育を行い、アウトカムの比較を行うパイロットスタディを開始している¹³。このような比較試験は通常困難であり、PBL のアウトカムを測定、評価することも難しい。PBL のカリキュラム内での用い方、位置づけ、あるいは PBL の定義も大学により異なるため、相反する検討結果が乱立しているのが実情である^{14,15}。カリキュラム全体に PBL を用いる方が、どこか一部分でこれを応用するよりも効果的であると報告されている¹⁶。しかし一般的に PBL で学んでも旧来の科目内容に基づいた学習で学んでも医師国家試験成績のような形で学習効果を比較した場合、有意差は見られないとされている¹⁴。しかし学生の授業に対する満足度は PBL の方が高い。PBL は知識を蓄えることには向かないものの、知識を応用する能力を高めることには有効であるとされ¹⁷、臨床の場面での種々の能力開発には適しているとされている。

基本的知識の導入、蓄積には PBL 以外の方略が必要であろう。McMaster が 2005 年より導入した新カリキュラム COMPASS はこれを意識したものである^{2,18}。COMPASS は concept-oriented, multi-disciplinary, problem-based, practice for transfer, simulation in clerkship and streaming という構成要素からなる。1969 年開始当初の McMaster の PBL 概念とはある意味大きく異なり、進化したとされている。学習の目的を見出すためのグループ内のブレインストーミングの時間などはむしろ縮小するように方向づけられた。このカリキュラムでは統合型学習という概念は継承されているがいわゆる臓器別というスタイルから発展し concept-oriented というスタイルをとる。例えば、最初の単位では “oxygen supply and delivery” というコンセプトを学ぶことを目的とし、この中で呼吸器、循環器、血液などのシステムを統合的に、基礎から臨床、社会医学的側面まで 3 カ月ほどかけて学ぶ

ことになる。ここで必要な基本的知識、概念は講堂での講義、少人数セミナーなども用いてはしっかりと提示された上でシナリオもこの目的に従いつつ、単純なものから複雑なものへと順次段階を上げながら、様々な場面でこの知識や概念を適用する経験を積ませる。この過程で、PBL前に得られている知識は学習者の中で統合されながら単なる暗記ではなく定着することになる。COMPASSの指し示すconceptのpractice for transferがここでなされる。シナリオの提示には様々なメディアを用い、Web上から課題資料（CT画像など）にアクセスできるようなe-learningの手法を活用している。このCOMPASS導入の中心的役割を演じたAJ.Nevilleは過去のPBLに関する総説、論文を検証している。その結果としてやはりPBLを中心に据えたカリキュラムは従来型のカリキュラムに比してプロフェッショナルな医療人としての実践的能力開発には優れた効果があると結論付けている¹⁴。

9. PBLの今後

社会のニーズ、あるいは学習者のニーズと、さらに認知心理学領域から挙げられてくるエビデンスに基づき、前述のようにPBLも進化を続けている。その上でPBLを根幹としたカリキュラムは、将来において実際にひとりの患者を診る際に、自らの責任において学んだ知識を適用し、技術を用い、患者、家族やスタッフとコミュニケーションをとりながらその患者の抱える問題の解決を行える人材を育成することができると現在も考えられている。全世界が、40年近く経った現在でもこの教育方法とコンセプトに注目しているのも事実である。

近年わが国でもTeam based learning (TBL) と呼ばれる教育方法が注目され本学でも平成23年度からいち早く4年生の授業に取り入れられ成果を挙げつつある。アクロニムがPBLに類似していることと、小グループ学習 (SGL) の要素も取り入れられていること、導入に際しPBLとは異なり2、3名の教官（これも時にTutorと呼ぶ）で学生グループを一つの講堂に集めて行うためTutorの数が少なく済むことから時にPBLに代わるものと理解されることもある。Duke大学医学部シンガポール校でこのTBLを活用し実績を挙げたことから世界の注目が集まった¹⁹。しかしこのTBLは教員主導型双方向型授業の一形態ともいえるもので、本稿に述べてきたような医学教育カリキュラム改革の根本に関わるようなコンセプトにつながるものではないと考える。またそのような観点か

らの検証もまだ十分行われてはいない。単純にPBLをTBLに変えるだけではその大学の掲げる教育改革の本質に大きな影響を及ぼすものではないと考える。

日本医科大学では平成23年度から4年生において集中的に行われてきた臨床推論能力開発を目的としたPBLの約半分をTBL形式に変更し、その分のPBLは低学年に移行させ、自己主導型学習の能力と習慣を身につけることを目標とし、1年生から4年生まで継続してPBLを行うこととした。1年生ではPBLの入門編として、青年期に直面することの多いメンタルケアに関する課題（DVDを用いて提示）や医学、医療に関する新聞記事を課題シナリオとして提示し、「医学入門」というコースですでに扱っている。これに加え新たに「基礎SGLコース」を2、3年生対象に取り入れ、主として基礎医学の課題を用いたPBLを開始した。日常生活の中で生じる疑問、基礎医学の知識の確認と復習、臨床医学との関連性などを統合するトレーニングの場と位置づけている。さらにこのコースとは別に、基礎医学の実習をPBLとリンクさせるトライアルも始めた。PBLの学習法を体得することに加え、基礎医学への関心を高め、リサーチマインドの涵養につなげることも目的の一つとしている。4年生ではレスポンスアナライザーを有効活用し、PBLの1シナリオ終了ごとにTBL形式の授業を挿入するという試みも始めている。また先に述べたようにTBLそのものも4年生において導入し、臨床推論能力の開発と系統講義の復習、あるいは応用演習の目的で行われている。本学では今後TBLについては従来型の系統講義とPBLを橋渡しするものとなり得るか、検証を行う予定である。しかし本学ではまだ、PBL、TBLはほかの「科目内容に基づいた学習」、すなわち大クラスで行われる系統講義とは別個のプログラムとして組まれているため、両者の学習時期が必ずしもリンクしておらず学生にとっては学習効率の悪い結果となっている。

World Federation for Medical Educationなども明記するように、大切なことはPBLにしてもTBLにしても個々の大学が何を最終的なゴールとしているか、より具体的に明示し、その達成のためにこれらの教育手法を教育プログラムの中で、いつどのように用いるのか入念に設計した上で用いることである^{11,20}。神津はあらゆる学びの場にPBLは応用可能だと述べている。PBLやTBLそのものの導入もさることながら、その背景にある基本概念や教育哲学から伺われる医学教育の考え方がその大学のカリキュラムを大きく変え得ること、また結果として卒業生の資質や将来を大き

く変え得ることを強調し本稿を終えることにする。

謝辞：PBLについて数多くのサジェスチョンをいただいた東京女子医科大学の神津忠彦名誉教授、吉岡俊正医学教育学教授、McMaster大学医学部のDr. Alan J. Neville, Dr. Allyn Walshに深謝いたします。

文 献

1. Barrows HS, Mitchell DL: An innovative course in undergraduate neuroscience. Experiment in problem-based learning with 'problem boxes'. *Br J Med Educ* 1975; 9: 223-230.
2. Neville AJ, Norman GR: PBL in the undergraduate MD Program at McMaster University: Three iterations in three decades. *Acad Med* 2007; 82: 370-374.
3. Dienstag JL: Evolution of the new pathway curriculum at Harvard Medical School. *Perspect Biol Med* 2011; 54: 36-54.
4. Lee RMKW, Kwan CY: The use of problem-based learning in medical education. *J Med Educ* 1997; 1: 149-157.
5. 吉田一郎：変貌をとげる韓国の医学教育. *医学教育* 2005; 36: 351-356.
6. Woods DR：PBL, 判断能力を高める主体的学習. 2010; pp 13-17, 医学書院 東京.
7. McMaster University, Tutor's Guide to PBL.
8. Writing Problems [Examples of problems from McMaster University courses by P.K. Rangachari] <http://fhs.mcmaster.ca/pbls/writing/> (2012年2月4日).
9. Wood DF: ABC of learning and teaching in medicine: Problem based learning. *BMJ* 2003; 326: 328-330.
10. Neville AJ: The problem-based learning tutor: Teacher? Facilitator? Evaluator? *Medical Teacher* 1999; 21: 393-401.
11. Dent JA, Harden RM 編：医学教育の理論と実践. 2010; pp 268-277, 篠原出版新社 東京.
12. 吉岡俊正：特色ある大学教育支援プログラムによる教育改革の成果と今後の展望. *東女医大誌* 2007; 77: 413-418.
13. Nara N: The Current medical education system in the world. *J Med Dent Sci* 2011; 58: 79-83.
14. Neville AJ: Problem-Based Learning and Medical Education Forty Years On. *Med Princ Prac* 2009; 18: 1-9.
15. Lee RMKW: Monitoring the outcome of problem-based learning in medical education. *J Med Education* 2002; 6: 215-223.
16. Albanese MA, Mitchell S: Problem based learning: a review of literature on its outcomes and implementation issues. *Acad Med* 1993; 68: 52-81.
17. Dochy F, Segers M, Van den Bossche P, Gijbels D: Effects of problem-based learning: a meta-analysis. *Learn Istr* 2003; 13: 533-568.
18. 藤倉輝道：マクマスター大学の革新的教育カリキュラムとテュートリアルの進化. *東女医大誌* 2007; 77: 424-428.
19. 高田和生, 鈴木利哉, 秋田恵一, 奈良信雄, 田中雄二郎：デューク-シンガポール国立大学における Team-based learning (TBL) について, 多角的な視察報告. *医学教育* 2011; 42: 153-157.
20. World Federation for Medical Education [Standard, Basic Medical Education] <http://www.wfme.org/standards/bme> (2012年2月4日).

(受付：2012年2月11日)

(受理：2012年3月10日)

—論 説—

がん治療と緩和ケア (3)

がん患者の食欲不振におけるオランザピンの効果

中村 博子 伊勢 雄也 片山 志郎

日本医科大学付属病院薬剤部

Treatment of Cancer and Palliative Care (3)

Treatment of Cancer-related Anorexia with Olanzapine

Hiroko Nakamura, Yuya Ise and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School

Abstract

Patients with cancer-related anorexia (CRA) have a lack of appetite, early satiety, taste changes, poor performance status, and diminished quality of life. Megestrol acetate is a standard treatment for CRA. Recently, olanzapine has been reported to be effective for treating refractory nausea and vomiting induced by chemotherapy in patients with cancer. A clinical trial has found that the combination of megestrol acetate and olanzapine is effective for patients with CRA. In this article we describe the treatment of CRA using olanzapine.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 195-198)

Key words: cancer-related anorexia, weight loss, olanzapine

はじめに

がんによる食欲不振は、体重減少によるがんの全身的な影響と関連しており、随伴症状として早期飽食感、味覚の変化、performance status (PS) 不良、および quality of life (QOL) 低下を引き起こすことが知られている。また、化学療法と放射線療法は嚥下困難、吐き気、および粘液分泌抑制を引き起こすことによって食欲不振を悪化させる可能性がある。これらの症状は特に固形がん患者において発現しやすく、進行がん患者の約7割は食欲不振を経験することが知られている¹⁻⁴。

食欲不振は体重減少の主要因であるため、食欲を改善する介入は、体重減少している患者に有効である

可能性が考えられている。

オランザピン (olanzapine : OLZ) とは、非定型抗精神病薬であり、本邦では2001年に発売された統合失調症に対する治療薬の一つである。しかし、近年がん患者の難治性嘔吐や化学療法時の嘔気・嘔吐に対して効果があることが報告されている^{5,6}。

そこで本稿ではがん患者の食欲不振に対し、OLZを検討した論文を中心に紹介し、その有用性について考えてみることにしたい。

がん患者の食欲不振の要因および治療

進行がんの患者にみられる食欲不振は、一般的に数種類の病因が混在していることが知られている (表1)。多くの患者にとって食欲不振は重大な問題であっ

Correspondence to Hiroko Nakamura, Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: nakamu@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

表1 食欲不振の主要因

嘔吐に対する恐怖心	生化学的異常
食欲をなくす食べ物	高 Ca 血症
多量に盛り付けた食事	低 Na 血症
嗅覚、味覚の変化	尿毒症
消化不良	治療に起因したもの
嘔気、嘔吐	薬
早期飽食感ないし満腹感	放射線治療
胃内容の停滞	化学療法
脱水	がんの進行
便秘	不安
口内不快感	うつ状態
歯列が悪い、合わない義歯	社会的孤立、孤独
痛み	
疲労	
悪臭のある潰瘍	

文献7より一部改変

表2 患者条件

	MA 投与群 (n=40)	MA+OLN 投与群 (n=40)
男：女	21：19	22：18
年齢	平均 61 歳 (39-79 歳)	平均 60 歳 (41-81 歳)
大腸がん		
stageIII	10 例	10 例
stageIV	7 例	8 例
肺がん		
stageIII	10 例	11 例
stageIV	13 例	11 例
BMI	23	23.6

文献11より一部改変

たとしても、悪液質が目立つ患者にとっては、高カロリー輸液や食欲改善の治療薬の投与がかえって予後を悪化させる可能性があり、食欲不振や悪心だけに照準を絞った治療法は、すべての患者に有効なわけではないのである。そのため、すべての原因を取り除くことは容易でないが、原因除去が可能なものから優先して実施していくことが重要である。また、食事を工夫することも重要である。例えば、栄養価よりも患者の嗜好を優先させること、食事の量をこだわらないこと、消化がよく口あたりのよい食べもの（めん類、酢のもの、果物）を摂取してもらうことなどである。

がん患者の薬物治療における主な目的は食欲不振と慢性的な悪心に対する治療をすることである。プロゲステロン製剤の酢酸メゲストロール（megestrol acetate：MA）は日本では発売されていないが、欧米で最も広く研究されている悪液質まで進行していない

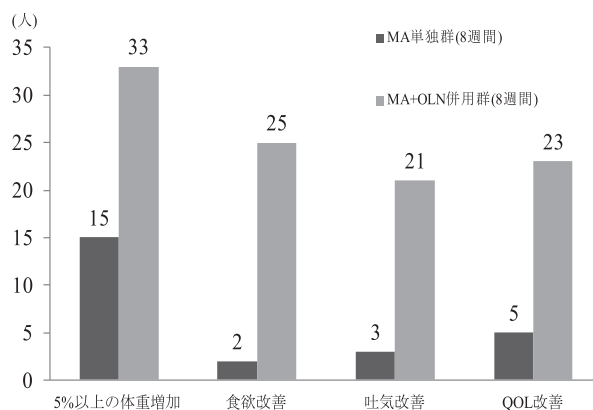


図1 食欲不振のがん患者における MA 単独群および MA+OLZ 併用群の効果
文献11より一部改変

がん患者の食欲不振の治療薬であり、その有用性はがん患者を対象とした12の比較試験において裏付けされている。これらの研究で、MAは食欲を改善し体重増加が認められており、至適用量は480 mg～800 mg/日とされている^{7,8}。その他、コルチコステロイドの食欲不振に対する有用性が報告されており^{7,8}、本剤投与により食欲、摂取量が回復し、全身の快適感の向上がみられPSが改善することが認められている。しかし、効果が短期間しか続かないこと、長期にコルチコステロイドを服用した場合、浮腫、筋力低下、発生障害、低カリウム血症、高血糖、免疫抑制といった副作用が懸念されることから、コルチコステロイドは予後が早く体重増加を期待しない患者が適応となる。

OLZの食欲不振における効果

OLZはドパミン受容体 ($D_{1,2,3,4}$)、セロトニン受容体 ($5HT_{2A,2C,3,6}$)、アセチルコリン性ムスカリン受容体 ($AchM_1$)、ヒスタミン受容体 (H_1) など多数の受容体に対して作用することが知られており、これらの受容体などに作用することにより、制吐作用を示すことが知られている。また、ほかの非定抗精神薬に比べ、 $5HT_3$ や H_1 受容体に対して高い親和性を有する。第2相の臨床試験においてOLZは化学療法による悪心嘔吐の予防に安全かつ有効であり、慢性の吐き気と嘔吐を治療するのに効果があることが報告されている^{5,6}。また、緩和医療の分野において標準的な治療に反応しない嘔吐にOLZを投与し良好な効果が得られることも報告されている⁹。ただし、これらは保険適応外の使用である。よく認められる副作用としては、体重増加、高血糖の誘発などが知られている。最近の研究において3,507人の患者を対象とした21の無作為研究

表3 がん患者による食欲不振における MDASI スコア (0-10) の変化

期間	MA 単独群			MA + OLZ 併用群		
	0 週目	4 週目	8 週目	0 週目	4 週目	8 週目
患者数	40	37	37	40	39	39
症状						
疼痛	3.6±3.4	4.1±3.5	3.9±2.5	4.3±3.7	4.7±3.6	4.0±2.9
倦怠感	5.1±3.9	5.3±2.9	4.9±3.7	5.0±5.1	5.4±3.2	5.1±4.3
睡眠障害	2.9±3.4	3.1±2.5	3.3±3.3	3.6±3.3	3.2±3.5	3.3±2.9
ストレスの感じ方	2.5±2.9	2.7±3.1	2.5±2.9	2.8±3.1	2.9±3.7	2.3±3.2
もの忘れ	3.5±2.6	3.3±3.9	3.4±4.4	3.1±3.7	3.3±3.3	3.0±3.7
息切れ	3.6±2.8	3.3±3.5	3.5±2.9	3.2±2.9	3.1±3.7	3.3±2.8
口の渇き	3.5±3.1	3.5±3.9	3.3±3.1	3.4±3.5	3.8±4.1	3.7±3.8
悲しい気持ち・気分がしずむ	3.2±2.4	3.3±3.6	3.4±3.4	3.2±2.9	3.4±4.3	3.1±3.1
しびれ	2.8±3.5	3.1±3.3	3.0±2.9	3.2±3.1	3.0±3.7	2.9±2.8
日常生活の全般的活動	5.8±4.1	5.1±5.1	4.9±4.3	5.2±4.7	5.9±4.8	6.9*±5.3
気持ち・情緒	1.9±2.5	2.2±2.3	2.3±2.9	2.3±3.1	3.7±3.9	5.7*±4.3
仕事（家事を含む）	4.9±4.7	5.1±5.7	4.3±3.7	5.3±5.5	6.9±6.1	7.9*±5.3
対人関係	6.1±4.2	6.3±6.9	6.3±7.3	6.5±4.7	6.9±8.1	6.3±9.4
歩くこと	5.3±3.3	5.5±5.9	4.9±4.1	5.1±4.3	6.3±4.3	7.5*±4.0
生活を楽しむこと	6.1±4.3	6.3±4.9	5.5±5.6	5.2±4.9	7.7±5.9	7.6*±3.7
食欲	1.7±2.1	2.1±2.7	2.0±2.3	1.5±1.9	5.7*±4.1	6.3*±3.7
吐き気	5.9±4.5	5.1±1.3	6.3±2.9	5.5±5.1	2.1*±1.7	1.8*±1.9

数値は VAS の平均値±標準偏差

*P 値<0.01 (0 週と比較し、スコアに有意差あり)

文献 11 より一部改変

のうち、約半数の患者に体重増加が継続して認められたことが報告されている¹⁰⁾。

がん患者の食欲不振に対する MA と OLZ の併用効果

これまで、がん患者の食欲不振に対する薬物療法の一つとして MA が用いられていたが、がん患者の難治性の嘔気・嘔吐に有効であるとの報告がされている OLZ を併用することにより食欲の改善、体重増加、QOL のさらなる向上したことが報告されており、本稿で紹介することとした。

Navari ら¹¹⁾は 18 歳以上で食欲不振、5% 以上の体重減少が認められた大腸がん、肺がん患者の患者 80 人を 2 つのグループに分け (表 2)、一方を MA 800 mg/日投与した群、他方を MA 800 mg/日に OLZ 5 mg/日追加して投与した群として、それぞれ 8 週間服用してもらった。評価方法は M.D.アンダーソンのがん患者用の症状尺度 (the M.D. Anderson Symptom Inventory: MDASI) を用い visual analog scales (VAS) を測定した¹²⁾。また、QOL 評価は、Functional Assessment of Cancer-general を用いて行われた¹³⁾。

図 1 に MA 単独群と MA+OLZ 併用群における 5% 以上の体重増加、食欲 (+3 VAS)、吐き気 (-3

VAS)、および QOL の改善の結果を示したが、各々の項目において MA+OLZ 併用群の方が継続して効果が認められた。また、MA 単独群では症状における著しい変化が認められなかったものの (表 3)、MA+OLZ 併用群は 4 週間目に食欲と吐き気の改善が認められ、さらに 8 週間目に日常生活の全般的活動、気持ち・情緒、仕事 (家事を含む)、歩行、生活を楽しむなど 5 つの症状項目について改善が認められた。

おわりに

近年 OLZ はがん患者の難治性嘔吐、化学療法や緩和領域における嘔気・嘔吐に有効であるとの報告がなされている^{5,6,9)}。

また、本剤のもつ食欲増進作用は、統合失調症の患者にとっては体重増加、肥満の原因となる非常に問題の副作用である。しかし、悪液質まで進行していない食欲不振を伴うがん患者に対しては、嘔気・嘔吐の緩和のみならず食欲不振も緩和され、本剤の副作用がかえって有利に働く可能性がある。OLZ は日本で使用可能なりスベリドン、クエチアピンなどのほかの非定型抗精神病薬と比較し強い食欲増進作用が報告されており¹⁴⁾、本剤の独特な作用と考えられる。

本邦において OLZ は、昏睡状態の患者、糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者などは投与禁忌となっている。また、糖尿病の治療歴がない患者であっても、著しい血糖の上昇が認められる可能性が指摘されており¹⁵、投与後も血糖の推移を確認していく必要がある。

本稿で紹介した論文は、一部のがん種、短期間での調査である。また、がん患者による食欲不振の原因は複数関与する可能性があり、今後、臨床の場で OLZ についてさらに症例を集積し、投与量、投与時期や安全性の検討されていく必要があると考えられる。

文 献

1. Sarhil N, Mahmoud F, Walsh D et al: Evaluation of nutrition status in advanced metastatic cancer. *Support Care Cancer* 2003; 11: 652-659.
2. Tramner JE, Heyland D, Dudgeon D et al: Measuring the symptom experience of seriously ill cancer and noncancer hospitalized patients near the end of life with the memorial symptom assessment scale. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 420-429.
3. Jatoi A: Pharmacologic therapy for the cancer anorexia/weight loss syndrome: a data-driven practical approach. *J Support Oncol* 2006; 4: 499-502.
4. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D et al: Systemic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8500-8511.
5. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ et al: A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005; 13: 529-534.
6. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ et al: A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1285-1291.
7. 武田文和監訳：トワイクロス先生のがん患者の症状マネジメント。改訂第2版, 2011; pp 79-87, 医学書院 東京.
8. Gagnon B, Bruera E: A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. *Drugs* 1998; 55: 675-688.
9. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL et al: Clinical note: a pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced pain and cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 526-532.
10. Parsons B, Allison DB, Loebel A et al: Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 2008; 110: 103-110.
11. Navari RM, Brenner MC: Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care cancer* 2010; 18: 951-956.
12. Cleland CS, Mendoza TR, Wang XS et al: Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000; 89: 1634-1646.
13. Cella DF, Tulsky DS, Gray G et al: The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11: 570-579.
14. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-1696.
15. Jin H, Meyer JM, Jeste DV: Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 59-64.

(受付：24 年 1 月 30 日)

(受理：24 年 3 月 28 日)

—原 著—

アレルギー性接触皮膚炎の感作相は少なくとも2つのステップより構成され、その完成は皮膚の抗原に対する反応性の向上に重要である

金森 幸男¹ 金子 勝美¹ 渡理 英二² 川名 誠司¹¹日本医科大学皮膚科学²日本医科大学微生物学・免疫学

The Sensitization Phase of Allergic Contact Dermatitis Consists of at Least 2 Steps and Its Completion Plays a Crucial Role in the Response to All Antigens

Sachio Kanamori¹, Katsumi Kaneko¹, Eiji Watari² and Seiji Kawana¹¹Department of Dermatology, Nippon Medical School²Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

Abstract

We examined whether 0.1% 2,4-Dinitrofluorobenzene (DNFB), which is a concentration insufficient to induce contact dermatitis with a single application, can induce dermatitis with repeated applications. 0.1% DNFB was painted on the shaved backs of C57BL/6 mice 2 consecutive days a week and 6 applications (3 weeks) induced allergic contact dermatitis. A hapten-specific lymphocyte proliferative response was observed in regional lymph node cells obtained 2 applications (1 week) of 0.1% DNFB. Four applications (2 weeks) of 0.1% DNFB did not elicit dermatitis, despite the appearance of hapten-specific lymphocytes; therefore, immunological memory is not sufficient to complete the sensitization phase. Interferon (IFN)- γ was produced at 1 week and in significantly higher amounts at 2 weeks. The redox status of regional lymph node cells was examined, because reductive cells have been reported to produce IFN- γ . The number of reductive cells was also increased at 1 week and significantly higher at 2 weeks. Most of the increased reductive cells were considered to be antigen non-specific because even repeated immunization can not induce such a high number of antigen specific cells. If the higher number of antigen non-specific reductive cells play a crucial role in completing the sensitization phase, even irrelevant antigens could induce dermatitis after 4 applications (2 weeks) of DNFB. Although 2.5% or 3.5% oxazolone could not induce dermatitis with a single application, it could induce dermatitis, if applied following 4 applications (2 weeks) of 0.1% DNFB. These results demonstrate that the sensitization phase of allergic contact dermatitis consists of at least 2 steps: the first step, which is antigen specific, is the appearance of antigen specific lymphocytes in regional lymph nodes, and the second step, which is antigen non-specific, is increases in IFN- γ production and the number of reductive cells. Entry of an antigen to the skin plays a crucial role in the response to all antigens.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 199-206)

Key words: sensitization phase, antigen specific step, antigen non-specific step, susceptibility

Correspondence to Sachio Kanamori, Department of Dermatology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: kanamori@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

抄 録

Hapten を使用して接触皮膚炎を作製する実験においては、多くの場合1回または2回の塗布にて皮膚炎が発症する濃度が使用されている。DNFB の場合には、0.5% の濃度で2日間連続塗布する方法がよく使用されている。今回われわれは、1回の塗布では皮膚炎を惹起し得ない低濃度の0.1%DNFBを1週間ごとに2日間、連続して塗布することにより、皮膚炎が発症するか否かを検討した。2週目までは塗布した皮膚に何ら変化が認められなかったが、3週目で初めて皮膚炎が発症した。アレルギー性接触皮膚炎は、感作相と惹起相の二つの phase から成り立っている。どの時点で感作相が完了したのかを明らかにするために、hapten specific lymphocyte proliferative assay を使用した。1週目で、hapten specific proliferation が認められ ($P<0.01$)、感作が成立していることが明らかとなった。感作成立から接触皮膚炎へと進行する。この時のサイトカインの変化を調べた。その結果、IFN- γ が1週目より産生され ($P<0.01$)、2週目でさらに増加することが判明した ($P<0.01$)。またその他の cytokines である IL-2、IL-10 および IL-4 は変化が認められなかった。IFN- γ 産生はリンパ球の還元型である reductive cells によって産生されると報告されている。このため所属リンパ節細胞の redox 状態について調べた。Reductive cells は、1週目より増加した ($p<0.01$)。免疫することによって得られる抗原に対する特異性を持った細胞の出現頻度から考えてこの reductive cells の増加の大部分は抗原に対して特異性を持たない細胞である。そしてこの reductive cells の増加は、それまで塗布に使用された DNFB とは無関係な抗原である OX に関しても単独塗布では皮膚炎を惹起できない低濃度で皮膚炎を発症させた。感作相は抗原を認識したリンパ球の出現と言う抗原に対して特異性を持つ step と、さらなる抗原刺激によって引き起こされる IFN- γ と reductive cells の増加と言う抗原特異性のない2つの step より構成される。そして感作相が完成されると、免疫に使用した抗原とは無関係のすべての抗原に対して反応性が高まることが示された。すなわち、皮膚に対する抗原刺激は皮膚の免疫応答の反応性の維持に重要な役割を担っていることが証明された。

緒 言

アレルギー性接触皮膚炎は感作相と惹起相より構成されている。Hapten が皮膚に塗布されると、Langerhans cells がこの抗原を補足する。Langerhans cells は抗原に出会う前は未熟であり、抗原を補足する能力が高いが、T リンパ球に抗原情報を伝える能力は低い。皮膚に塗布された hapten を捕捉した後、成熟する。成熟するに従い抗原の捕捉能が減少し、T リンパ球への抗原提示能が上昇する¹。Hapten 情報を持って所属リンパ節に移動し、成熟した後、リンパ節で抗原情報を T リンパ球に伝えることにより感作相が完了とされている²。しかしこれだけでは、皮膚に何の変化も出現するわけではなく、どの時点で感作相が成立したかは明らかではない。これまで行われた多くの実験では、hapten の濃度が、1回または2回の塗布によりアレルギー性接触皮膚炎を惹起し得る濃度であった^{3,4}。皮膚炎が発症すれば感作相と惹起相の両方が終了したことが明らかとなるが感作相が皮膚炎発症の前のどの時期に完成し、惹起相へ進行するためにはいかなる変化が必要なのかを解析するには不向きな実験系であったと思われる。今回われわれは、hapten-specific lymphocyte proliferative assay を用いることにより、皮膚に何の変化もない状態であっても、どの時点で hapten を認識したリンパ球が出現したか、すなわち感作が成立したかを明らかにすることができる考えた。この実験系を使用することにより、hapten を認識したリンパ球出現後、感作相が完成し惹起相に進行するまでの cytokines およびリンパ節細胞の redox 状態の変化を調べることが可能となり、かつ興味深い結果を得たのでここに報告する。

材料および方法

マウス

日本医科大学動物実験委員会にて承認された後実験を行った。雌の C57BL/6 (B6) マウスを日本クレアより購入し、6~8 週齢で使用した。個々の実験において各グループ4から5匹のマウスを使用した。各実験は少なくとも3回施行し、常に同様の結果を得た。

Haptens

2,4-Dinitrofluorobenzene (DNFB : $C_6H_3FN_2O_4$: MW 186.1) と oxazolone (OX : 4-ethoxymethylene-2-phenyl-2-oxazolin-5-one : $C_{12}H_{11}NO_3$: MW 217.2) は

Sigma Chemical Co. (St Louis, MO) より購入した。

細胞培養液

5×10^{-5} M 2-mercaptoethanol, 100 mg / ml streptomycin, 100 u/ml penicillin, 1 mM L-glutamine と補体を非働化した 10% 牛胎児血清を含む RPMI 1640 (Grand Island Biological Co. Grand Island, NY) を、培養液として使用した。

アレルギー性接触皮膚炎の誘導

Phanuphak³ および Suzuki ら⁵ の方法に準じて行った。Acetone と olive oil を 4:1 に混合した溶液に DNFB の濃度が 0.1% となるように調整し、剃毛したマウスの背部に 25 μ l を 2 日連続で塗布した。さらにその 1 週間後および 2 週間後にも同様に 2 日連続で塗布した。

Hapten を pulse した抗原提供細胞

B6 マウスより脾臓を摘出し細胞浮遊液を作製。Red cell lysis solution (Sigma) を加えて赤血球を溶血、Hanks' balanced salt solution (Gibco) にて 3 回洗浄した後 3000R の irradiation した。各々 hapten とともに 37°C, 10 分間培養して抗原提供細胞として使用した。

リンパ球の proliferative assay

hapten 塗布後 4 日目に所属リンパ節細胞を摘出した。96 well の平底 microculture plate (Falcon) を使用して、well 当たり 2×10^5 の hapten を pulse した抗原提供細胞と 4×10^5 のリンパ節細胞を加えて 3 日間培養した。³H-thymidine を 1 μ Ci (37 kBq)/well 加えてさらに 24 時間培養後 harvest し、liquid scintillation counter にて DNA 合成に取り込まれた ³H-thymidine を測定した。すべての培養は triplicate で施行し、counts per minute (cpm) の平均値を記載した。

サイトカインの測定

hapten 最終塗布後 4 日目に所属リンパ節を摘出した。リンパ球の proliferative assay と同様に 2×10^5 の抗原提供細胞と 4×10^5 のリンパ節細胞を培養し 3 日後に培養上清を採取した。培養上清中の各サイトカインは sandwich ELISA kit (Endogen) により測定した。これらの assay による sensitivities は以下の通りである: IL-2, <3 pg/ml; IL-4, <5 pg/ml, IL-10, <12 pg/ml and IFN- γ , <10 pg/ml。

リンパ節細胞の redox 状態

リンパ節細胞を 3×10^6 /ml に調整し、Lab-Tek Chamber Slide (Nunc) に 300 μ l 加えて 37°C で 3 時間培養した。300 μ l の 10 μ M Monochlorobimane を加えてさらに 30 分培養後⁶, fluorescence microscopy にて観察し、luminosity にて reductive cells を測定した。

結 果

DNFB を使用した接触皮膚炎発生の実験では、多くの場合 0.5% の濃度を使用している³⁴。この濃度では 1 回または 2 回の塗布にて皮膚炎が発症する。しかしながら実際に臨床で観察されるアレルギー性接触皮膚炎は、感作が成立し皮膚炎の発症がみられるまでは特別な場合を除いて、少なくとも数回の接触および数週間の期間が必要である。われわれは実際に臨床で観察される皮膚の炎症に近い発症を実現するために通常使用されている濃度より低い濃度の DNFB を使用して皮膚炎が発症するかどうかを検討した。

1 週間に 2 日だけ連続して塗布する方法³⁵で 0.1% の DNFB を使用した場合、2 回塗布 (1 週目) と 4 回塗布 (2 週目) では塗布部位に何ら変化を認めなかったが (Fig. 1b, c), 3 週間塗布すると皮膚炎が発症することが判明した (Fig. 1d)。すなわち 0.1% の DNFB を 1 週間ごとに 2 日連続で塗布すると、3 週間で感作相と惹起相が完了し、その結果皮膚炎が発症することが明らかとなった。

この実験では 3 週間の間に 0.1% の DNFB を計 6 回塗布したことにより皮膚炎が発症した。このことは、毎回塗布した DNFB が蓄積されて結果として 0.6% の DNFB 1 回塗布と同じことになったということではない。なぜなら DNFB を塗布前に常にその前に塗布された DNFB を洗浄することによって洗い落としても同じ結果となったことより明らかである。

しかしながら、この実験では感作相はいつ完了したのかは不明である。従来用いられてきた皮膚炎の発症や ear swelling および foot pad swelling で delayed type hypersensitivity を検査する方法³⁷⁻⁹ではこの問題を解決することはできない。われわれは、hapten specific lymphocyte proliferative assay を使用することにより感作が成立した時期を明確にできると考えた。

剃毛した背部に 0.1% の DNFB を 1 週間に 1 回、2 日連続で塗布し、最終塗布後 4 日目に所属リンパ節細胞を取り出した。抗原提供細胞として normal の B6

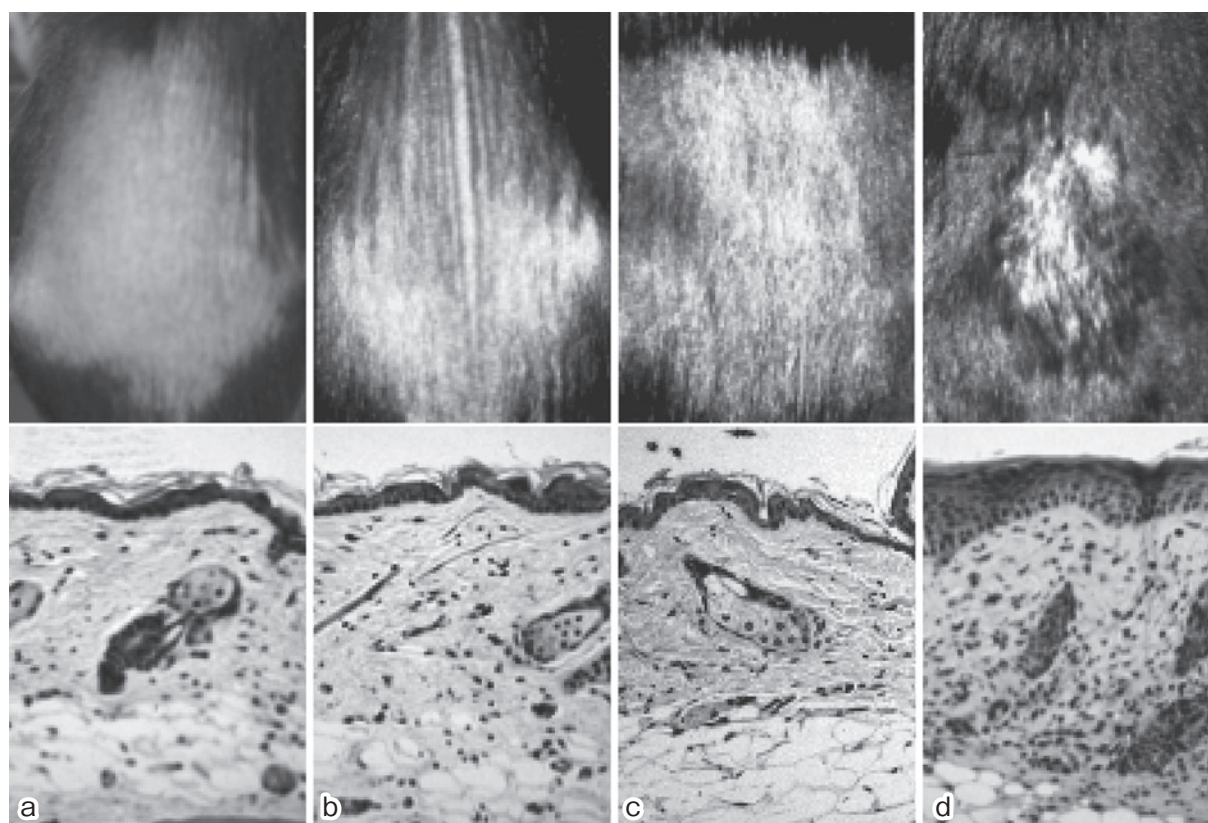


Fig. 1 Macroscopic and histological findings of the shaved dorsa of B6 mice.

(a) a normal mouse. (b) a mouse treated with 0.1% DNFB two consecutive days a week. (c) a mouse treated with 0.1% DNFB for two weeks. (d) A mouse painted with 0.1% DNFB for 3 weeks developed contact dermatitis.

Table 1 The hapten specific lymphocyte proliferative response

		APC pulse		
		Non	DNFB	Ox
DNFB application	1W	2,434	13,777	2,665
	2W	2,577	27,436	3,934
	3W	2,629	17,835	2,518

0.1% DNFB was painted on the shaved back 2 consecutive days a week. Regional lymph nodes were obtained 4 days after the last DNFB application. 4×10^5 lymph node cells were cultured with 2×10^5 hapten-pulsed antigen presenting cells (APC) for 4 days. Twenty-four hours before harvesting, 1 μ Ci (37 kBq) of 3 H-Thymidine was added to each well. The data reported represent the mean counts per minute (cpm).

の spleen 細胞を irradiation して使用した. hapten で pulse 後リンパ節細胞とともに培養した. **Table 1** に示すように DNFB 0.1% 1 週間塗布のマウスからのリンパ節細胞は DNFB に pulse された抗原提供細胞と

ともに培養することによりチミジンの有意に高い取り込みが認められ ($P < 0.01$), この時点で感作が成立したことが証明された.

DNFB に pulse された抗原提供細胞が non-specific に stimulate したのではないことは, この抗原提供細胞を normal のリンパ節細胞とともに培養してもチミジンの高い取り込みは認められないことより明らかである (data not shown).

感作が成立した後も連続して同一刺激が加えられている場合, 何が変わることによって惹起相へと進行し皮膚においてアレルギー性接触皮膚炎として認識されるようになるのかを検索するためにまず 0.1% の DNFB を 1 週, 2 週および 3 週間塗布したマウスの regional lymph node からのリンパ球と DNFB を pulse した抗原提供細胞を培養してその培養上清中に産生される cytokine を検索した. Interleukin (IL)-4 と 10 は 1 から 3 週まで control と同様に産生は認められなかった (**Table 2**). IL-2 は産生が認められたが, 抗原特異的に増加することはなかった. しかしながら Interferon- γ (IFN- γ) は感作が成立した 1 週より有意に上昇し ($P < 0.01$), 2 週目でさらに高い産生 ($P <$

Table 2 Cytokines production by regional lymph node cells

DNFB application APC pulse	1W			2W			3W		
	non	DNFB	Ox	non	DNFB	Ox	non	DNFB	Ox
IFN- γ	15	195	5	10	595	10	30	240	15
IL-2	100	71	75	70	78	16	100	77	16
IL-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IL-10	0	0	0	0	0	0	0	0	0

0.1% DNFB was painted on the shaved back two consecutive days a week. Regional lymph nodes were obtained four days after the last DNFB application. 4×10^5 lymph node cells were cultured with 2×10^5 hapten-pulsed antigen presenting cells (APC). After three days, culture supernatants were harvested and the concentrations of various cytokines were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The lowest detection levels of these cytokines are as follows: IL-2, <3 pg/ml; IL-4, <5 pg/ml; IL-10, <12 pg/ml; and IFN- γ , <10 pg/ml.

0.01) が認められた (Table 2). 感作成立から皮膚炎へ進行する時には, lymphocyte の産生する IFN- γ が増加することが明らかとなった.

この IFN- γ 産生の増加が IFN- γ 産生細胞の増加によってもたらされている可能性を検討するために細胞の redox 状態を調べた. 細胞内の glutathione 濃度が高くなると還元型となり低い場合は酸化型となる. そして還元型が多くなると IFN- γ が産生され, 酸化型が多くなると Th2 サイトカインが産生されやすくなると報告されている^{10,11}. この IFN- γ 産生の増加がリンパ節細胞中の還元型である reductive cells の増加によってもたらされているかを検討した. 所属リンパ節より single cell suspension を作成し, monochlorobimane を加え, fluorescent intensity にて還元型と酸化型に分類した. Fig. 2 に示すように reductive cells は白色調の細胞として観察された. 1 週目より細胞内 glutathione の多い reductive cells が増加し ($P < 0.01$), 2 週目で最大となった (Fig. 2 and Table 3).

DNFB を 1 週目および 2 週目と塗布することにより免疫しても, この増加した細胞のすべてが抗原に対して特異性を保持していると考えにはあまりにも多すぎる¹². この IFN- γ の産生増加は, その大部分が抗原に対して特異性のない細胞の増加によってもたらされていると考えられる. 感作相の完了時に抗原に対して特異性を持たない reductive cells の増加が重要であるならばこの時感作に使用された抗原とは無関係の抗原に対しても感受性が亢進している可能性が高い. この可能性を調べるために, DNFB とは無関係の hapten である OX を使用した. 2.5% および 3.5% の低濃度の OX を使用した場合, 1 回塗布では皮膚炎は

惹起されない (Fig. 3, Table 4). しかしながら 0.1% の DNFB を 2 週間塗布した後にこれらの濃度の OX を塗布することによって皮膚炎が惹起された.

これらの結果は皮膚にある抗原刺激が加わるとその抗原とは無関係な抗原に対しても反応性が高まることを示している.

考 察

低濃度の DNFB を使用し, 1 週間に 2 日連続塗布することにより 3 週間で皮膚炎が発症する系を確立した. Lymphocyte proliferative assay を使用して, hapten 塗布後 1 週間にて所属リンパ節に DNFB を認識するリンパ球が出現することを明らかにした. すなわち感作が成立していることが証明された. アレルギー性接触皮膚炎の感作相は抗原が皮膚バリアーを通過し, 皮膚内に侵入した抗原はランゲルハンス細胞や真皮樹状細胞に取り込まれる. 抗原提供細胞は所属リンパ節に遊走し, T リンパ球に抗原情報を提示し, 感作リンパ球が誘導されることにより成立するとされている^{2,13}. したがって 0.1% DNFB 塗布後 1 週間目で感作相が完了したこととなる. それでは 2 週目より惹起相に入ったと考えて良いのかという疑問が残る. 惹起相は, 感作が成立している個体の皮膚内に再び同じ抗原が侵入すると, 抗原提供細胞により捕捉され, T 細胞に提示され, 抗原特異的 T 細胞との結合が生じるとサイトカインあるいはケモカインが産生され炎症が誘導されるとある¹⁴. 今回の実験系においては第 2 週目で感作の成立した個体に同じ抗原が侵入し, サイトカインが産生されたが皮膚炎は認められなかった. 感作が成立した時点で感作相が完了したと考えるなら

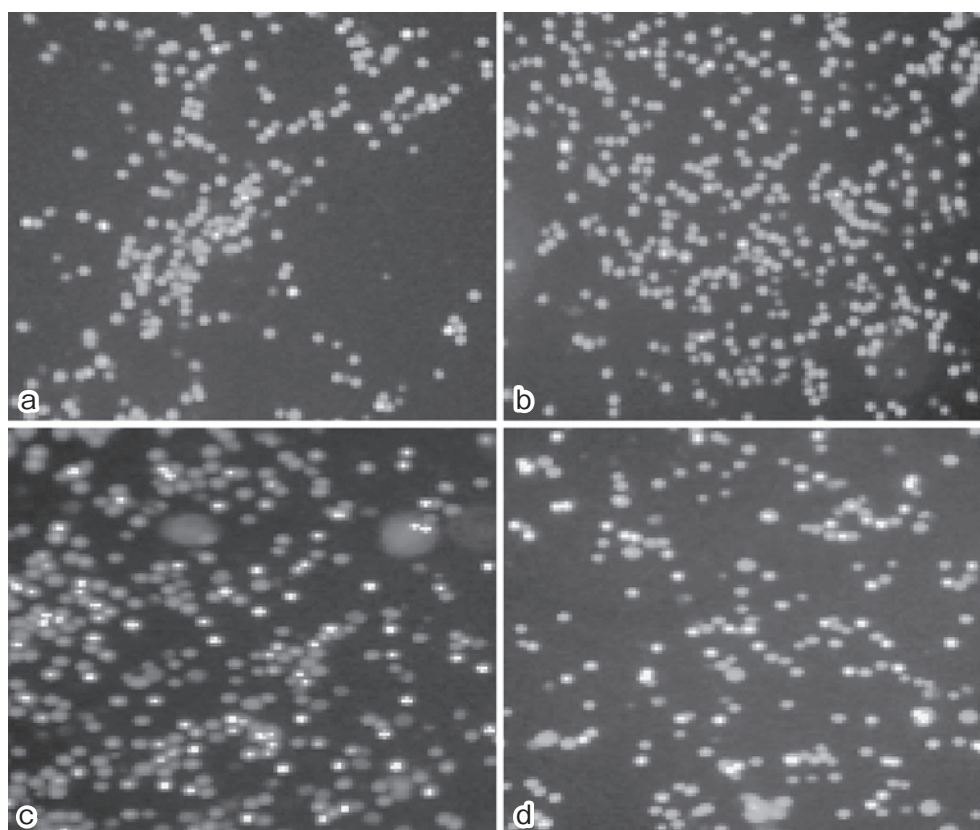


Fig. 2 The redox status of regional lymph node cells

The redox status of lymphocytes was indexed by intracellular content of glutathione and cells with elevated intracellular glutathione were referred to as reductive cells. 0.1% DNFB was painted on the shaved back two consecutive days a week. Regional lymph node cells from (a) normal mice, (b) mice treated with 0.1% DNFB for one week, (c) two weeks and (d) three weeks were obtained four days after the last DNFB application. 300 μ l of a lymph node cell suspension adjusted to a density of 3×10^6 cells/ml were added to Lab-Tek Chamber Slide (Nunc) and incubated for 3 h. After washing, 300 μ l of 10 μ M monochlorobimane was added and incubated for 30 min. The white color indicates the presence of abundant intracellular glutathione.

Table 3 The change of reductive cells ratio in regional lymph node cells after DNFB application

	Lymph node cells	ratio of reductive cells (%)
	Non	4.6
DNFB application	1W	32.3
	2W	60.9
	3W	19.7

The results of Fig. 2 were analyzed by NIH image and percentage of reductive cells in regional lymph node was shown.

ば、抗原刺激を受けても皮膚炎を惹起しない惹起相が存在することとなる。さらに皮膚炎を惹起しない惹起相の存在を認めたとしても惹起相の完成には24~48時間を要するとされており¹⁴やはり矛盾が起きる。こ

れらのことより、0.1%のDNFBによる免疫第2週目も感作相ととらえるべきと思われる。第1週目の免疫が終了し、所属リンパ節に抗原を認識するリンパ球が出現し、感作が終了しても感作相の完成には不十分である。さらなる抗原刺激によりIFN- γ の産生が高まって感作相が完成すると考えられる。そしてこのIFN- γ は接触皮膚炎の成立に必須なサイトカインと報告されている^{15,16}。接触皮膚炎の成立に十分なIFN- γ が産生され、それに続く抗原刺激により皮膚炎が惹起可能となって感作相が完成すると考えられる。すなわちアレルギー性接触皮膚炎の感作相は少なくとも2つのステップが必要である。1つは感作が成立すること、2つめは皮膚炎の発症が可能となる十分量のIFN- γ が産生されることである。

細胞のredox状態とは細胞の還元型と酸化型のことであり、還元型細胞数は1週目より増加し2週目で

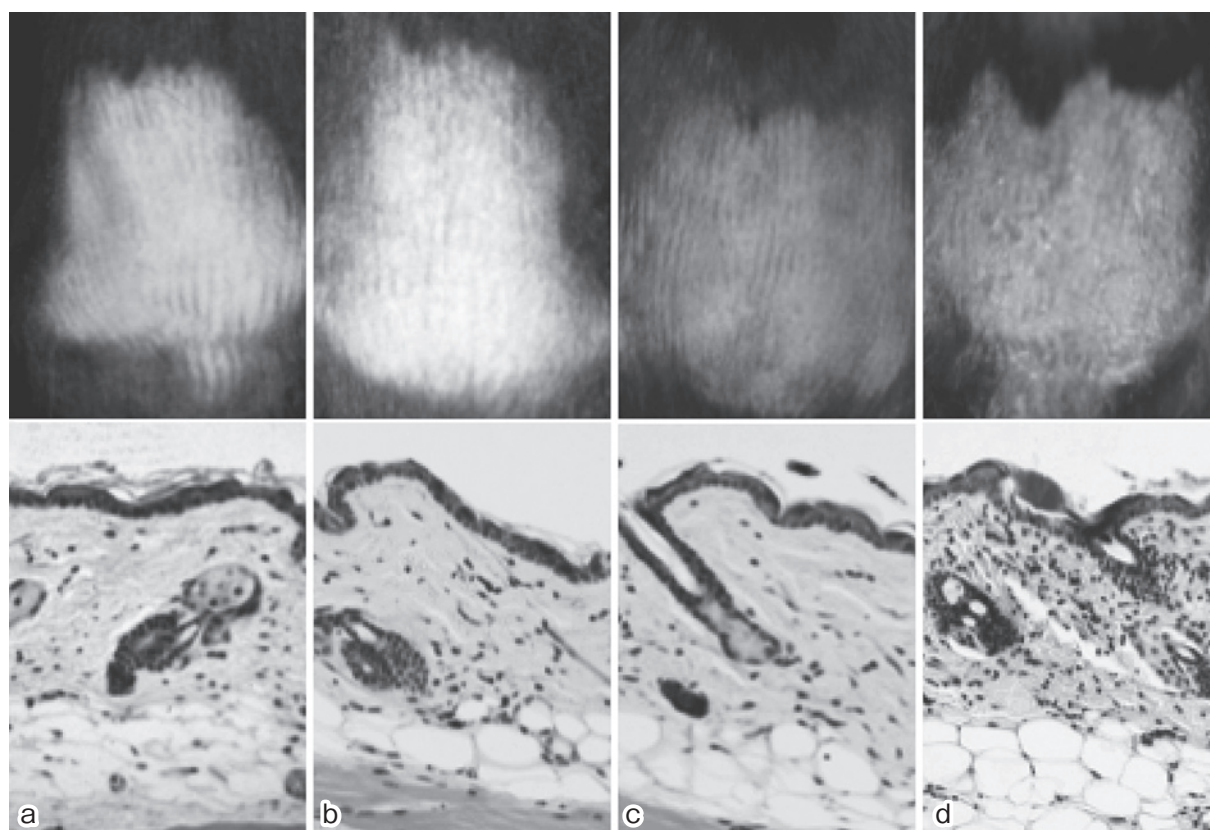


Fig. 3 Induction of contact dermatitis by 2.5% OX after DNFB application

Macroscopic and histological findings of the shaved dorsa of (a) a normal mouse, (b) a mouse painted with 25 μ l of 2.5% OX, (c) a mouse painted with 25 μ l of vehicle (acetone 4: olive oil 1) for 2 weeks and 25 μ l of 2.5% OX and (d) a mouse painted with 0.1% DNFB for two weeks and 25 μ l of 2.5% OX.

Table 4 Elicitation of contact dermatitis by low concentration of haptens

1W	Application 2W	3W	Dermatitis
(-)	(-)	2.5% OX	(-)
(-)	2.5% OX	2.5% OX	(-)
2.5% OX	2.5% OX	2.5% OX	(+)
(-)	(-)	3.5% OX	(-)
(-)	3.5% OX	3.5% OX	(+)
vehicle	vehicle	2.5% OX	(-)
0.1% DNFB	0.1% DNFB	2.5% OX	(+)
vehicle	vehicle	3.5% OX	(-)
0.1% DNFB	0.1% DNFB	3.5% OX	(+)

The shaved backs of B6 mice were painted with low concentration of DNFB, OX or both. It was examined whether allergic contact dermatitis was induced.

さらに増加した (Fig. 2 and Table 3). この変化は IFN- γ 産生の変化とほぼ同様であり, 還元型細胞の増加が IFN- γ の産生を高めるとする従来の報告を支持する結果である.

免疫することによって得られる抗原に対する特異性を持った細胞は 1.3×10^3 に 1 個と報告されている¹². すなわち 2 週にわたって免疫して感作相は完成するが, その完成に寄与する細胞の大部分は抗原に対する特異性を持たない細胞である. さらに, IFN- γ は抗原特異的に産生されたとしても, 産生された IFN- γ には抗原特異性はない. 感作相の完了時には IFN- γ 産生が高値になっていることも免疫に使用した抗原と全く関係のない抗原に対しても反応性が高まることを示唆している. Table 4 と Fig. 3 に示したように 1 回の塗布では接触皮膚炎を惹起しえない低濃度である 2.5% および 3.5% の OX を 0.1% DNFB 2 週塗布後に使用することで皮膚炎が発症する. このように感作相の完成は免疫に使用した抗原と無関係な抗原に対しても反応性を高めていることは幾つかの臨床的事実によっても証明されている. すなわち多剤アレルギーの患者さんは健常者と比較して感作されやすく, また症状も強いと報告されている¹⁷. また eczema populations は一般に比多くのアレルギーを持つ¹⁸などの報告も見られる. また今回のわれわれの実験は, これらの臨床的事

実の根拠を説明するものである。

結 論

アレルギー性接触皮膚炎は、感作相と惹起相から構成されている。そして感作相は従来から言われていた hapten を認識するリンパ球が出現し感作が成立する抗原特異性を示す第1の段階とその後に続く IFN- γ 産生の増加と還元型細胞の増加による抗原に対する特異性の無い第2の段階の少なくとも2つの steps より構成されている。そして感作相が完成することにより皮膚は種々の抗原に対する反応性を高めていることが証明された。

文 献

1. Wilson NS, Villadangos JA: Lymphoid organ dendritic cells: beyond the Langerhans cells paradigm. *Immunol Cell Biol* 2004; 82: 91-98.
2. 横関博雄: 皮膚科セミナー第65回皮膚炎, 2. 接触皮膚炎の病態. 日皮会誌 2010; 120: 2009-2014.
3. Phanuphak P, Moorhead JW, Claman HN: Tolerance and contact sensitivity to DNFB in mice. I. In vitro detection by ear swelling and correlation with in vitro cell stimulation. *J Immunol* 1974; 112: 115-123.
4. Toews GB, Bergstresser PR, Streilein JW, Sullivan S: Epidermal Langerhans cell density determines whether contact hypersensitivity or unresponsiveness follows skin painting with DNFB. *J Immunol* 1980; 124: 445-453.
5. Suzuki K, Kanamori S, Takada K, Kawana S: Divergence of contact hypersensitivity in vivo compared with hapten-specific lymphocyte proliferation and interferon- γ production in vitro following ultraviolet B irradiation: the possibility that UVB does not affect the sensitization phase of contact hypersensitivity. *Immunology* 2003; 108: 570-578.
6. Murata Y, Amano M, Hamuro J: Sequential conversion of the redox status of macrophages dictates the pathological progression of autoimmune diabetes. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1001-1011.
7. Schwarz A, Krone C, Trautinger F et al: Pentoxifyline suppress irritant and contact hypersensitivity reactions. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 549-552.
8. Kurimoto I, Streilein W: Studies of contact hypersensitivity induction in mice with optimal sensitizing dose of hapten. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 132-136.
9. Askenese PW, Van Loverent H: Delayed-type hypersensitivity; activation of mast cells by antigen-specific T cell factors inhibits the cascade of cellular interactions. *Immunol Today* 1983; 4: 259-264.
10. Dobashi K, Aihara M, Araki T et al: Regulation of LPS induced IL-12 production by IFN- γ and IL-4 through intracellular glutathione status in human alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol* 2001; 124: 290-296.
11. Jeannin P, Delneste Y, Lecoanet-Henchoz S et al: Thiols decrease human interleukin (IL) 4 production and IL-4 induced immunoglobulin synthesis. *J Exp Med* 1995; 182: 1785-1792.
12. Tse H, Schwarz RH, Paul WE: Cell-cell interactions in the T cell proliferative response. I. Analysis of the cell types involved and evidence for nonspecific T cell recruitment. *J Immunol* 1980; 125: 491-500.
13. 海老原全: 皮膚科セミナー第28回皮膚炎 1. 接触皮膚炎—最近の動向—. 日皮会誌 2007; 117: 1411-1415.
14. 桃島健治: 接触皮膚炎の病因論 2010. 日皮会誌 2010; 120: 3217-3220.
15. Wang B, Fujisawa H, Zhuang L et al: CD4+ Th1 and CD8+ Type 1 cytotoxic T cells both play a crucial role in the full development of contact hypersensitivity. *J Immunol* 2000; 165: 6783-6790.
16. Xu H, Heeger PS, Fairchild RL: Distinct roles for B7-1 and B7-2 determinants during priming of effector CD8+ T cell and regulatory CD4+ Th2 cells for contact hypersensitivity. *J Immunol* 1997; 159: 4217-4226.
17. Moss C, Friedmann PS, Shuster S, Simpson JM: Susceptibility and amplification of sensitivity in contact dermatitis. *Clin Exp Immunol* 1985; 61: 232-241.
18. Carlson BC, Menne T, Tohausen JD: 20 years of standard patch testing in an eczema population with focus on patients with multiple contact allergies. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 76-83.

(受付: 2011年8月15日)

(受理: 2012年2月28日)

—臨床医のために—

食道裂孔ヘルニアに対するメッシュを用いた腹腔鏡下手術

野村 務¹ 松谷 毅¹ 萩原 信敏¹ 牧野 浩司² 丸山 弘²
藤田 逸郎¹ 中村 慶春¹ 岩切 勝彦³ 宮下 正夫¹ 内田 英二¹

¹日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科

²日本医科大学多摩永山病院外科

³日本医科大学大学院医学研究科病態制御腫瘍内科学

Laparoscopic Mesh Repair for Hiatal Hernia

Tsutomu Nomura¹, Takeshi Matsutani¹, Nobutoshi Hagiwara¹, Hiroshi Makino²,
Hiroshi Maruyama², Itsuro Fujita¹, Yoshiharu Nakamura¹, Katsuhiko Iwakiri³,
Masao Miyashita¹ and Eiji Uchida¹

¹Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

²Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

³Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

We reviewed the literature to evaluate the current status of hiatal mesh repair in Western countries and introduce our procedure using ParietexTM composite mesh. Faced with large hiatal defects and a high recurrence rate, some early surgeons advocated the use of artificial material for closure of the defect. The first report of the use of a prosthetic material to reinforce crural repair was in 1960. Thereafter, some surgeons reported that mesh prosthesis-reinforced hiatus hernia repair was effective and appeared to have a low recurrence rate. Mesh hernia repair is the standard procedure to treat giant hiatal hernia in Western countries. However, this procedure is less common in Japan, and indications for mesh use have not been established. We determined the indication at our institution as follows: 1) type III hiatal hernia, 2) hiatal defect size > 5 cm, and 3) weak crus that tears easily with crural repair. During the operation, we insert and use 5 trocars and return the stomach to its normal position. The hernia sac should be removed as far as possible to prevent hernia recurrence. We suture the crus and place mesh to reinforce the hiatal defect. The mesh was anchored with tacks, which allow the mesh to be easily placed. ParietexTM composite mesh, the first mesh for hiatal hernia repair introduced in Japan, is coated on 1 side with a protective collagen-based barrier to help prevent tissue attachment. The mesh is created in the shape of the hiatus to buttress the primary repair by reinforcing the approximation of the crus on either side of the esophagus. We are satisfied with this mesh because it makes hiatal repair a safe and simple procedure. In conclusion, mesh replacement in hiatal hernia repair should be promoted, and the operative indications for hiatal mesh repair should be determined in Japan. (日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 207-210)

Key words: hiatal hernia, mesh repair, laparoscopic surgery, Parietex composite mesh

Correspondence to Tsutomu Nomura, Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: nomura-t@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

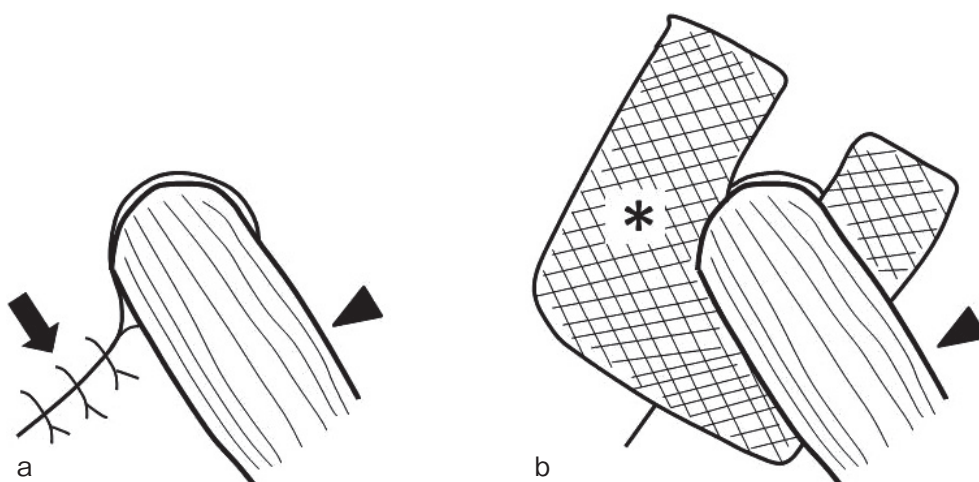


図1 メッシュ縫着のシエマ

食道裂孔の一次縫縮（図1a）の後，メッシュを縫着する（図1b）。

矢印：一次縫縮した食道裂孔

矢頭：食道

*：メッシュ

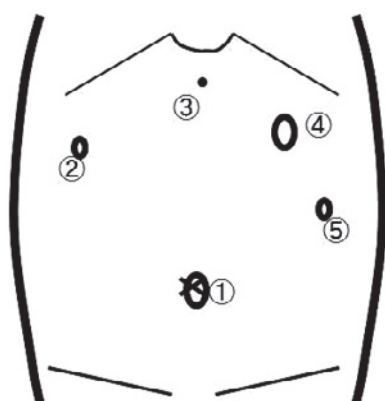


図2 ポートの位置

①④：12 mm のトロカール

②⑤：5 mm のトロカール

③：ネイサンソン鉤

はじめに

食道裂孔ヘルニアは，食道裂孔の開大が原因で腹腔内臓器が縦隔内に入り込む病態である。その90～95%を占めるI型（滑脱型）食道裂孔ヘルニアは胃食道逆流症の成因となることが知られているが，内科的治療で対応される場合が多い。一方でI型とII型（傍食道型）の混合型であるIII型は胃透視にて胃の3分の1から半分以上が縦隔内に陥入することが多く，巨大食道裂孔ヘルニアともいわれている。これは嚥下困難，心臓への圧迫症状，呼吸器症状の原因となり，さらに放置すると陥入している臓器の血流障害など致死

的な合併症を引き起こす可能性もあるため，積極的に手術を行うことが多い。術式として近年は腹腔鏡下にて噴門形成と裂孔縫縮を行うのが一般的であるが，III型食道裂孔ヘルニアは裂孔の開大が高度で横隔膜の脚が脆弱であることも多く，縫縮部分にかかる緊張のために組織が裂けることにより再発をきたす可能性が高い。具体的には食道裂孔が5 cm以上開大している場合，裂孔縫縮のみでは10.6%に術後再発を認めるとの報告もある¹。これを防止するためにはメッシュによる補強が有用とされ，海外では多くの施設で導入されている¹²が，本邦ではこれまで食道裂孔ヘルニア用のメッシュはなく，メッシュを用いた術式も一般的ではなかった。本稿ではメッシュを用いた食道裂孔ヘルニアに対する腹腔鏡下逆流防止術に関する最近の知見を述べるとともに，食道裂孔ヘルニア用のメッシュとしては本邦で初めて販売が開始されたコラーゲンフィルム付き半吸収性メッシュであるPARIETEX COMPOSITE MESHTMの使用経験を報告する。

欧米における食道裂孔ヘルニアに対するメッシュ使用に関して

(1) これまでの経緯と現状

III型食道裂孔ヘルニア術後再発をきたす原因として最も多いのは，縫縮した食道裂孔が組織の脆弱さや縫縮部にかかる緊張のために再度開大してしまう「breakdown of the hiatal closure」であるといわれている。これを改善させるために人工物による補強の必

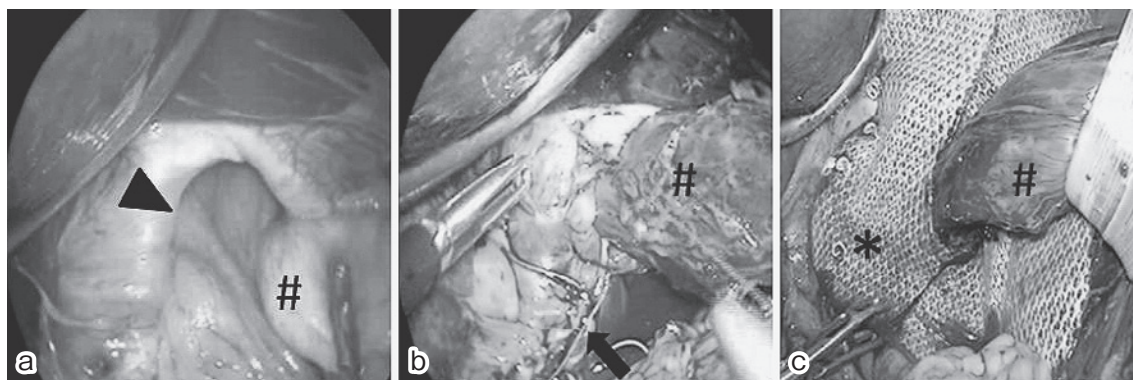


図3 手術所見

ヘルニア内容を腹腔内に戻し（図 3a），食道裂孔の縫縮（図 3b）を行った後，メッシュを縫着する（図 3c）。

矢頭：開大した食道裂孔

矢印：一次縫縮した食道裂孔

#：食道

*：メッシュ

要性が考えられ，欧米では 1960 年代よりメッシュの使用が報告されるようになった³⁻⁵．最近ではメッシュを使用することが明らかに術後の再発率を低下させるとの報告もあり⁶，食道裂孔の開大が著明な場合は，開腹術，腹腔鏡下手術を問わず，裂孔縫縮とメッシュによる補強が標準術式となっている．しかし，施設により適応，使用するメッシュの材質，術式が異なっており，統一したガイドラインは欧米でもまだ作成されていないのが現状である．

(2) 適応と手技（アメリカ内視鏡外科学会の 2009 年の集計⁷から）

食道裂孔ヘルニア手術を行っている外科医の 45.8% は裂孔の開大度でメッシュ使用の適応を決定しているが，その中でも 3 cm 以上でメッシュを使用しているのが 8.7%，5 cm 以上で 24.2%，8 cm 以上で 12.9% とかなりのばらつきがあった．また開大度ではなく，縫縮後の緊張程度から判断しているのは 10.2%，また常に使用している外科医は 8.0% であった．メッシュの縫着法としては，食道裂孔の縫縮の後に食道背側から縫縮部を補強しつつ非全周性（約 3/4 周）に食道周囲を囲むように行われるのが最も一般的である（図 1 a, b）．固定法は針糸によるものが 56.4%，タッカーによる固定が 23.9%，ヘルニアステイブラによる固定が 12.9% で行われている．

使用するメッシュとしては，biomaterials mesh, polytetrafluoroethylene (PTFE) mesh, polypropylene mesh がそれぞれ 20~30% を占め，polyester mesh が 6% とそれに次いでいる．メッシュの種類別の再発率では biomaterials mesh が約 5% と最も高く，

polypropylene mesh と polyester mesh がそれぞれ約 1% と低かった．

当施設におけるメッシュ使用の適応

当施設においては，1) いわゆる巨大食道裂孔ヘルニア症例，2) 術中所見で食道裂孔の開大が 5 cm 以上認められた症例，3) 食道裂孔の開大が 5 cm 以下であっても横隔膜脚が脆弱で縫縮により裂けてしまうことが予測される症例を適応としている．またコントロール不良の糖尿病症例，ステロイド剤投与や免疫力低下により易感染性であると考えられる症例，陥入臓器が血流障害を起こして緊急手術となった症例は，術後メッシュ感染の恐れがあるため適応外としている．

手 術

開脚位，5 ポートにて操作を行う．また心窩部に肝臓左葉を圧排するためのネイサンソン鉤を挿入する．ポートの位置を示す（図 2）．ヘルニア内容を腹腔内に戻し（図 3a），縦隔内に脱出している腹膜，すなわちヘルニア嚢を摘出するように剝離を行う．食道裂孔の開大度を測定後，食道裂孔の縫縮を行う（図 3b）．次に PARIETEX COMPOSITE MESH™ を縫縮した食道裂孔を補強するように張り付ける（図 3c）．固定はタッカーにて行うのが簡便で良い．固定は左右の横隔膜脚，横隔膜に行うが，背側の大動脈や下横隔膜動脈の噴門枝などにタッカーが当たらないよう細心の注意を払う必要がある．メッシュ使用の目的は逆流防止というより縫縮した食道裂孔が再度開大してしまう

「breakdown of the hiatal closure」を予防することである。したがって縫縮した横隔膜脚部分を補強するように固定し、U字型の上部に関しては固定する必要はない。メッシュの固定の後、通常通り噴門形成(Nissen法もしくはToupet法)を行い、手術を終了する。

まとめ

食道裂孔ヘルニア症例に対する手術を行う際に、食道裂孔の開大度からはメッシュを使用する方が好ましいにも関わらず、一次縫縮のみで対応されている症例は、本邦においてかなり多いと考える。当施設でも、これまで経験した巨大食道裂孔ヘルニア7例に対してはメッシュを使用しなかった。これはメッシュ使用に関する邦文の報告が少ないことや食道裂孔ヘルニア用のメッシュが国内では販売されてなかったこと、またまれではあるがメッシュ使用による食道穿孔など⁸重篤な合併症も報告されていることが理由であった。

今回使用したPARIETEX COMPOSITE MESHTMは材質としては再発率が低いpolyester meshであり、表面をコーティングしてあるコラーゲンフィルムにより他臓器との癒着が起きにくい。また食道裂孔ヘルニア用にU字型となっているため縫着する際にトリミングを行う必要がなく、メッシュ自体が柔らかいため食道穿孔を起こす危険も少ない。腹腔鏡のポートから腹腔内に挿入するのも容易で、さらに固定にタッカーを用いることによりごく短時間でメッシュによる補強を行うことが可能である。

以上、食道裂孔ヘルニアに対するメッシュ使用の現

状とPARIETEX COMPOSITE MESHTMの使用経験を報告した。今後はわが国においてもメッシュを用いる適応や使用するメッシュの種類などに関する指針を決めていく必要があると考える。

文 献

1. Champion JK, Rock D: Laparoscopic mesh cruroplasty for large paraesophageal hernias. Surg Endosc 2003; 17: 551-553.
2. James DL, Katie SN, Neil AC et al: Outcomes after a decade of laparoscopic giant paraesophageal hernia repair. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 139: 395-412.
3. Fusco EM: The repair of hiatus hernia with tantalum mesh. Milit Med 1960; 125: 189-190.
4. Friedman MH, McKenzie WC: The clinical use of polyvinyl sponge (ivalon) in the repair of oesophageal hiatus hernia. Can J Surg 1961; 4: 176-182.
5. Merendino KA, Dillard DH: Permanent fixation by Teflon mesh of the size of the esophageal diaphragmatic aperture in hiatus hernioplasty: a concept in repair. Am J Surg 1963; 110: 416-420.
6. Carlson MA, Condon RE, Ludwig KA et al: Management of intrathoracic stomach with polypropylene mesh prosthesis reinforced transabdominal hiatus hernia repair. J Am Coll Surg 1998; 187: 227-230.
7. Frantzides CT, Carlson MA, Loizides S et al: Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members. Surg Endosc 2010; 24: 1017-1024.
8. Dutta S: Prosthetic esophageal erosion after mesh hiatoplasty in a child, removed by transabdominal endogastric surgery. J Pediatr Surg 2007; 42: 252-256.

(受付：2012年1月26日)

(受理：2012年2月10日)

—医学教育トピックス—

医学教育国際質保証時代の到来 グローバルスタンダードによる国際認証の動向

吉岡 俊正

東京女子医科大学医学部医学教育学
(西太平洋地区医学教育連盟理事)

International Quality Assurance in Japanese Medical Education:
Towards Establishment of International Accreditation in Accordance with the Global Standards

Toshimasa Yoshioka

Tokyo Women's Medical University

Key words: Quality assurance, Self-evaluation, Accreditation, Social Recognition,
Internationalization

はじめに

この10年間で医学教育が進化している。2003年に医学教育モデル・コア・カリキュラムが公開され、その後共用試験あるいは卒後初期研修制度が導入された。医師国家試験については出題基準が見直されるだけでなく、評価方法についても議論がなされている。各医科大学は学内あるいは学外の動向に合わせて、教育組織の改編、教育カリキュラムの改訂、新教育法の導入などを行っている。各大学とも「医学教育を良くしよう」という精神をもち、ときには医師国家試験合格率に代表される短期的目標、あるいは生涯学習や臨床能力などの長期的目標を立て、最終的には良い医師を育てるために努力している。良い医師の育成は社会に安心をもたらすことから、社会からも望まれる社会貢献と言える。

医学教育は、学生が学んだことがそのまま卒後のプロフェッションにつながる。すなわち質の高い教育がそのまま質の高い医療につながると言える。大学とはそもそも高質の教育を提供する組織である。固定的内容を伝授するのではなく、常に進歩する医療に対して常に進化する教育を行い、質の高い医療を担うことの

できる人材を育成することが質の高い医学教育ということができる。社会が高質な教育を行っていることを認めることは教育への信頼となる。すなわち社会からは質保証が求められている。

教育の質保証は大学の自立性と自助努力のなかで長く行われてきたが、欧米並各国では医学教育について学内だけでなく外部（社会）からの評価という形でも行われている。評価結果に対する社会的認知として認証制度も広く制度化しているが、日本では実施されていない。21世紀に入り、医療や医療者が国境を越えて移動する時代になり、医療を支える医学教育が国際間に質保証されることも必要となってきた。本稿では国際的医学教育質保証についてその背景、動向を概説する。

1. 教育の質保証とは

質あるいは質評価を考えると時に質とは何かを初めに定義しなくてはならない。しばしば定量的評価が重要視され、例えば臨床実習の教育期間を何週間としなくてはならないことが論議される。しかし、いくら時間をかけても内容あるいは結果が伴わなければ時間数は意味をなさない。すなわち教育において教育の「量」

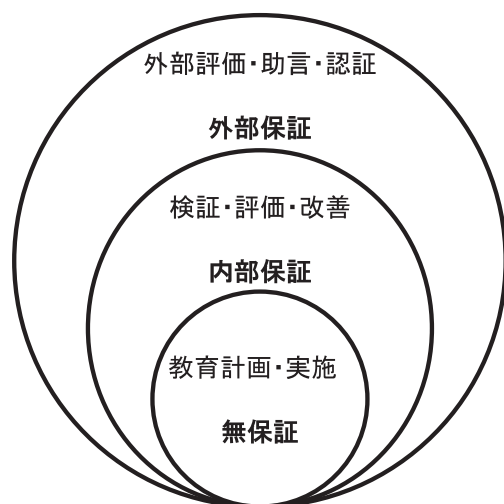


図1 教育機関における教育質保証の概念

(教育時間数, 教員数など) よりも目的を達成する結果 (アウトカム) が得られたかが重要である¹²⁾。

日本の高等教育機関は一定の基準(量)で設置され, その基準の中で教育が行われている。教育が計画され実施されることはすべての医科大学で行われている。数値のみを基準に満たした教育を行っても, 単に教育活動が行われているだけであって質保証をされているとは言えない (図1)。学校教育法第109条第1項にも定められているように, 大学は教育研究, 組織運営, 施設設備の自己点検と評価を行い, 評価結果に基づき教育改良を行わなくてはならない。教育機関には建学の精神のように不変のものもあるが, 実際には社会からの期待, 国家施策などに基づき修正が必要で10年変わらず全く同じ教育を行っていることはあまり考えられない。近年の医学教育モデル・コア・カリキュラム, 共用試験, 卒後研修制度, 定員増などのめまぐるしい医学教育環境の変化に伴い, 自校の教育を見直し改良することは各校で行われている。内部保証がなされているということは単に外部の変化に対応するだけでなく, 継続的に内部環境 (施設, 教員, 学生, 組織など) や教育内容や結果を評価し, 評価結果に基づいて継続的に改良を行うことである (図1)。外部質保証は, 計画・実践・評価・改善が行われていることを第三者が評価することである (図1)。外部評価は教育機関外からの専門家・非専門家からの社会あるいは大学間の共通の視点の基に教育についての助言を受ける意義と, 教育機関の自律的教育改善機構が適正に機能し社会的に受容される教育が行われていることを社会が認知する意義がある。

質保証において, 質をどのように考えるかは何らかの基準が必要である。個々に異なる教育機関の理念・

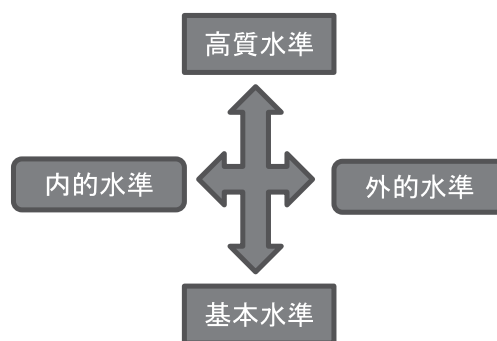


図2 教育質保証基準の概念

目標に沿って教育の向上のために「現場に即した」水準 (内的水準) が必要である一方, 教育が社会の中で行われることから「社会的に受容される」水準 (外的水準) も必要となる (図2)。さらに別の観点からの水準が考えられる。すべての医科大学が満たすべき基本的水準と, 高質の教育として認められる水準である (図2)。

外部評価については法的に定められた制度がある。学校教育法第109条第2項には, 前述の第1項に加え, 「大学は文部科学大臣の認証を受けた者 (認証評価機関) による評価 (認証評価) を受けるものとする」と定められ, 平成14年から7年に一度, 大学は認証評価を受けることになった。現在約600ある日本の全大学の認証評価の1巡目が終わり, 2巡目に入っている。認証評価機関には, 大学基準協会, 日本高等教育評価機構, 学位授与機構など複数の団体があり, 認証評価団体としての認可を受けている。認証評価制度は「社会的受容」を目指す評価と言える。1960~70年代に大学の「大衆化」が起こり大学進学率が高まった。多くの志望者を受け入れるために多くの大学が設立され, 多様化, 肥大化する各大学が責任を持って教育を行っているかは, 卒業生が社会の中核となる人材であることから重要な社会的関心となった。「社会的受容」という視点から, 大学を認証することが行われるようになった。複数の専門分野 (学部・大学院) で構成される大学が多い中で, 日本では大学全体の認証評価 (機関認証) が義務化された。しかし, 医学教育に関する国際的情勢は日本の現状とは異なり急速に変化している。

2. 医学教育国際基準

近年医学教育の質保証について国際的認識が高まってきたのは, 「社会的受容」が「国際的受容」を含むように世界が動いていることによる。20世紀には科

学としての医学の国際化が進んだ。日本でも20世紀後半には医学研究成果を国際的な場で発表することが進み、国際学会、国際誌、インターネットを通じた情報交換が当たり前になった。21世紀になりメディカルツーリズムと呼ばれるように、患者が国際間を移動するだけでなく医療者の国際移動が盛んになった。ヨーロッパ連合では国家間での高等教育の共通化、あるいは医療者資格の国際的認証が行われている。このような状況で、移動する医療者・学生がどのように教育されているかが国際的な関心事となる。例えば米国は、医師の約1/4が国外出身者で、自国の医療の質を保つためには輸入される医師が適切な教育を受けていることが必要となる。国によって異なる教育制度、期間、対象に医学教育が行われているなかで移動する医療者（医師）の質保証が、医療者国際移動時代になって必要となってきた。医療者自身の評価は、個人への試験などで行われるが、どのような教育を受けたかは教育を行った教育機関の質が評価されなくてはならない。

このような背景の中で、世界保健機構の後援の基に世界医学教育連盟は医学教育の国際的基準を策定し2003年に公開した。世界医学教育連盟は1972年に医学教育の国際的向上を目的に設置され、本部をコペンハーゲン大学に置き、現在コペンハーゲン大学（デンマーク）、ルンド大学（デンマーク）、そしてEducational Commission of Foreign Medical Graduate (ECFMG, 米国）が出資して運営されている。世界医学教育連盟は世界を5つの地域に分け、それぞれの地域部会の活動を統括する構造になっている。ヨーロッパ医学教育連盟（Association for Medical Education in Europe）、アフリカ医学教育連盟、中近東医学教育連盟、東アジア医学教育連盟、西太平洋地区医学教育連盟、全アメリカ医学教育連盟の5部会で構成される。日本は西太平洋地区に所属する。世界医学教育連盟は2003年医学教育グローバルスタンダードを公開した³。

グローバルスタンダードは、医師教育プログラムの評価（分野別評価）の国際基準で、基本医学教育、卒後研修教育、生涯学習教育の3種類が公開されている。基本医学教育は日本での医学部教育であるが、世界では医師としての専門教育が必ずしも高卒者あるいは学部で行われる訳ではないので、undergraduate educationではなくbasic medical educationとなっている。3種類のうち国際的に多く照覧されているのは基本医学教育であり、ヨーロッパ医学教育連盟補遺版、西太平洋地区医学教育連盟補遺版などが地域部会から公開されている。これらはいずれも各連盟のホー

表1 基本医学教育グローバルスタンダードの9領域

-
1. 医科大学の使命と目標
 2. 教育プログラム
 3. 学生評価
 4. 学生
 5. 教員
 6. 教育資源
 7. プログラム/カリキュラム評価
 8. 統括および管理運営
 9. 継続的改良
-

ムページからダウンロードが可能である。

3種類のグローバルスタンダードの構築は似ており、分野別評価として教育組織、運営、財務、教員など医科大学（医学教育機関）としてどのように教育を行っているかを評価するための基準となっている。基本医学教育グローバルスタンダードは、表1に示すように9の領域に分かれている。それぞれの領域がさらに下位領域に分かれ、下位領域の総数は36である。下位領域は、すべての医学教育機関が達成すべき「基本的水準」と、高質の教育を目指す医学教育機関が達成すべき「質的向上のための水準」の2段階に分けられている。水準の後には内容を解説する「注釈」が加えられている。日本で行われる機関認証評価の大学基準と比較すると、医学の専門性に基づく目標の設定、カリキュラムの内容、教育評価法などに具体性がある。一方で、日本の大学基準に見られるような数値目標はなく、基準をそのまま読むとどこまで達成していれば基準に適合するかが不明瞭な印象を受ける。これは国によって異なる医療水準、教育についての国際基準であるためである。例えば全教育期間が異なる各国の間で、統一した臨床実習時間の数値を定めることはできない。質保証の原点に立ち返れば教育の質を保証する具体的目標は医療機関が定めるべきものであり、それを外部評価するときの視点がグローバルスタンダードであると言える。

このような特徴を持つグローバルスタンダードであるが、内容を吟味することにより世界の医学教育の動向に沿って策定されたことがわかる。教育組織、体制、期間、内容が異なる各国で教育質保証が達成されているかを判断するのは、教育期間終了時（すなわち卒業時）にどのような実践力を持っているかが要点のひとつである。基本・卒後・生涯の教育レベルに合わせて患者を診療するための知識・技能・態度などを含めた実践力を持つことが教育の結果として求められている。この専門的実践力はコンピタンス（行動特性）

という単語で表されている。教育期間終了時に獲得されるべきコンピタンスを目指して行う教育がカリキュラムとして構成される。近年、具体的でかつ測定可能な到達目標をアウトカムとして設定し、カリキュラムの中でアウトカムに至るプロセスを評価して学習者の学習進度をとらえ、最終的な達成を測定する教育プログラムの作成が各国で取り入れられている⁴。

3. 医科大学・医学部国際認証評価の動向

2003年にグローバルスタンダードが公開されてから、各地域部会では様々な対応が行われた。国際的な医学教育基準の必要性は認識されても、それを実際に利用することについての具体的動きはなかった。しかし国際化が進む欧州共同体の中では、基準策定の必要性が論じられ2007年に世界医学教育連盟グローバルスタンダードを基にしたヨーロッパ基準をヨーロッパ医学教育連盟が採択した。ヨーロッパ版は一部の質的向上のための水準が基本的水準に含まれていること、注釈がヨーロッパの特性に合わせて追記されているが、領域・下領域・基本的水準などの項目は世界医学教育連盟版と同じである。2010年に東京で開催された西太平洋地区医学教育連盟各国代表者会議で、グローバルスタンダードの西太平洋地区版が採択された。西太平洋地区版は注釈に追記が行われただけで、ほぼ原版と同じである。

2010年9月22日に米国のEducational Commission for Foreign Medical Graduates (ECFMG)の公報が、2023年以降ECFMGは米国の医科大学認証評価基準あるいはグローバルスタンダードなどの国際的分野別評価基準に基づく認証評価を受けた医科大学の卒業生以外は、米国で研修するための試験であるUSMLEの受験資格を認めないことを発表した。このアナウンスメントをきっかけに国際的に医科大学認証評価についての議論が高まっている。平成23年度日本医学教育学会大会およびヨーロッパ医学教育連盟総会では国際認証についてのシンポジウムが開始された。さらに2012年2月、ECFMGは国外医科大学情報の登録システムを設置することを通告した。詳細はまだ明らかになっていない。これらの一連の動きの中で明らかになったことは、1) 基本的医学教育（日本における学部教育）における国際的教育質保証の必要性、2) 質保証を明確にするための国際認証評価制度の必要性である。現在全世界を統一した基準で、医科大学認証評価を行う制度はない。しかしEU内での高等教育の共通化（ボローニアプロセスと呼ばれる）、あるいは米

国外の医科大学が米国の認証評価を受けるなど国際間での教育質保証の動きは活発である。この動向は一方で医科大学が学生を集める手段に用いられる場合もあり、教育機関の自律的な質保証を社会が認証するという本来の教育質保証制度と異なる方向に進むことに対する危惧を含むが、世界の動向として認識しなくてはならない。

4. 日本の進む道

日本では医学教育の分野別評価制度がない。高等教育の分野別評価について文部科学省の諮問に対して平成22年7月に日本学術会議が回答した「大学教育の分野別質保証のあり方について」のなかでは、医学は当面分野別評価対象として取り上げないとされた。また医師の国際間移動が盛んな国と異なり、日本では医師の供給は国内完結的に行われ、現環境で高い医療水準を持っていることから教育質保証の必要性もあまり感じられないのが現実である。昨年までは医学教育分野別評価についての論議はほとんどされていなかったが、前述のECFMGの公報をきっかけに注目されるようになった。

現在国内では医学教育分野別評価についてふたつの動きがある。一つは日本医学教育学会の中に医学教育のあり方特別委員会医学教育分野別評価基準策定委員会が設けられ、学会としての評価基準が策定されている。本基準は将来国際認証評価制度が導入されることも視野に入れ、基本的にグローバルスタンダードに準拠する方向で原案作成が進められている。平成24年7月に原案が公開され、各方面からの意見を集約した上で平成25年中には決定する予定である。もう一つは全国医学部長病院長会議の中に医学部・医科大学の教育評価に関わる検討委員会が設けられ、分野別評価制度（認証評価制度）を検討している。現実的には制度設計が行われても、認証評価組織（団体）の設定やその組織の国内あるいは国際認知（認可）など課題は多い。一方で分野別認証評価制度の実施開始の目安として、先のECFMGによる2023年までに希望する医科大学が認証評価を終了できることを要件とすると、作業を急がなくてはならない。機関評価の経験から一人の評価者が年間に行える外部評価は限られており、評価者育成も必要である。また年間に受審できる学校数が限られることから、国際認証を希望する大学数によっては長期にわたることが考えられる。

国際動向の中で日本の進む道はまだ混沌としているのが現状である。日本では国際化についての現実感が

乏しい。しかし教育の社会的責任として、自校で行われている教育の質が担保されていることを地域社会あるいは国際社会に認知されることも必要である。グローバルスタンダードは世界的水準であり、先進国だけでなく様々な医療水準を持つ各国を包含する基準となっている。世界に誇れる医療を支える医療者を育成している日本の医科大学がグローバルスタンダードの内容は基本的に十分満たしていると考えられる。現在の大学認証評価のように各医科大学・医学部が内部質保証の延長として外部評価を受けられる環境を整えることで、国際認証評価制度も受け入れやすくなる。日本全体としての制度整備とともに、各医科大学・医学部は教育機関が自己点検評価を行い継続的改良を行う自律的努力が社会に認知される質保証の原則であることを認識し、行動しなくてはならない。

文 献

1. Towle A: Continuing medical education: changes in health care and continuing medical education for the 21st century. BMJ 1998; 316: 301-304.
2. Quality Assurance in higher education. (Westerheijden DF, Stensaker B, Rosa MJ, eds), 2007; Springer, Dordrecht.
3. Basic Medical Education WFME Global Standards for Quality Improvement. http://www.wfme.org/standards/bme/doc_view/3-quality-improvement-in-basic-medical-education-english?tmpl=component&format=raw
4. AMEE Education Guide 14: Outcome-based Education. 1999; AMEE, Dundee.
5. 日本学術会議：大学教育の分野別質保証の在り方について. <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-21-k100-1.pdf>

(受付：2012 年 3 月 8 日)

(受理：2012 年 5 月 18 日)

3. 遺伝子導入と発現シリーズ

ウイルスベクターによる遺伝子導入と発現 (5)

三宅 弘一 島田 隆

日本医科大学化学・分子生物学 (分子遺伝学)

3. Gene Delivery and Expression Series

Viral Vector Mediated Gene Delivery and Expression (5)

Koichi Miyake and Takashi Shimada

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School

Abstract

Most of the candidate tissues for in vivo gene transfer are made of quiescent cells, such as from the brain, liver, and muscle. Thus, the optimal vector should infect non-dividing cells. Recently, many type of adeno-associated virus (AAV) vectors have been developed and used in vivo gene transfer. This technical note focuses on the in vivo gene transfer using AAV vectors. We discuss about how to choose the appropriate viral vector to transduce target organs in vivo.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 216-221)

Key words: in vivo gene transfer, lentiviral vector, adenoviral vector, adeno-associated viral vector

はじめに

マウスなどの動物への遺伝子導入 (in vivo 導入) においてウイルスベクターは有用なツールであり, 目的の遺伝子を過剰発現させたり RNAi (RNA interference) などにより発現を抑えて遺伝子機能解析を in vivo で行うことが可能である. in vivo での標的臓器の多く (神経細胞, 肝細胞, 筋肉細胞) は非分裂細胞であるためにレトロウイルスベクターはほとんど使用されず, 非分裂細胞への遺伝子導入が可能なアデノウイルスベクター, レンチウイルスベクター, アデノ随伴ウイルス (AAV: adeno-associated virus) ベクターが使用されている. in vivo 遺伝子導入におい

てこの3種類のうちのどれのウイルスベクターを使用するか? については基本的には in vitro 導入時と同様にそれぞれのウイルスの特徴を加味して選択するが, アデノウイルスベクターは高発現ではあるが細胞毒性, 肝毒性などがあること, レンチウイルスベクターは安全性の問題, また, これらのウイルスベクターの使用には組換えウイルスの拡散防止措置が必要であり, 使用に当たり文部科学省より定められたこと項を満たした施設 (P2A: http://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/data/anzen/kakusan_list.pdf) が必要であることを考えると AAV ベクターが安全性, 毒性の面においても, また, 一般的な動物の飼育室である P1A での使用が可能であることなどからお勧めである. 本稿では AAV ベクターによる in vivo 遺伝子導入を中

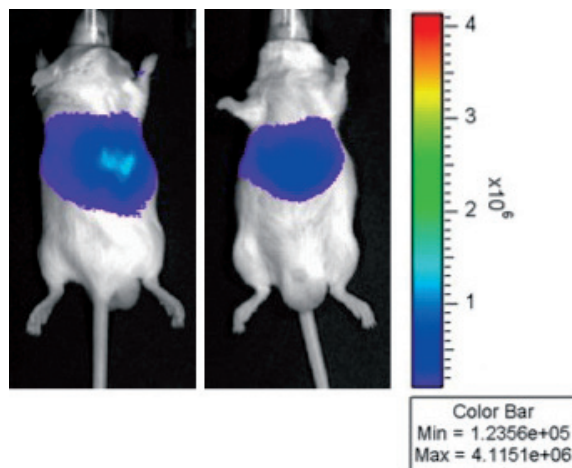


Fig. 1 レンチウイルスベクターによる遺伝子導入ルシフェラーゼ発現レンチウイルスベクターをマウスに尾静脈より静注し、1カ月後にIVISにて分布を測定した。レンチウイルスベクターのほとんどが肝臓に集積しているのが分かる。

心に、目的の臓器に遺伝子導入を試みる時、どのタイプのAAVベクターをどのような方法で導入するのが良いのかを考えていきたい。

レンチウイルスベクター

レンチウイルスベクターは非分裂細胞への遺伝子導入が可能であり、染色体にも組み込まれるため、神経細胞、肝細胞、筋肉細胞などに直接投与することにより長期にわたり発現を持続させることが可能である¹²。Fig. 1にルシフェラーゼ発現レンチウイルスベクターをマウスの尾静脈より投与した時のベクターの分布をIVIS (in vivo imaging system) にて解析した結果を示す。ベクターのほとんどは肝臓に分布していることから、肝臓を標的とする場合レンチウイルスベクターの肝臓への直接投与でなくても全身投与により遺伝子導入が可能である。

アデノウイルスベクター

アデノウイルスベクターは高力価で、発現効率が高く、非分裂細胞にも感染可能なため古くから脳神経系を中心にin vivo 遺伝子導入ツールとして使用されている。しかしながら細胞毒性、免疫原性が高く導入細胞に影響がなく、必要十分な発現を得られるアデノウイルスベクターの量を検討することが重要である。またウイルスゲノムは染色体に組み込まれないため、分裂細胞ではその発現は一過性であるので注意を要す

る。発現させたい目的の遺伝子の大きさが大きくレンチウイルスベクターやAAVベクターでは組み込めない場合、ガットレスアデノウイルスベクター³を用いれば最大36 kbまでの配列を収容することができるので、その場合は一考されたい。

アデノ随伴ウイルスベクター

血清型と組織特異性

AAVベクターは、病原性がなく神経細胞、筋肉細胞、肝細胞などの非分裂細胞にも遺伝子導入が可能であり、P1Aにて使用可能なためin vivo 遺伝子導入法としてお勧めのウイルスベクターである。ただし、導入できる遺伝子のサイズが4.7 kb前後と小さいので注意を要する。従来AAVベクターは血清型2 (AAV2) が使用されていたが、近年様々な血清型のAAVが使用可能となり⁴、標的細胞に応じて使い分けようになってきている。Fig. 2に主な血清型のルシフェラーゼ発現AAVベクターをマウスの尾静脈より投与した時のベクターの分布をIVISにて解析した結果を示す。AAV4型を除きほとんどの血清型は肝臓、筋肉を中心に導入される。AAV4型は肺を中心に遺伝子導入される。発現高率によって低発現型 (AAV2, 4)、中発現型 (AAV1, 5, 10)、高発現型 (AAV7, 8, 9) に分けられる。遺伝子導入したい目的とする臓器、必要な発現量によってAAVの血清型を選択する。

神経細胞への遺伝子導入

AAVベクターの静脈投与では血液脳関門 (BBB: blood brain barrier) が存在するために中枢神経系への遺伝子導入は困難であり、脳実質への直接投与が試みられている。Fig. 3にマウスの線条体へ各血清型AAVベクターを直接投与した後のIVISの結果を示す。中枢神経系へはAAV9, 10が高率に遺伝子導入が可能である。別の方法としてBBBが幼弱な時期 (新生児期) にAAVを静脈投与することにより中枢神経系への遺伝子導入が可能となる。この場合もAAV9が全身に高率に遺伝子導入が可能であり (Fig. 4a)、中枢神経系へも遺伝子導入されているのが観察できる (Fig. 4b)。GFP発現AAVベクターでは脳全体にわたり遺伝子導入されていることが分かる (Fig. 4c)⁵。このようにAAVベクターを新生児期に投与することにより中枢神経系を含む全組織に遺伝子導入が可能であり、目的の遺伝子を強発現させたり、RNAiにより発現を抑えて遺伝子機能解析をin vivoで行うことが可能である。

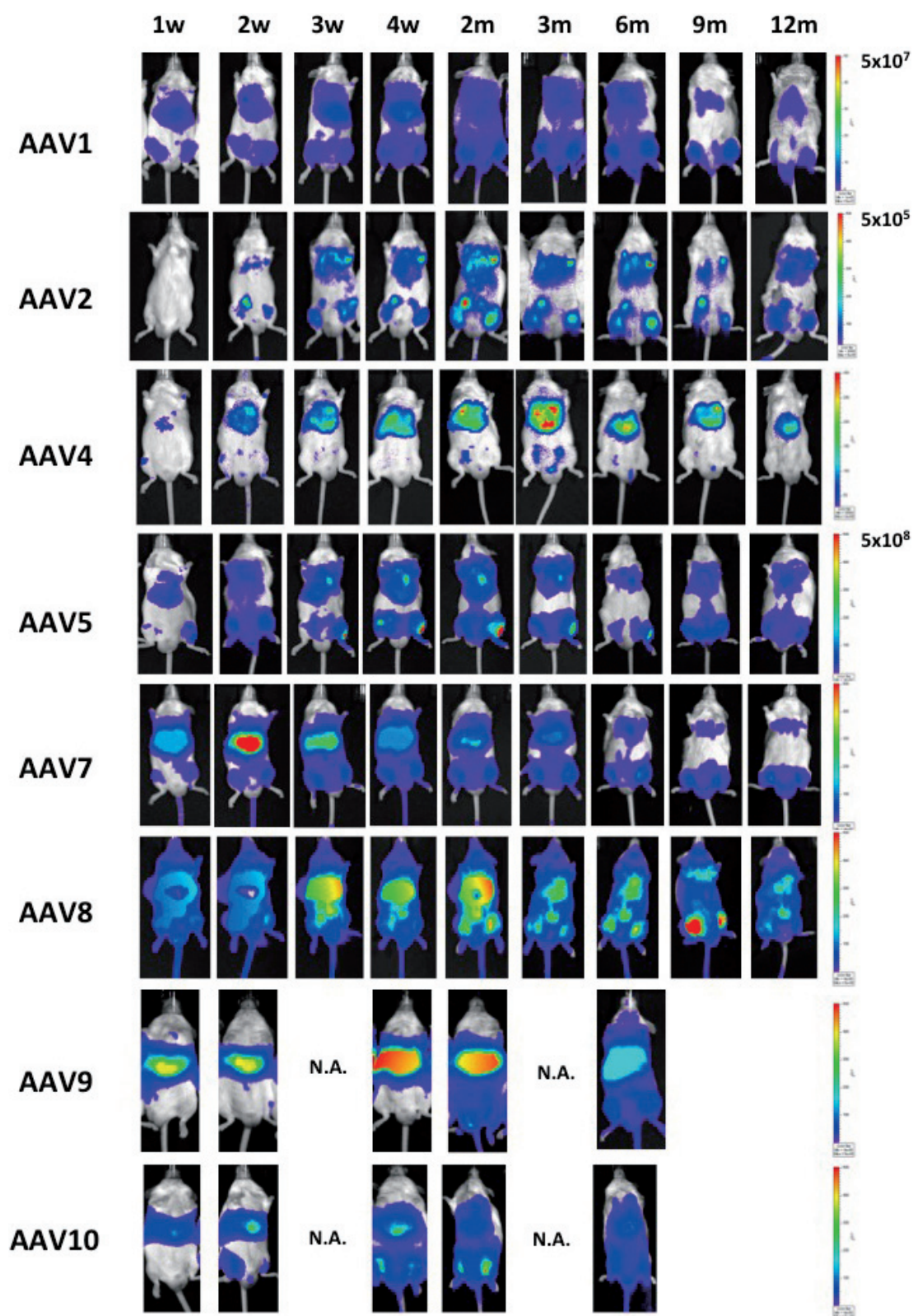


Fig. 2 各血清型の AAV ベクターによる遺伝子導入
 主な血清型のルシフェラーゼ発現 AAV ベクターをマウスに尾静脈より静注し、経過を追って遺伝子発現を IVIS にて測定した。N. A. : not available

self-complementary AAV (scAAV)

従来の 1 本鎖 AAV ベクター (ssAAV : single strand AAV) と比較して遺伝子発現が早く効率も良

い AAV ベクターとして注目を浴びているのが scAAV⁶ である。Fig. 5 に同じ力価の GFP 発現 ssAAV と scAAV をマウスの尾静脈より静注した時

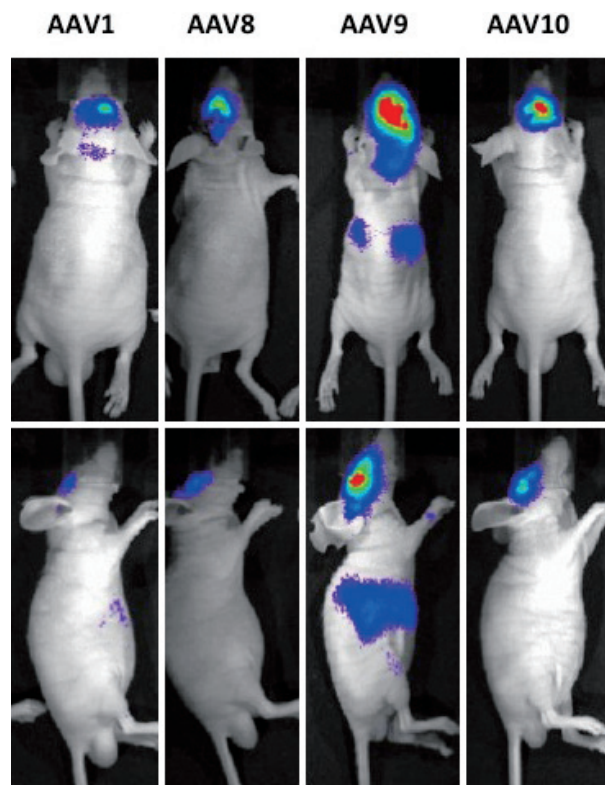


Fig. 3 AAV ベクターによる中枢神経への遺伝子導入
 ルシフェラーゼ発現 AAV ベクターを線条体に注入し、2 週間後に遺伝子発現を IVIS にて測定した。

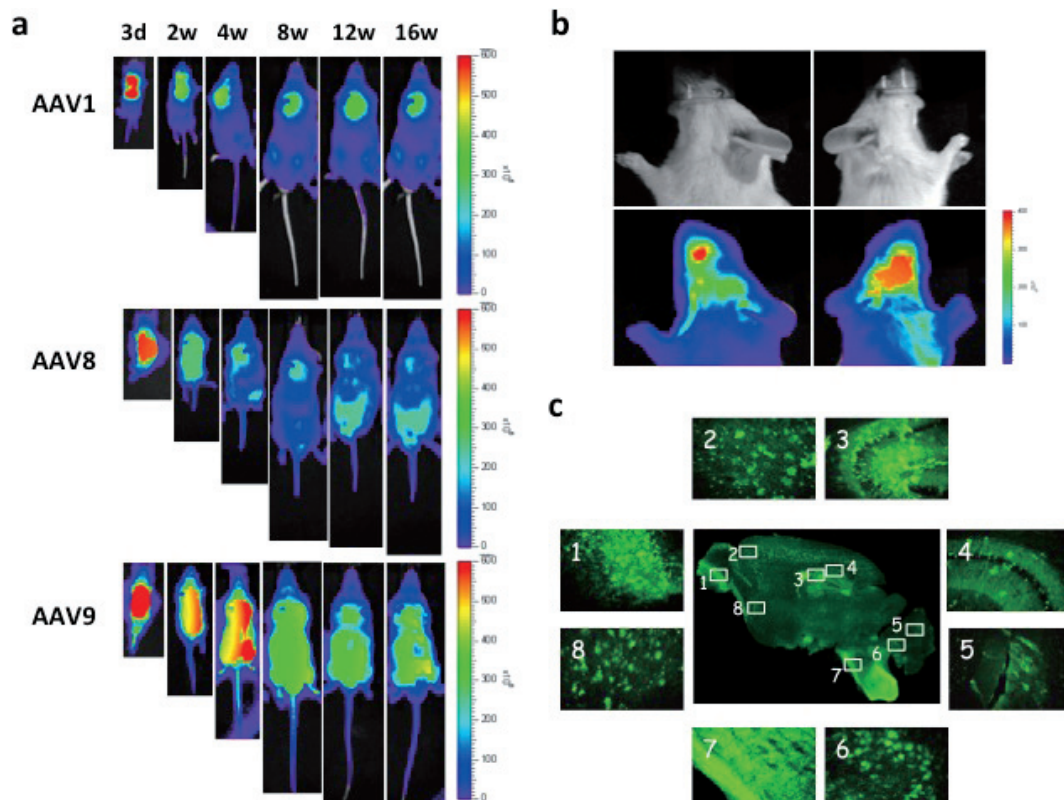


Fig. 4 新生マウスへの AAV ベクターによる遺伝子導入

a. ルシフェラーゼ発現 AAV ベクターを Day0 のマウスに尾静脈より静注し、経過を追って遺伝子発現を IVIS にて測定した。b. AAV ベクター静注 1 カ月後の頭部の IVIS 測定。c. GFP 発現 AAV ベクターを Day0 のマウスに尾静脈より静注し、1 年後に中枢神経の GFP 発現を解析した。1: 嗅球, 2, 8: 皮質, 3, 4: 海馬, 5, 6: 小脳, 7: 脳幹

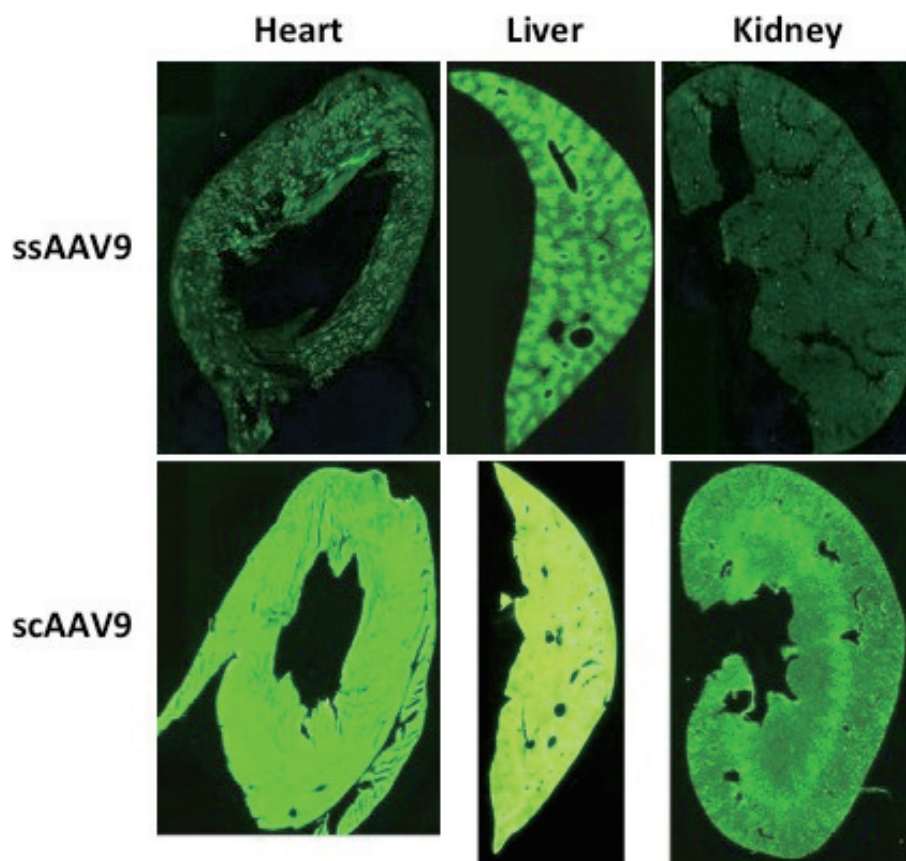


Fig. 5 ssAAV と scAAV の比較

GFP 発現 ssAAV9 および scAAV9 ベクターをマウスに尾静脈より静注し、2 週間後に GFP 発現を解析した。心臓、肝臓、腎臓すべてにおいて scAAV のほうが高発現が認められる。

Table 1 AAV ベクターの血清型と標的臓器

血清型	発現高率	標的臓器
AAV1	中	筋肉, 肝臓, 神経
AAV2	低	神経, 肝臓
AAV3	低	肝臓 (癌細胞)
AAV4	低	肺, 脳室上衣細胞
AAV5	中	筋肉, 肝臓, 神経, 網膜
AAV6	中	筋肉, 肝臓, 脊髄
AAV7	高	筋肉, 肝臓
AAV8	高	筋肉, 肝臓, 網膜
AAV9	高	神経, 筋肉, 肝臓, 心臓
AAV10	中	神経, 筋肉, 肝臓

の各臓器での GFP 発現を示す。ssAAV と比較して scAAV ではどの臓器でも発現高率が高いのが分かる。目的とする遺伝子を高発現させたい時に有用ではあるが、AAV ベクタープラスミドに挿入できるサイズが従来法の半分 (2.3 kb 前後) になるため使用可能な目的遺伝子は限られてくる。

おわりに

AAV ベクターの主な血清型と標的臓器を **Table 1** にまとめた。投与動物、投与方法、投与時の週齢によっても異なるが、中枢神経には AAV9⁷、脊髄には AAV6⁸、筋肉、網膜には AAV8^{9,10}、肺には AAV4、心臓には AAV9¹¹ の使用を薦める。前回と今回で in vitro と in vivo に分けて各種ウイルスベクターによる遺伝子導入と発現について紹介した。これらのウイルスベクターはすべて当教室にて供給可能であるので、皆様の実験の目的に応じた最適なウイルスベクターを使用して頂ければ幸いである。

文 献

1. Naldini L: In vivo gene delivery by lentiviral vectors. *Thromb Haemost* 1999; 82: 552-554.
2. Wong LF, Goodhead L, Prat C, Mitrophanous KA, Kingsman SM, Mazarakis ND: Lentivirus-mediated gene transfer to the central nervous system: therapeutic and research applications. *Hum Gene Ther* 2006; 17: 1-9.

3. Sakhuja K, Reddy PS, Ganesh S, et al: Optimization of the generation and propagation of gutless adenoviral vectors. *Hum Gene Ther* 2003; 14: 243–254.
4. Gao G, Vandenberghe LH, Wilson JM: New recombinant serotypes of AAV vectors. *Curr Gene Ther* 2005; 5: 285–297.
5. Miyake N, Miyake K, Yamamoto M, Hirai Y, Shimada T: Global gene transfer into the CNS across the BBB after neonatal systemic delivery of single-stranded AAV vectors. *Brain Res* 2011; 1389: 19–26.
6. McCarty DM: Self-complementary AAV vectors; advances and applications. *Mol Ther* 2008; 16: 1648–1656.
7. Klein RL, Dayton RD, Tatom JB, Henderson KM, Henning PP: AAV8, 9, Rh10, Rh43 vector gene transfer in the rat brain: effects of serotype, promoter and purification method. *Mol Ther* 2008; 16: 89–96.
8. Snyder BR, Gray SJ, Quach ET, et al: Comparison of adeno-associated viral vector serotypes for spinal cord and motor neuron gene delivery. *Hum Gene Ther* 2011; 22: 1129–1135.
9. Isotani M, Miyake K, Miyake N, Hirai Y, Shimada T: Direct comparison of four adeno-associated virus serotypes in mediating the production of antiangiogenic proteins in mouse muscle. *Cancer Invest* 2011; 29: 353–359.
10. Igarashi T, Miyake K, Masuda I, Takahashi H, Shimada T: Adeno-associated vector (type 8)-mediated expression of soluble Flt-1 efficiently inhibits neovascularization in a murine choroidal neovascularization model. *Hum Gene Ther* 2010; 21: 631–637.
11. Pacak CA, Mah CS, Thattaliyath BD, et al: Recombinant adeno-associated virus serotype 9 leads to preferential cardiac transduction in vivo. *Circ Res* 2006; 99: 3–9.

(受付 : 2012 年 5 月 14 日)

(受理 : 2012 年 6 月 13 日)

—基礎科学から医学・医療を見る—

理論生物物理と生化学を組み合わせた薬効研究 キサンチン酸化還元酵素と阻害剤フェブキシostatの結合機序

藤崎 弘士^{1,2} 古田 忠臣³ 岡本 研⁴ 菊地 浩人¹

¹日本医科大学基礎科学物理学

²理化学研究所次世代計算科学研究開発プログラム分子スケール研究開発チーム

³東京工業大学大学院生命理工学研究科生体分子機能工学専攻

⁴日本医科大学生化学・分子生物学

Combined Biophysical and Biochemical Study of Enzyme Effects:
Binding Mechanism of an Inhibitor Febuxostat with Xanthine Oxidoreductase

Hiroshi Fujisaki^{1,2}, Tadaomi Furuta³, Ken Okamoto⁴ and Hiroto Kikuchi¹

¹Department of Physics, Nippon Medical School

²Computational Science Research Program, RIKEN

³Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology

⁴Department of Biochemistry, Nippon Medical School

Abstract

We review our recent collaborative study, performed by computational physicists and biochemists, of the enzyme effects due to the drug called febuxostat. Febuxostat, which was recently approved in the US, European Union and Japan for treatment of gout, inhibits xanthine oxidoreductase (XOR)-mediated generation of uric acid during purine catabolism. Experiments have shown that febuxostat has strong effects on mammalian XOR but not on bacterial XOR, although the two enzymes have similar three-dimensional structures. To clarify the difference in the inhibitory power of febuxostat, we performed docking and molecular dynamics simulations for mammalian and bacterial XORs. We found that the static structures are not sufficient to explain the binding difference and that important interactions occur between febuxostat and the active region of the enzymes which suggests a better strategy for drug design.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 222-227)

Key words: xanthine oxidoreductase, inhibitor, molecular dynamics, docking, binding free energy

1. 理論生物物理とは何か

物理学には二つの方向性がある。一つは物事の究極

の姿を明らかにするというものであり、例えば、宇宙とはどういうものなのか、ものを小さくしていったらどうなるのか、時間や空間とは何なのか、時間はどうして過去から未来にしか流れないのか、といった非常

Correspondence to Hiroshi Fujisaki, Department of Physics, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: fujisaki@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

に基本的な問いに答えようとするものである。これは基礎物理学と呼ばれ、基本的で「単純な」数式で表される法則を求めることが目標である。

一方、基礎物理学で求められた法則を使って、自然界の様々な現象を説明・予測するという方向性もあり、これは応用物理学と呼ばれる。応用物理の研究は、半導体や超伝導体に始まって、それらを含む電子機器（携帯電話や医療機器を含む）、電化製品、コンピュータ、車、飛行機、ロケット、人工衛星などといった、われわれの生活を支える様々なテクノロジーを生み出した。

この応用物理の産物であるコンピュータは、現在は非常に安価かつ高速になってきており、これを使って複雑な現象を物理的に細かく調べるというアプローチが可能となった。これは計算物理と呼ばれる分野を生み出し、様々な応用分野を作り出している。コンピュータを用いると、生体分子の原子・分子レベルのモデルを作ることも可能である。生命現象も細かく分けていけば、タンパク質やDNAなどの巨大分子の運動にほかならない¹ので、これを物理的に理解できる道が開かれたということである。このようにコンピュータなどを援用しながら、生命現象にアプローチしていく物理の分野は理論生物物理と呼ばれる。もちろん、理論に対応する実験生物物理もあり、生命現象を理解するにはそのアプローチも欠かせない。

また、最近は細胞レベルや臓器レベルの生命現象をモデリングする研究も盛んであり、神戸にできた世界最速（2012年現在）の京コンピュータをフルに活用することで、これらの研究の質が飛躍的に向上し、生体現象の分子レベルから個体レベルまでの理解が可能になるものと期待されている²。

ここではわれわれが最近発表した、酵素（キサンチン酸化還元酵素）と薬（痛風薬フェブキソスタット）の相互作用に関する分子レベルでの解析³について簡潔に紹介する。この研究は理論生物物理学者（藤崎，古田，菊地）と生化学者（岡本，Leimkühler，西野）の共同研究の結果であり、理論（計算）と実験を組み合わせることで、医学も含めた学際的な分野において、新しい結果が出た好例となっている。このような理論と実験の共同作業は今後も重要になっていくものと思われる。なお、本稿では主に理論計算の側面に関して解説するが、実験的な側面やフェブキソスタット以外の阻害剤の役割などに関しては、解説⁴を参照してほしい。

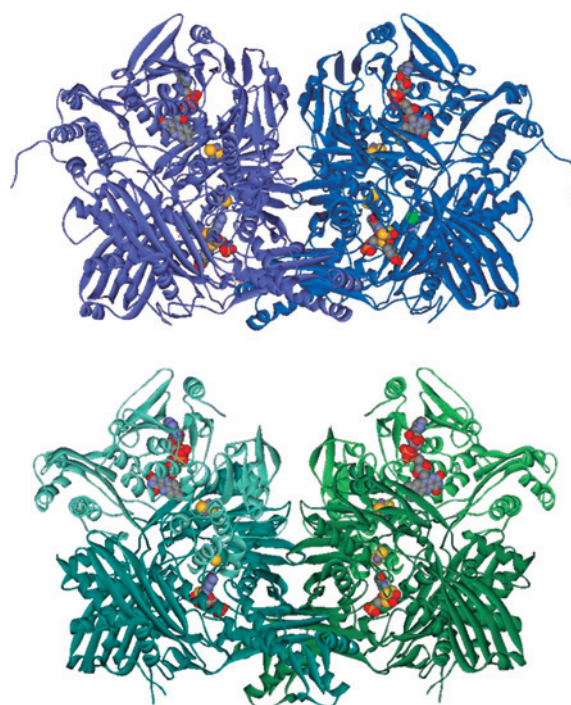


Fig. 1 Molecular structures of mammalian XOR (PDB code: 1FO4, up) and bacterial XOR (PDB code: 1JRO, down).

2. キサンチン酸化還元酵素の生体内での機能と阻害剤

複合金属酵素（鉄とモリブデンを含む）であるキサンチン酸化還元酵素（xanthine oxidoreductase = XOR）は2量体からなる分子量30万の巨大タンパク質である（Fig. 1）。近年、X線結晶構造解析によって、1.6Å分解能で、その立体構造がわかっている⁵。この酵素は、核酸（DNA，RNA）が分解されてできるキサンチン（Fig. 2a）を代謝して尿酸に変換する機能を持つ。この機能が働きすぎると、過剰に尿酸が生成され、痛風の原因となる。そこで、キサンチンの代わりにXORと結合するものを阻害剤として用い、痛風を予防するという薬学的な戦略が取られてきている。キサンチンと似た構造をもつアロプリノール（Fig. 2b）は化学的にデザインされた代表的な阻害剤であり、40年以上もの間、抗痛風薬として実際によく用いられている。（日本ではザイロリックなどの商品名で使用されている。）

従来、こういった阻害剤の開発には、ヒトやほかの哺乳類の酵素の構造情報を用いるが、それらの結晶構造解析が困難な場合、活性中心付近の立体構造がよく似ている細菌由来の酵素が用いられることが多い（哺乳類と細菌由来のXORに対する、アミノ酸相同性は

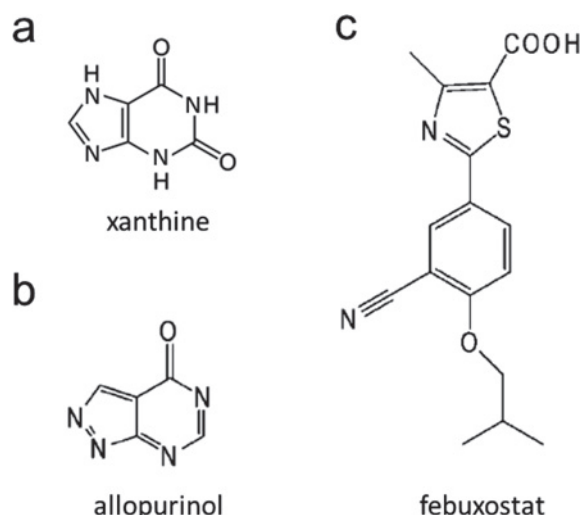


Fig. 2 Natural substrate and inhibitors for XOR. (a) Xanthine substrate. (b) Allopurinol for the treatment of gout. (c) Febuxostat, newly approved drug for gout.

61%である⁶⁾。ただ、それにもかかわらず、ある種の阻害剤に対しては、生物種が異なるとその結合の強さが異なることが分かった。

帝人ファーマが開発した TEI-6720 (Fig. 2c) という阻害剤 (2011 年から日本でも認可され、フェブリクの商品名で売られている痛風の新薬である) は、哺乳類由来の XOR (以下、bXOR と呼ぶ) に対して非常に強く (阻害定数 $K_i = 10^{-10}$ M) 結合し、結合部位の隙間を埋めるようにしてコンタクトすることが X 線結晶解析から示された⁷⁾。一方、細菌由来の XOR (以下、RcXOR と呼ぶ) に対しては、その阻害能力は非常に小さい (阻害定数 $K_i = 10^{-5}$ M)。このことは、痛風治療薬を開発する際、細菌由来の XOR を薬品開発の実験材料とすることが、無意味になることを示唆している。すなわち、分子標的薬のような薬品の開発実験をする際には、生物種を選ぶ必要があることを示唆している。

実際、bXOR と RcXOR では、本来の基質と結合する活性部位のアミノ酸残基は保存されているが、詳細に薬と酵素の結合部位を調べると、活性部位ではない結合部位の残基の一部に違いがあり、これらが薬効の違いを生み出しているものと考えられる。よって、これらの分子的な詳細を調べることが必要である。実験的には、重要そうな残基をミューテーション (異なる残基に変える) して調べることができるが、それはコストや時間がかかる上、酵素の 3 次元構造が変化してしまう恐れもある。上にも述べたように現在、生体分子内の分子的な相互作用は物理的によくモデル化でき

るようになってきているので、計算機上で薬と酵素の間の相互作用を調べることにした。

3. 計算機シミュレーションによる阻害剤の効能へのアプローチ

二種類の XOR に対するフェブキソスタットの薬効の違いを理論的に解明するために、bXOR (PDB コード: 1FO4) と RcXOR (PDB コード: 1JRO) をターゲットにして、ドッキング・シミュレーションと分子動力学 (molecular dynamics = MD) シミュレーションを行った。

ドッキング・シミュレーションとは、タンパク質の構造と、薬 (リガンド) の化学組成が与えられたときに、リガンドがどのようにタンパク質に結合するかということを経験的な相互作用関数を使ってサーチするものであり、大量の薬の候補を絞り込む (スクリーニングする) ときにとられる実際的なアプローチである。その計算時間は非常に短く、コストがかからないが、その替わり精度は悪い。一方、分子動力学 (MD) はタンパク質やリガンドを原子レベルでモデル化し、その間の相互作用を物理的に取り入れて、ニュートン方程式を解く手法であり、ドッキングと比べると非常にコストはかかるが、その分詳細な情報が得られる。

リガンドと XOR の相互作用を調べるのが主たる目的なので、PDB 座標からリガンド結合部位を含む、800 残基ほどのモリブドプテリン・ドメインを切り出した (Fig. 3a)。ただし、1JRO に関しては、X 線構造解析で得られなかった 20 ほどの欠損残基があるが、その部分はキャップした (切断部分に中性になるようにアセチル基とアミン基を付加した)。後で分かるように、RcXOR のほうの揺らぎが大きいという結論なので、この欠損残基を入れて揺らぎが抑えられるとは思われない。

3.1. ドッキング・シミュレーション

ドッキングの計算には、Discovery Studio 2.5 (Accelrys Inc.) というソフトウェアに組み込まれている LigandFit というモジュールを用いた。このモジュールにおいて結合具合を表すコスト関数は、結合自由エネルギーとよく相関していることが知られている⁸⁾。これを用いて、2 種類の XOR にフェブキソスタットをドッキングさせると、ともに bXOR の結晶構造に近い結合状態が得られた。また、その際のコスト関数の値も非常に似たものであった。しかし、この計算結果は実験事実とは異なる。これはドッキング用の経

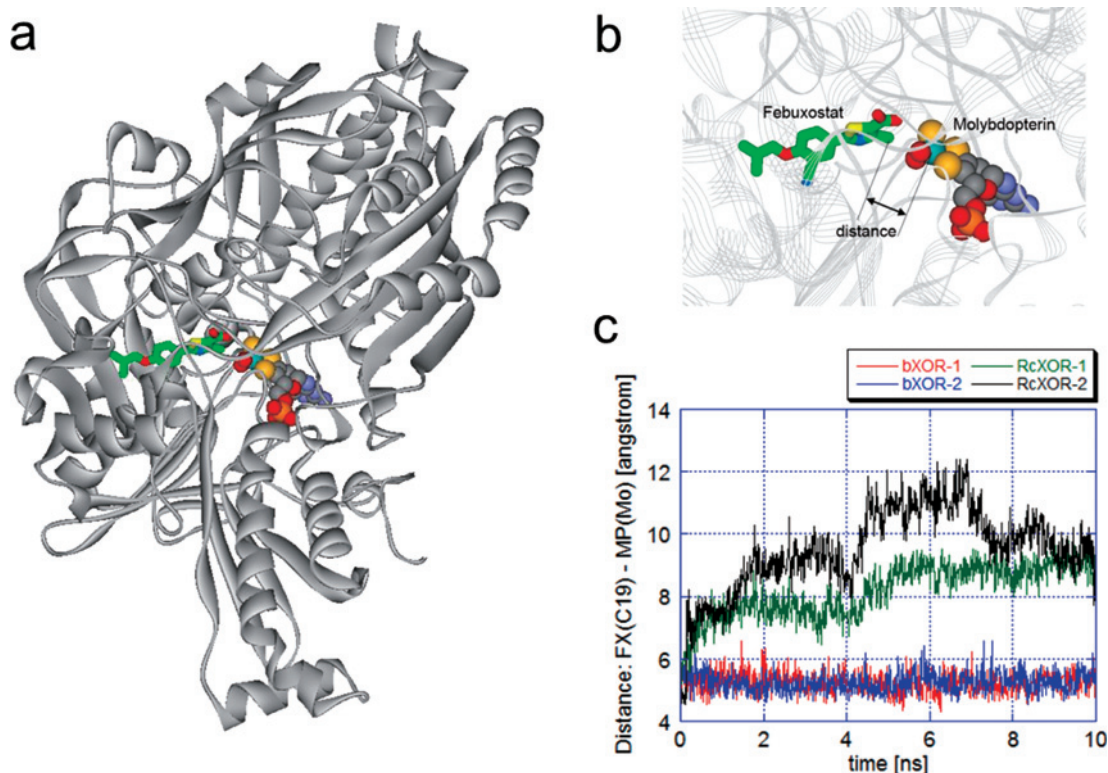


Fig. 3 (a) Molybdopterin domain for MD simulations, containing ~ 800 amino acid residues. (b) Definition of the distance between molybdopterin and febuxostat. (c) The time courses of the distance for mammalian and bacterial XORs.

験的な相互作用関数の精度が十分でない（水の効果を十分にに取り込めていない）こと、タンパク質の（特に側鎖の）揺らぎや変形を考慮していない計算であることなどがその原因として考えられる。

よって、これは単純にタンパク質の静的な構造を決めれば薬効が決まるという話ではないことが分かる。そこで、動的な効果も十分考慮できる MD シミュレーションを行った。

3.2. MD シミュレーション

MD を行うために、現在は様々な力場（原子間の相互作用を記述するもの、ポテンシャル関数とも呼ばれる）とソフトウェアが用意されており、用途に応じて取捨選択することができる。ここでは、リガンドに関する力場が作りやすい、amber 力場を用い、その力場を使って MD 計算を実行する代表的なソフトウェアである、Amber 11⁹を用いることにした。

また、このときの MD シミュレーションを難しくしている要因の一つに金属原子の存在がある。モリブドプテリン・ドメインはその名の表すようにモリブデンを含むので、その部分は量子化学計算ソフトウェア Gaussian09¹⁰を使って、部分的な電荷を決め、モリブ

デン周りのその他の力場も手作業で決定した。

安定した MD 計算のために、モリブドプテリン・ドメインの周りに溶媒水を配位させ、それを周期境界条件をもつ箱の中に入れた。その際は全体の電荷を中和させるためにイオンも入れた。その結果、二つの XOR は、それぞれ約 10 万原子ほどが含まれる系となった。この研究では、二つの XOR の結合部位に初期状態として適当な位置（後述）にフェブキソスタットを置いて、それがその後の時間発展によってどう変化するかということを調べた。bXOR の場合は、実際に結晶構造（PDB コード：1NX5）で得られる状態に近い位置（Fig. 4a）に置き、RcXOR に対しては、それと似たような位置（Fig. 4b）に置いた。

その後の時間発展の様子が Fig. 3c と Fig. 4c～f に示されている。まず、モリブデンとフェブキソスタットの距離を Fig. 3b のように測ることにすると、bXOR の場合はその距離はほぼ一定であり安定だが、RcXOR の場合は 10 ナノ秒の時間スケールで離れていく傾向にあることが分かった（Fig. 3c）。この結果から RcXOR の方が薬との相互作用が不安定であり、薬効が少ないことが予測されるが、実際、これは実験結果と一致している。

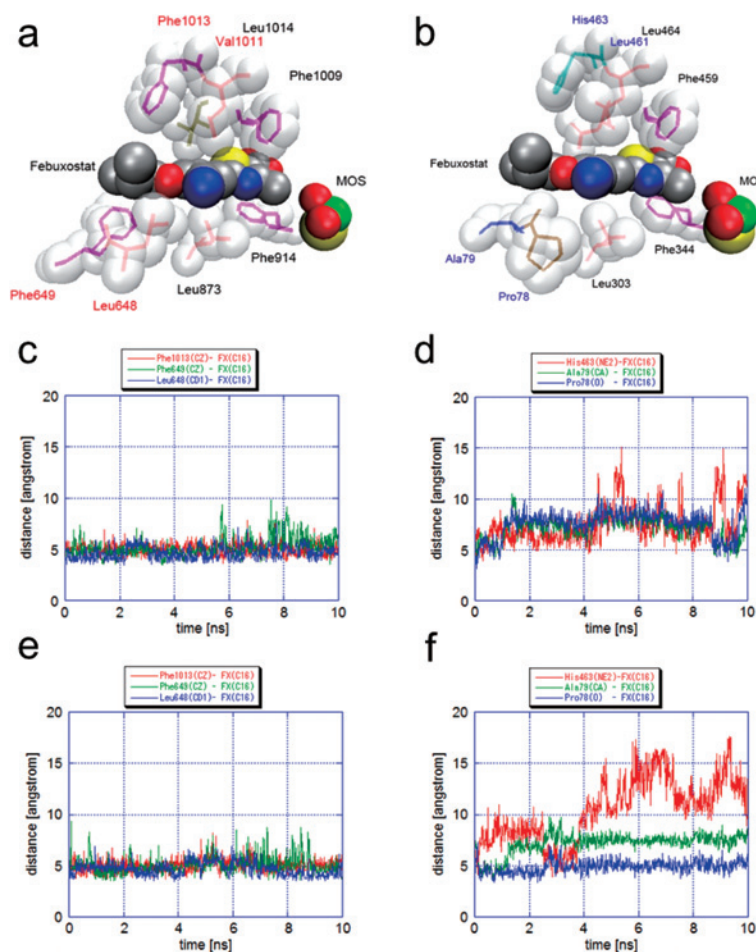


Fig. 4 Initial conditions for mammalian (a) and bacterial (b) XORs for MD simulations. The corresponding simulated results are (c, e) and (d, f) for mammalian and bacterial XORs, respectively.

また、この原因をより細かく調べるために、結合部位にある残基とフェブキシスタットの間の距離を調べてみた。すると、**Fig. 4c~f**に示されているように、フェブキシスタットの末端部分とその周りの残基は、bXORの場合はほぼ一定だが、RcXORの場合は激しく運動していることが分かった。**Fig. 2c**から分かるように、フェブキシスタットの末端部分はメチル基であり、その部分と親和性があるのは、疎水性の残基である。bXORの場合はまさにそうになっており、その間の結合は安定であることが予想されるが、RcXORの場合は親水性の残基も含み、安定性は弱い。MD計算はこの化学的な直感が正しいことを示唆している。

また、ここでは示していないが、フェブキシスタットにはニトリル基 ($-\text{CN}$) があり (**Fig. 2c**)、それがbXORの場合は周りの残基と水素結合しているが、RcXORの場合はそれが失われていることも分かった。しかし、この部分の残基を変えて、計算・実験してみても、結果はそんなに大きく変わらず、この水素

結合がどれくらい効いているのかということに関しては定量的な結果を出すに至っていない。これは今後の課題である。

このような分子的な知見を積み重ねていくことで、薬を改良していくことも可能となる。例えば、薬の末端部位を計算機上で変えることで、活性部分との相互作用がどのように変わるか、もっと系統的に調べていくことができる。もちろん、MD計算には様々な限界があるので、実験によるフィードバックは欠かせない。このように実験と理論計算が協調しながら研究を進めていくことで、薬効の物理的理解が可能となり、それがひいてはドラッグ・デザイン、ドラッグ・ディスカバリーへの有効な生物物理学的アプローチとなるかもしれない。

4. まとめと展望

本稿では、理論と実験を組み合わせた共同研究から

新たな結果が出た好例としてわれわれの最近の研究を主に理論的な側面から紹介した。

本研究では、二種類のキサンチン酸化還元酵素 (XOR) のドッキング・シミュレーションと MD シミュレーションを行い、抗痛風薬として使われているフェブキソスタットと結合部位の間の相互作用の解析を行った。その結果、哺乳類由来の XOR に関しては薬との相互作用は安定であり、細菌由来の XOR に関しては不安定であることが分かった。これは実験事実をサポートするものである。また、その相互作用を詳細に調べることで、薬の末端部分と結合部位の相互作用が重要であることが示唆され、この知見をもとにより薬を改良していくための手がかりが得られた。

しかし、本研究はまだ不十分な点も多い。薬と酵素の親和性に関して定量的にアプローチするためには、結合自由エネルギーを計算する必要がある。そのためには膨大な計算コストが必要となるが、薬の化学的な装飾を変えたとき、また酵素の残基をミューテーションしたときに結合がどうなるかということを調べるには、単純な MD 計算では不十分であり、そのような計算をしなければならない。結合自由エネルギーの計算は、従来は難しいと考えられていたが、現在は様々な新しいアルゴリズムの開発により、比較的容易になってきている¹¹。直近の課題としては是非やらなければならないテーマである。

本研究では、モリブドプテリンドメイン (Fig. 3a) だけを切り出して計算しているが、細胞内では Fig. 1 にあるような複合体として存在しているので、これを丸ごと計算する必要がある。原子数が膨大となって計算コストがかかるが、より自然な状況でどうなっているか調べるためにはやらなければならない。

また、結合部位では阻害剤 (Fig. 2b, c) が入り込むだけでなく、天然の基質 (Fig. 2a) が入りこんで酵素反応を起こす。このプロセスはもちろん生化学的には重要であり、それに対しても理論計算を用いたアプローチは可能である。しかし、酵素反応は化学結合が切れたり、つながったりするプロセスなので、つながっているボンドを仮定している MD 計算で扱うのは容易ではない。そこで、化学反応を扱える量子化学計算と MD 計算を組み合わせで対処していかなければならない。これは難しい課題だが、このようなハイブリッドなシミュレーション手法は、現在、ホットなトピックスとなっている¹²。

本稿では阻害剤と酵素の相互作用について取り上げ

たが、本物理学教室ではほかにも、筋肉タンパク質分子ミオシンに関する量子化学計算¹³、免疫系におけるペプチドと MHC との相互作用の計算¹⁴、酵素の構造変化経路の計算¹⁵、生体分子内の振動エネルギー緩和に関する計算¹⁶などを行っており、物理学と生物学もしくは化学の境界に属するような問題に関した研究を推進している。

本研究は、科学研究費補助金・基盤研究 (研究課題番号: 23570198 (C), 22540421 (C), 16205021 (A)) と文部科学省最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用「次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発」の支援を受けている。

文 献

1. Zuckerman DM: Statistical Physics of Biomolecules: An Introduction, 2010; CRC Press, Phillips R, Kondev J, Theriot J, Physical Biology of the Cell, Garland Science, 2009.
2. http://www.nsc.riken.jp/index_j.html
3. Kikuchi H, Fujisaki H, Furuta T, Okamoto K, Leimkühler S, Nishino T: Scientific Reports 2012; 2: 331; DOI:10.1038/srep00331.
4. 岡本 研: 結晶構造からみた尿酸生成抑制剤の阻害機構. 日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 83-88.
5. Enroth C, Eger BT, Okamoto K, Nishino T, Nishino T, Pai EF: Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 10723-10728.
6. Truglio JJ, Theis K, Leimkuhler S, Rappa R, Rajagopalan KV, Kisker C: Structure 2002; 10: 115-125.
7. Okamoto K, Eger BT, Nishino T, Kondo S, Pai EF, Nishino T: J Biol Chem 2003; 278: 1848-1855.
8. Venkatachalam CM, Jiang X, Oldfield T, Waldman M: J Mol Graph Model 2003; 21: 289-307.
9. Case DA et al.: AMBER. 2010; 11, University of California, San Francisco.
10. Frisch MJ et al.: Gaussian 09, Revision A.1. 2009; Gaussian, Connecticut.
11. Zhou HX, Gilson MK: Chem Rev 2009; 109: 4092-4107.とその参考文献.
12. Major DT et al.: Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 20734-20739.とその参考文献.
13. Kagawa H, Mori K: J Phys Chem B 1999; 103: 7346-7352.
14. Nakagawa Y, Kikuchi H, Takahashi H: Biophys J 2007; 92: 2570-2582.
15. Matsunaga Y, Fujisaki H, Furuta T, Moritsugu K, Terada T, Kidera A: PLoS comp biol. (in press); 藤崎弘士, 生体分子におけるパスサーチ・パスサンプリング, 日本医科大学基礎科学紀要, 2011; 40: 83-98.
16. Fujisaki H, Zhang Y, Straub JE: Adv Chem Phys 2011; 145: 1-33.

(受付: 2012 年 3 月 29 日)

(受理: 2012 年 4 月 27 日)

—看護師シリーズ—

精神看護専門看護師の活動

西川 律子

日本医科大学付属病院 看護部 精神看護専門看護師（リエゾン）

The Role of the Certified Nurse Specialist in Psychiatric and Mental Health Nursing

Ritsuko Nishikawa

Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 228-229)

Key words: Certified Nurse Specialist in Psychiatric and Mental Health Nursing, liaison psychiatric nursing

はじめに

リエゾン精神看護領域を担当する精神看護専門看護師は、一般的にはリエゾンナースと呼ばれる。リエゾンナースの活動の目的は、精神看護領域の専門的技術を持ち、かつそれを他科の看護領域に統合することにより、身体疾患をもつ患者や家族に対して質の高いケアを提供すること、さらに、ケアする看護師およびチーム医療のメンバーを支援することである。以下にその主な活動内容を紹介する。

1. 患者へのケア

患者に対しては、精神療法に基づいた面接、リラクゼーション、精神科医の治療的介入が必要かどうかの見極めなどを実施している。

例えば、ある病棟看護スタッフたちは、ナースコールを頻回に鳴らして看護師を呼ぶ患者への対応に難渋していた。リエゾンナースが面接をしたところ、患者は疾患について、これからの自分の生活についての不安が非常に強いことが分かった。その後、面接を何度か繰り返すことで、患者は自分の不安に気づくことができ、その不安と上手に付き合うことができるように

なった。患者の情動が安定傾向になるとともに、ナースコールが鳴る回数も軽減した。

2. コンサルテーション

病棟看護師から患者へのケアについて相談を受けた場合、精神看護に基づくアセスメントやケア方法を助言している。看護師が日々行うケアにすぐ活かせるような助言となるよう、リエゾンナースは可能な限り、相談者である看護師だけではなく、患者にもかかわることを心がけている。相談者に対して、リエゾンナース自身が観察、アセスメントした結果をフィードバックしながら、ケアの方向性をともに考えている。その結果、病棟看護師たちは、安易に薬物治療に頼るばかりでなく、アセスメントに基づいたケアを組み立てられるようになりつつある。

3. 教育

リエゾンナースは、精神看護の知識（主にアセスメントの視点）と技術を学ぶ機会を看護師に提供している。特に最近では、付属病院においてもせん妄ケアの充実化を図ることが急務であるため、せん妄に関する教育に力を入れている。せん妄は、軽症のうちに見極

め、適切なアセスメントに基づいた知識・ケアを実践することが重要なポイントだといわれている。そのため、精神神経科の医師と協働しながら、付属病院内の各病棟看護師を対象とした勉強会を、1年間にわたって実施した。結果、看護師のせん妄に対する理解、学習に対する意欲は増した。看護師は、勉強会で学んだ知識を実務に活かしている。今後も、せん妄、それ以外の精神看護に関する教育プログラムを企画、実践していく予定である。

4. 倫理調整

専門看護師であるリエゾンナースは、倫理的側面から患者や家族の擁護に努め、患者にかかわる医療関係者間の調整を担う役割をもっている。これまでに、特にうつ病や統合失調症など、精神疾患を抱えて身体疾患に罹患し、治療に関する意思決定をしなければなら

ない患者、家族を擁護するために支援してきた。今後はさらに、チーム医療の流れのなかで、倫理的問題に対する看護師の感受性が高まるように、教育支援していく必要があると考えている。

おわりに

専門看護師は、患者や家族がより良いケアを受けられるよう、高度看護実践家として、水準の高い看護ケアを効率よく提供すること、医療チームへのサポートや教育、機能的なケアシステムの構築などに取り組んでいく必要がある。付属病院のリエゾンナースとして、これまで実践してきたことを基盤とし、今後も精神医学、看護の知識や技術を自己研鑽しながら、与えられた役割を遂行していきたい。

(受付：2012年3月29日)

(受理：2012年5月18日)

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： 投稿日：平成 年 月 日
 著者名： 所 属：
 表 題：

- ☐ 1. 日本医科大学医学会会員で会費が納入されている。
☐ 2. 著者数は 10 名以内である。
☐ 3. 投稿論文は 4 部で、原稿枚数は規程どおりである。

種 目	文字数	英文抄録	図表写真の点数
グラビア	700 字以内		
カラーアトラス	1,000 字以内		
原 著	16,000 字以内	400 語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000 字以内	400 語以内	12 点以内
臨床医のために	4,000 字以内	400 語以内	6 点以内
臨床および実験報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
症例報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
CPC・症例から学ぶ 基礎研究から学ぶ	6,400 字以内	400 語以内	原稿枚数に含む
話 題	2,200 字以内		

- ☐ 4. 原稿（文献も含む）にページを記載している。
☐ 5. 体裁が次の順に構成されている。
 ①表題 ②Title・著者名・所属（英文） ③Abstract（英文） ④Key Words（英文） ⑤緒言
 ⑥研究材料および方法 ⑦結果（成績） ⑧考察 ⑨結論 ⑩文献 ⑪Figure Legend
☐ 6. Abstract はネイティブチェックを受けている。
☐ 7. Abstract は double space で 400 語以内である。
☐ 8. Key Words は英語 5 語以内である。また、選択に際し、医学用語辞典（南山堂）・Medical Subject Heading を参考にしている。
☐ 9. 文献の記載が正しくされている。（投稿規程記載見本参照）
☐ 10. 文献の引用が本文中順番に引用されている。
☐ 11. (1) 表・図は英文で作成されている。
 (2) 表・図および写真は各 1 枚ずつ（A4）にされている。
 (3) 表・図および写真の数は規定内である。
 (4) 図表を電子媒体で作成する場合は、300dpi 以上で作成されている。また、査読者用に JPG で作成されているものを付加する。
 (5) 本文中の表・図の挿入位置が明示され、順番に出ている。
 (6) 表・図は査読しやすい大きさである。
 (7) 写真は 4 部とも鮮明である。
☐ 12. 誓約書・著作権委譲書がある。
☐ 13. 投稿者は、印刷経費の実費を負担する。

連絡先 希望する連絡先
 E-mail @

メモ：

誓約書・著作権委譲書

日本医科大学医学会雑誌に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり、また投稿中でもありません。また、採択された場合にはこの論文の著作権を日本医科大学医学会に委譲することに同意いたします。なお、本論文の内容に関しては、著者（ら）が一切の責任を負います。

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、実験動物の飼養および保管等に関する基準（「日本医科大学動物実験規程」日医大医会誌2008; 4: 161-166参照）」、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。
また、平成17年4月1日に施行された個人情報保護法を遵守したものであること。
4. 本誌には次のものを掲載する。
①原著、②綜説（論説）、③臨床医のために、④臨床および実験報告、⑤症例報告、⑥CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、⑦話題、⑧その他編集委員会が認めたもの。

種目	原稿	英文抄録	図表写真の点数
原著	16,000字以内	400語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000字以内	400語以内	12点以内
臨床医のために	4,000字以内	400語以内	6点以内
臨床および実験報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
症例報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ	6,400字以内*	400語以内	原稿枚数に含む
話題	2,200字以内		

*ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。

5. 投稿は原稿および図・表・写真ともにオリジナルに加え各3部が必要である。
6. 所定の論文投稿チェック表・誓約書・著作権委譲書を添付する。
7. 文章は現代かなづかいに従い、A4判の白紙に横書き（20字×20行の400字）で、上下を約2.5 cmずつ、左右を約3 cmずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないようにする。
原稿の構成は、①表紙、②抄録、③Key words（英語）5語以内、④本文（緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献）、⑤図・表・写真とその説明、⑥その他とする。
8. 原稿の内容は、
1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番号、またはe-mail address）。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。

- 2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名（6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文はet al. で記載する。）と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌ではIndex Medicusによる。

i. 雑誌の記載例

田尻 孝、恩田昌彦、秋丸琥甫ほか：成人に対する生体肝移植。J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83.
Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al.: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225-234.

ii. 単行書の記載例

荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第21版，2002; pp 225-232, 文光堂 東京。
Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.

3) 図・表、写真：

表題、説明を含め英文で作製する。表はTable 1（表1）、Table 2（表2）…、図はFig. 1（図1）、Fig. 2（図2）…とし本文の欄外に挿入個所を明示する。

表の上には必ず表題、図には図題をつける。また、本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を表の下に簡単に記載することが望ましい。

4) 見出し符号：

1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする。ただし、緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論など論文項目の各項目には見出し符号は必要でない。

5) 原則として国際単位系（SI）を用いる。記号のあとにはピリオドを用いない。数字は算用数字を用いる。

9. 原稿採択後は、受理が決定した最終稿を入力した電子データを印字原稿と共に提出する。
10. 論文の採否は、編集委員会が決定する。
11. 投稿前に英文校閲を希望する場合は、事務局にご連絡下さい。（有料）
12. 投稿原稿は原則として返却しない。
13. 著者校正は原則として初校のみとし、指定期限以内に返却するものとする。校正は脱字、誤植のみとし、原文の変更、削除、挿入は認めない。
14. 投稿原稿は原則として、その印刷に要する実費の全額を著者が負担する。
15. 別刷を必要とする場合は、所要部数を原稿の表紙に明記する。別刷の費用は著者負担とする。ただし、依頼原稿は別刷50部を無料贈呈する。
16. 投稿論文の提出先

〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号
日本医科大学事務局学事部大学院課内
日医大医会誌編集委員会

（平成22年9月2日）