

日本医科大学医学会雑誌

第18巻 2022年4月 第2号

目次

INDEX

● 特集 (With Corona, Post Corona)における医学教育の展望

巻頭言

共用試験の公的化に向けての課題

プロフェッショナリズム教育再考

コロナ禍時代のシミュレーション教育：VRを用いたOff the Job Trainingの展開

未来型医学教育とDX

医学教育の現状とICT活用のノウハウ

臨床教育の現状と展望

我が国の医学教育のこれまでと将来

藤倉 輝道

120

齋藤 宣彦

121

大生 定義

125

横堀 将司 他

129

藤倉 輝道 他

135

浅田 義和

138

江頭 正人

142

小西 靖彦

146

● 橘桜だより

図書館報告

吉田 寛

151

● 定年退職教授記念講演会要旨

消化器系発生の分子メカニズム

内視鏡手術の発展とともに歩んで

肺癌個別化治療と抗悪性腫瘍薬の薬剤性肺障害

基礎研究から臨床内分泌代謝学へ

p53によるがん化の抑制メカニズム

岡 敦子

152

明樂 重夫

160

弦間 昭彦

168

杉原 仁

177

田中 信之

185

● グラビア

陽電子放出断層撮影 (PET) を用いたうつ病に対する

電気けいれん療法の治療機序解明研究

坂寄 健 他

192

● 綜 説

早産と炎症—無菌性炎症を中心とした新たな早産メカニズム—

根岸 靖幸

194

● 論 説

臨床現場における薬剤師の役割 (10) : ポリファーマシーに対する薬剤師の役割

田原 温 他

202

● 症例報告

IMPELLA補助管理中に脳内出血をきたし開頭血腫除去術を施行した1例

古梅 香 他

212

● 話 題

消化器癌・化学療法のゆくえ

河越 哲郎

216

● 関連施設だより

近隣の甲状腺専門病院として

小野瀬裕之

218

● JNMSのページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 87, No. 6 Summary

220

令和4年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

令和4年2月15日

会 員 各 位

日本医科大学医学会
会 長 弦 間 昭 彦

下記のとおり、日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

- (1) 医学の進歩に寄与する独創的研究を最近数年間に発表し、将来の発展を期待しうる研究を対象とします。したがって、選考の対象となる研究は、応募者自身が計画し、遂行した研究に限ります。
- (2) 応募者（グループで応募する場合には研究代表者）は、応募締切日現在、本会会員歴3年以上、満45歳以下とし、個人またはグループとします。

2. 申込方法

応募者は、大学院教授、または本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学及び付置施設の専任の教授（臨床教授・診療教授を含む）からの推薦書を添え、所定の申請書類（電子データ^{*1}を含む）に必要事項を記入のうえ、お申し込みください。

3. 締切期日 令和4年5月13日（金）

4. 申込先 〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号 日本医科大学医学会事務局^{*2}

5. その他

- (1) 選考については、選考委員会を設けて選考をいたします。
（授賞内定期日は令和4年7月下旬の予定です。）
- (2) 授賞者には、賞状・副賞及び記念品の贈呈がありますので、授賞式に出席のうえ授賞研究内容を講演いただきます。
（授賞式は、9月3日（土）に開催予定の「第90回日本医科大学医学会総会・学術集会」にて行う予定です。）
- (3) 総会での記念講演の英文抄録は、本会機関誌「Journal of Nippon Medical School」に掲載いたします。ポイントとなる図表とともに後日提出してください。

^{*1} 書類は、本会ホームページから出力してください。

(<https://www.nms.ac.jp/ma/>)

^{*2} 原本は、日本医科大学医学会事務局（大学院棟地下1階）までご提出ください。

上記お問い合わせ先 医学会事務局 小久保
電話 03-3822-2131（内線5111）
FAX 03-5814-6765
E-mail manms@nms.ac.jp

—特集 [With Corona, Post Corona における医学教育の展望 (1)]—

巻頭言

藤倉 輝道

日本医科大学医学教育センター

この原稿を書いている今日も、全く COVID-19 の勢いは収まらず、医療現場はもとより医学教育の現場もまた疲弊しつつある。「教育を止めてはならない」を本学でもスローガンとして掲げてきたが、これは全国の教育者（医学部に限らず）の変わらぬ思いであろう。世間では「ニューノーマル」という言葉をしばしば耳にする。医療の現場では若干馴染まない感もある。多少遠隔診療は余儀なくされたが、これが常態化するには至っていない。ニューノーマルの導入において、コミュニケーションスキル、モチベーション管理、セキュリティ管理の重要性が指摘されるが、これは教育の現場でも通ずる部分も多い。

これからの医学教育はどうなっていくのか、少なくとも COVID-19 以前に戻るということは無さそうである。この時点で将来展望を考察することは医療現場で教育に携わる方々にはもちろんのこと、将来的に With Corona, Post Corona で教育を受けた医師を迎えることになる医療現場の方々にとっても有益であろうと考え、この企画を用意させていただいた。

文字通り教育に待ったなしで、この最中、令和 5 年 4 月からの医師法 17 条の改正が決まった。医学生が医業を行うことが、法律で認められることになる。これに伴い、現在、臨床実習前と後に行われている医療系共用試験が公的化されることが決まった。共用試験の重要性が注目されている現状を踏まえ、これを統括する医療系大学間共用試験実施評価機構副理事長の齋藤宣彦先生に『共用試験の公的化に向けての課題』をご解説頂いた。

時に患者の選別が余儀なくされ、それでも多くの医療者が疲労困憊している。欧米では医学生の卒業の前倒し、あるいはリタイアされたベテラン医師への現場復帰の呼びかけなど医師不足への対応が論じられた。このような状況下でのわれわれのある意味行動規範で

あるプロフェッショナリズムについて、日本医科大学客員教授の犬生定義先生にプロフェッショナリズム教育の再考というテーマでご執筆をお願いした。

教育を止めないための実践例は、全国の医療系学部で多くの報告があるが、本学ではコロナ以前から未来型医学教育の実践を目指してきた。本誌では、日本医科大学大学院教授救急医学の横堀将司先生に『VR を活用したコロナ禍時代のシミュレーション教育』という先進的取り組みをご紹介頂く。また同時期に横堀先生と取り組んできた未来型医学教育とも関連して、藤倉が DX（デジタルトランスフォーメーション）について少しだけ論説させて頂く。

ニューノーマルと言えば ICT 活用と切り離して考えることは不可能である。そこでこの分野を以前よりけん引されて来られた、自治医科大学准教授の浅田義和先生に『医学教育の現状と ICT 活用のノウハウ』というテーマでご解説をお願いした。

COVID-19 で最も教育上支障を来したのは臨床実習を中心とした教育要素である。先の厚生労働省の門田研究班の一員として医学生の医行為について検証をされて来られた東京大学教授の江頭正人先生に『臨床教育の現状と展望』というテーマでご執筆をお願いした。

そして最後に、我が国の医学教育全体を俯瞰していただくために、日本医学教育学会理事長の小西靖彦先生に『日本における医学教育の将来』を論じて頂いた。

もともと日常の業務に忙殺され、それにコロナ禍も加わり大変な中、快く本誌へのご寄稿をお引き受けいただいた諸先生方に心より御礼を申し上げる次第である。

いずれコロナ禍が終息し、この数年が良い意味での医学教育の転機となったと振り返る際の一助となることを願い、我が国の医療現場、教育現場でご尽力されている諸氏に本誌をお届けする。

—特集 [With Corona, Post Corona における医学教育の展望 (2)]—

共用試験の公的化に向けての課題

齋藤 宣彦

医療系大学間共用試験実施評価機構副理事長

はじめに

医学部の新生が手にする書類の一つに「医学教育モデル・コア・カリキュラム」がある。これは文部科学省が主導で整備した全医学部共通の学修目標集で、卒業するまでに修得すべき学修目標の70%が記載されている。各医学部では、これを基本骨格として、自医学部の特色あるカリキュラムを加え、6年間の教育計画を立てる。どの医学部でも共通していることは、高学年になると、大学病院や地域の医療機関における臨床実習が組み込まれていることである。

医学生の臨床実習は、かつてはPoliklinikと呼ばれる見学型実習であったが、その後、bedside teachingからbedside learningへと変わり、それが進歩を遂げてclinical clerkshipとなった。Clinical clerkshipとは、診療参加型臨床実習と意識され、学生が指導医の指導監督のもとで医療チームの一員として実際の診療に携わる実習で、on-the-job trainingである。これこそが本来の臨床実習で、これにより、それに続く卒後臨床研修のレベルアップが期待できる。しかし、医学生とはいえ未だ医師ではないものが実際の医療に携わることは、医師法第17条に触れる行為である。その違法性を阻却するためには、clinical clerkshipを開始する前に厳しい能力評価を行い、それに合格した学生には診療参加型臨床実習を許容できるとする解釈のもとに、16年前から臨床実習前の学生を対象とした全国統一の「共用試験」が実施されてきた。それが令和3年5月の国会において医師法が改正され、これまでは各医学部の自律のもとに行われていた共用試験が公的化されることになり、令和5年4月より施行される運びとなった。

「共用試験」の名の由来と実施組織

「共用」という名の背景には、いずれの医学部の卒業であっても同程度の臨床能力を有していることが社会に対する医師養成機関としての医学部の責務であり、それにはわが国の全医学部で統一された試験を実施しなければならないという考えがある。そこで前述の「医

学教育モデル・コア・カリキュラム」に準じた内容の試験問題（後述のOSCEでは試験課題と称する）を各医学部が作成し、良問をプールしておいて、各医学部の試験に際して、それを「共」に利「用」し合おうではないかというのが「共用」の語の由来である。

これをわが国のすべての医師並びに歯科医師養成機関で響をそろえて実施するために、82医学部（発足当時は全80医学部、その後2医学部が新設）と29歯学部が参加して、公益社団法人医療系大学間共用試験実施評価機構（一般社団法人として発足、現在は公益社団法人、以下、共用試験機構と略す）が立ち上げられた。そしてこの機構が実施主体となり、臨床実習開始前の医学生を対象に、「知識」の修得度を測定するためのcomputer based testing (CBT) と、「技能」や「態度」の修得度を測定するためのobjective structured clinical examination (OSCE, オスキーと言いつつ慣わす。和訳はstructuredが略され客観的臨床能力試験という) が、実施されるようになった。

臨床実習前のCBTとOSCE

1) CBT

CBTは、コンピュータ画面上に出題される問題に回答する形式で、6つのブロックからなり、第1～第4ブロックは5選択肢択一形式、第5ブロックは多選択肢択一形式、第6ブロックは5選択肢択一4連問形式で、第1問で病歴が、第2問で身体所見が、第3問で検査成績が、第4問で病態生理が問われる形式が基本構造である。

各医学部のカリキュラムの進め方の自主性を尊重しているため学修終了時期が異なることへの対応や実施年度により試験の難易度が変動しないことを確保したうえで、受験者の能力を適切に測定しなければならない。このための試験方法として、テスト理論の専門家の指導を仰ぎ、この条件に合致したitem response theory (IRT, 和訳は項目反応理論ないし項目応答理論)を導入した。これは正答率や識別力の判明しているプール問題の中からランダム出題することで、試験

の実施日が異なっても、かつ受験者が異なっても、同じ評価が得られる方法である。

2) OSCE

医学生が診療参加型臨床実習をするにあたっては、臨床実習開始前に、患者に接する態度、話を聞いて情報を集める能力、診察の仕方などを評価し、それらが十分に修得できていることを社会に示さなければ、臨床実習での患者の協力は得られない。そこで全国の医学生を公平に評価する方法として、シミュレーションテストである OSCE を実施してデータを積み重ねてきた。

共用試験機構で採用している OSCE を例示しておく。

あらかじめ評価すべき項目を挙げ、それに則った課題を作成し、課題ごとの小部屋（試験室）を用意しておく。受験者が最初の試験室に入ると、「患者の〇〇さんがお待ちです。医療面接をしてください」などといった課題が提示されている。そこには実患者ではなく事前に演技トレーニングを受けた模擬患者が控えていて、受験者は自己紹介と患者確認をした後、受診理由を尋ね、病歴を明らかにする。そして定められた時間がきて合図があると隣室に移動する。そこにも模擬患者（課題によってはシミュレータの場合がある）がいて、「胸部の診察をなさい」という課題が提示されている。そこで受験者は模擬患者の胸部の診察をする。次に時間がきて試験室を移動すると、同じように「腹部の診察をなさい」という課題が提示されている。このようにして受験者は、頭頸部診察、神経学的診察、基本的な臨床手技や救急処置などの課題をそれぞれ実施して行く。各試験室内には事前に評価トレーニングを受けた2名の評価者がいて受験者の課題実施状況を観察して評価表に記入する。このようにしてすべての試験室を回り終わると各課題の達成度が評価される。

CBT と OSCE の採点結果の集計と合否判定

両試験の採点結果は共用試験機構に集計され、統計処理等が行われたうえで各医学部に報告される。現在はこの試験の合否判定は各医学部の自主性に委ねられていて、各医学部が当該学生の診療参加型臨床実習を許可すれば、全国医学部長病院長会議に申請して同会議が「Student Doctor 証」という証明書を発行している。

公的化を受けての予定と課題

診療参加型臨床実習を充実させて卒業後の臨床研修へと継続する医師養成プログラムにしなければならない

いとの声は、厚生労働省医道審議会医師分科会において、まずは臨床実習前の共用試験を公的試験にすべきであるとの報告書となって具現化された。そして令和3年5月の国会において医師法改正案が可決された。すなわち、医師法第17条に、共用試験に合格したものは、医師の指導監督の下に医行為を可能とする旨が追加され、令和5年4月から公的試験として実施されることになったのである。医師国家試験は厚生労働省が実施しているが、これとは異なり、公的化された共用試験は共用試験機構が実施主体となる。

令和4年1月の時点では未だ調整中の項目が多いため、現時点での課題として述べておく。

1. 厚生労働省の医学生共用試験部会（仮称）について

令和3年12月の時点で、本来、公的化された共用試験の大枠を定めるはずの厚生労働省医道審議会医師分科会の医学生共用試験部会（仮称）が未だ開催されていない。しかし、令和5年4月の法施行が迫っているので、当機構としては施行1年前の令和4年度は全国規模のトライアルを予定している。

2. 公的化試験の受験資格と合否判定

共用試験機構が事務的に定めた受験資格をクリアしていれば、各医学部が当該学生の能力を総合的に判断して受験資格判定を行うことになると考えられる。公的試験であれば、当然、共用試験結果は公表されることになる。

CBT と OSCE は、両者で一つの試験であるため両者とも合格しなければ、診療参加型臨床実習には進めない。各受験者があらかじめ示された合否判定基準に達しているかの判定は共用試験機構が行い、厚生労働省に報告することになると思われる。

現在、共用試験機構内の委員会において、CBT の最低合格水準を Bookmark 法により、OSCE のそれを修正 Angoff 法によりそれぞれ検討中で、令和4年2月には合否水準が公表される予定である。

3. CBT について

1) 試験形式

試験問題は、従来通りプール問題に試行問題を加えた320問を出題する。出題形式は従来どおりである。

2) 良問収集とプール問題の新陳代謝

問題作成も従来どおり、各医学部に作問を依頼し、それを共用試験機構に集め、各医学部から推薦されたブラッシュアップ委員による精選を行った後に試行問

題として出題して、正答率や識別力から良問と判断された問題をプールする。同時に、プール問題を見直しで新陳代謝する作業を継続する。

3) 厳正な試験実施のための人的資源

共用試験機構では詳細な実施要項を定めると同時に、各医学部には実施マニュアルの作成が要求され、それに則って試験が実施される。実施要項から逸脱した事案は共用試験機構のホームページで公表され、事案の種類によっては、受験者が試験を中断して退場が命ぜられたり、医学部としてのやり直し試験となったりする。

公正な試験の実施のために、各医学部の実施責任者は共用試験機構の講習会を受講して認定される必要がある。また当機構は機構派遣監督者を派遣して、公正な試験が実施されているかを確認する。試験に関係する人材からは事前に守秘義務に関する誓約書の提出が義務付けられる。

4) 追試験と再試験

追試験とは、新型コロナウイルス感染症や公共交通機関の障害など、本人の責任ではない原因により受験不能となった場合の措置である。一方、再試験とは、成績が合格水準に達しなかった場合に与えられる機会であり、医師国家試験では再試験はないが、臨床実習前共用試験では受験者が在学中の学生であるため1回のみ再試験の機会を与える方向で検討中である。

5) 合格基準の設定

現在は、共用試験機構から各大学への採点結果の通知は、項目反応理論を適用して「IRTスコア」と素点を報告するだけで、共用試験機構としては合否判定を行っていない。公的化にあたっては全国で統一した合格水準を決定する必要がある。共用試験機構では最低合格水準をBookmark法により検討中であることは前述した。

4. OSCEについて

1) 課題と課題数

診療参加型臨床実習を開始するにあたり、医学生は、患者との間に信頼関係が築くことができ、話を聞いて十分な情報が得られ、さらに丁寧な身体診察と簡単な処置や臨床検査ができるようになっていなければならない。これまで行われてきたOSCEは、医療面接課題のほか、頭頸部診察、胸部診察など、合計6課題で行ってきた。加えて医学部によっては、自大学で作成した課題を加えて9課題を実施しているところもあった。諸外国の状況と教育測定学の見地から理想的な課題数を検討した結果では、12課題以上を実施することが推

奨されたが、各医学部における人的及び物的資源に鑑み、課題数は10課題（医療面接10分、全身状態とバイタルサイン5分、頭頸部診察5分、胸部診察5分、腹部診察5分、神経診察5分、四肢と脊柱の診察5分、基本的臨床手技5分、救急処置5分、感染対策5分）とする予定であるが、各医学部の状況によってはさらなる配慮が必要かもしれない。

2) 厳正な実施のための人的資源

各医学部に実施責任者を置くことと、共用試験機構から派遣された試験監督者については、CBTの場合と同様である。OSCEでは試験室ごとに2名の評価トレーニングを受けた評価者を配置する必要があるため、共用試験機構では評価者認定のための講習会をかさねている。理想的にはOSCE実施に当たり、評価はすべて他大学の認定評価者が行うべきだが、暫定措置として2名のうちの1名は実施大学の認定評価者でも可とする方向で検討中である。

医療面接は模擬患者を患者に見立てて行うが、現在は、各大学で養成した模擬患者と、模擬患者団体の模擬患者の協力により実施されている。試験用模擬患者であるため均一化された演技が要求されるので、共用試験機構では既存の模擬患者を一定の基準で認定する作業と新規に養成する作業とを並行して進めている。

身体診察のための模擬患者は、医学部の中には後輩の医学生を活用しているところも多い。後輩医学生の教育のためには好ましいことであるが、公的化された試験となれば公平性や信頼性の観点からは、後輩医学生を用いることは適切ではないと考えている。

OSCE実施に際しては、各医学部の事務方の協力が不可欠であるが、幸いこれまでの十数年の経験により、各医学部共に事務方の協力体制は十分に培われているといえよう。

ここでもOSCEにかかわるすべての人材からは、守秘義務に関する誓約書が義務付けられる。

3) 追試験と再試験

OSCEにおいても、追試験並びに再試験についてはCBTと同じように扱う。ただし、その実施方法について、いくつかの医学部の再試験受験対象者を集めて、共同実施する可能性について模索中である。

4) 合格基準設定

態度や技能の試験における合否水準の設定はきわめて難しい。OSCEの場合、修正Angoff法を利用して、数十人の判定者の意見の調整を図り、全国統一の最低合格水準を設定することになる。ただし、各試験室には録画装置を設置し、合否判定に際して意見が分かれた場合は、動画による確認が行えるようにする。

5) 実施のための資機材及び施設

課題によってはシミュレーターが必要であり、そのためには各医学部で機材を統一する必要がある。

諸外国の例を見ても、OSCE 専用施設を設置することが望まれるが、不幸にしてわが国にはその設備がない。当面は、国内で OSCE 用施設を有するいくつかの医学部を借用するしかない。いずれ OSCE センターが設置されれば、評価者や模擬患者の養成および派遣調整も OSCE センターに委ねることが可能になる。

おわりに

令和3年度末までの医学系臨床実習前共用試験の進捗状況と課題について概説したが、先述したように、この公的化試験を司る厚生労働省医道審議会医師分科会のもとに設置予定の医学生共用試験部会で、今後、議論が進めばさらに具体的な報告ができるはずである。

また、共用試験の公的化にあたっては、各医学部の教員や事務方の協力が不可欠で、早急に、そのための

医学部を挙げての FD や SD を実施することが望まれる。

なお、本稿では紙面の関係で省略した部分があり、共用試験の概要については共用試験機構発行の「共用試験ハンドブック」(令和3年度版)をご高覧いただくことをお勧めしたい。[ご希望の方は筆者迄ご一報(03-3813-4620) ください]

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

(受付 : 2022 年 1 月 31 日)

(受理 : 2022 年 3 月 4 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集 [With Corona, Post Corona における医学教育の展望 (3)]—

プロフェッショナルリズム教育再考

大生 定義

特定医療法人新生病院 (名誉院長)

日本医科大学客員教授, 横浜市立大学医学部臨床教授

1. 前書き コロナ禍に見舞われた社会と医師

従来から存在していた多くの課題がコロナ禍により、一層明確に浮き彫りにされている。おおづかみに言えば、地球的規模の困難な問題に対処が迫られ、世界のあるいは我が国の人々がこの閉塞した状況を生き抜く上で、大切にすべきものは何か？一物質的な豊かさから心の豊かさ、人と人のつながり、自然とのつながりなど一更なる考察・行動が求められている。まさに再考を求められている。

「社会の中の医療」も同じであろう。当然にも社会からのニーズや専門職自身の意識にも大きな影響を与えて来る。新型コロナウイルスに関する医療に話を絞っても、ワクチン接種では「一人ひとり」と「社会全体」、あるいは「脆弱者」への関わり、感染予防では「無知・恐怖・差別・偏見」、行動規制では感染対策強化と私権と公共の福祉、社会活動、経済状況…などの折り合いなどがすぐに頭に浮かぶ。どの決断にも、正反対も含む多方向性の様々な要因、思い・希望など、いわば複雑系のトレードオフ関係を迫る一筋縄ではいかぬ状況が絡んでいる。難しい現場、関わる人々の多様な価値観・思いが交錯するカオスの中、多くの医師はひっ迫する医療状況で、医師は使命を担う専門職として、「とりあえずは適切」との判断・対処をしていると筆者は理解している。2019年末から2020年初めの感染周知以来、医療受給者である一般国民は、今までに出会うことのなかった状況に直面し、さまざまなことを感じ、学んできた。当たり前と感じていた国民皆保険・福祉介護保健体制についても捉えなおす人々もいるかも知れない。これからも否応なく、意識的にも無意識的にもコロナ禍が、医療・医学のニーズやコンテンツなど、医療提供者側へ影響を与えていくに違いない。

2. はじめに プロフェッショナルリズムの授業を続けながら思うこと

まえおきが長くなった。筆者は2006年頃から、数か所の大学医学部・医科大学でプロフェッショナルリズム

の授業をする機会を継続させて頂いてきた。この間、毎年卒業する医学生全体の1割には少し満たない割合ではあるが、6年間のどこかで授業をしてきたことになる。日本医科大学では2011年より1年次、2年次、4年次に授業の機会を得てきた。そのご縁もあって、寄稿の機会を得たものと有難く感じている。

プロフェッショナルリズムとは、定義はなかなか困難であるとされている¹が、「その専門職の使命を果たすうえでの駆動的な基盤となる、内的な姿勢・価値観」ということもできるのではないかと筆者は考えている。混沌とした複数の要因の折り合いをつける立場に立つ医師にとって、生涯発展・成長しつづけるプロセスを包含するバックボーンである。現実に見えるもの、「最終表現形」は行動実践だが、それには人間の本性²との闘いが常時不可避である。そんな困難な闘いを生涯持続していく定めを背負っている「医学生」を教育していく医学部・医科大学の社会的使命は極めて重い。他方、医学生達はすべて強靱であるとは言えない。私がお世話になってきた医学教育の教員の方々には、医学生の進路指導・相談、メンタル支援に大変な尽力をされている。

医学部・医科大学そして関連の教育研修施設はCohen³の指摘するように、1) 将来の医師となるべき人材の適切な選抜、2) 学習者への適切な明示的教育(正式な教育の枠組)の提供、そして3) 医育機関・研修施設内の「アンプロフェッショナルな診療や実践」の放逐等の役割を担っている。これら事項について周到な議論をすることは、筆者への依頼の範囲や能力を超えるが、学生に話をする際には、是非留意したいと思うこと、3項目についてのみ強調して述べたい。さらに実際の授業へのヒントになるような情報を最後に付記したい。

表 1

A. 医師としての基本的価値観 (プロフェッショナリズム)

1. 社会的使命と公衆衛生への寄与
社会的使命を自覚し、説明責任を果たしつつ、限りある資源や社会の変遷に配慮した公正な医療の提供及び公衆衛生の向上に努める。
2. 利他的な態度
患者の苦痛や不安の軽減と福利の向上を最優先し、患者の価値観や自己決定権を尊重する。
3. 人間性の尊重
患者や家族の多様な価値観、感情、知識に配慮し、尊敬の念と思いやりの心を持って接する。
4. 自らを高める姿勢
自らの言動及び医療の内容を省察し、常に資質・能力の向上に努める。

医師臨床研修指導ガイドライン より
https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/ishirinsyokensyu_guideline_2020.pdf

表 2

臨床研修到達目標と医学教育モデル・コア・カリキュラムの関係について(案) 資料3-3	
医学教育モデル・コア・カリキュラム(卒前)	臨床研修の到達目標(卒後)
1 プロフェッショナリズム	医師としての基本的価値観 (プロフェッショナリズム) 1 社会的使命と公衆衛生への寄与 2 利他的な態度 3 人間性の尊重 4 自らを高める姿勢
2 医学知識と問題対応能力	資質・能力 1 医学・医療における倫理性 2 医学知識と問題対応能力
3 診療技能と患者ケア	3 診療技能と患者ケア
4 コミュニケーション能力	4 コミュニケーション能力
5 チーム医療の実践	5 チーム医療の実践
6 医療の質と安全の管理	6 医療の質と安全の管理
7 社会における医療の実践	7 社会における医療の実践
8 科学的探求	8 科学的探求
9 生涯にわたって共に学ぶ姿勢	9 生涯にわたって共に学ぶ姿勢

厚労省 資料より
https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/81_1.pdf

3. 強調したいこと (1)

医師臨床研修ガイドラインで基本的価値観 (=プロフェッショナリズム) の画期的明示

すでにご存じの読者には繰り返したが、ガイドラインでの基本的価値観は表 1³のように明示された。また、文科省のコアカリキュラムと厚労省の研修目標とも表 2 のように整合することになった⁴。内容詳細はガイドラインに直接あたって頂きたいし、研究代表者の福井次矢らが趣旨を簡潔に説明している動画もある⁵。また、インターネットでもその経緯の記事が読める⁶。

ガイドライン第 1 章に研修の到達目標は「医師としてのあらゆる行動を決定づける基本的価値観 (プロフェッショナリズム)、医師に求められる具体的な資質・能力、そして研修修了時にはほぼ独立して遂行できる基本的診療業務という 3 つの領域からなる。」とし、「主として知識、技術、態度・習慣などが個別に列挙されていた従来の到達目標とは異なり、医師としての行動の背後にある考えや価値観、知識、技術、態度・習慣などを包括した構成」とし、EPA (Entrustable Professional Activities) としてまとめ「評価を従前以

上に医師やその他の医療スタッフのたゆまない観察とその記録」により行うことと強調している。まずは、少なくとも臨床を目指す医師に、研修開始に際してしっかりと行動を行う判断基準になる価値観の部分を明示し、最終的な行動の一つ一つにそれをしこませたことが画期的であると筆者は感じている。

4. 強調したいこと (2)

医学生の多様化の認識と対応について

医学部の段階でも、授業の中で初期臨床研修の基本的価値観を明示することは大変重要と考えているが、医学部には「臨床医」になるために入学した学生だけでなく、「臨床医」というよりは「職業資格としての医師免許」を目指してきた学生がいる。高校卒業時点での学力試験の最上位の層の多くが医学部を目指すことが多いように思われる。医師候補生が良質の「人材の宝庫」から多く来ることは素晴らしいと思う。ただ臨床医の適性が十分ではない人たちもあり、あるいは医師資格を一つの手段として、他の職種を目指す人々やさらには起業（ドクトレプレナーと呼ばれているようだ⁷⁾）する人たちもいる。これらの多様な人々の存在をわきまえての教育も大切ではないかと感じるようになった。臨床医に適性がない学生には、医師免許を検査・診断（画像、病理組織など）、研究、行政、社会保健活動…などの場面で生かし、活躍できることも十分にオリエンテーションしていかなくてはと考える。その際に医師のプロフェッショナルリズム発揮の際の臨床医の苦悩、その少なくとも想像が可能になるような教育的な投げかけもすべきであろうと考える。これは逆に臨床医を目指す学生にとっても見る範囲を患者だけとせず、社会的視点などいろいろな視点を医師が持つべきであることを知ることにもなるであろう。

5. 強調したいこと (3)

相反する価値、「利己」を包含しての「利他」について

コロナ禍のためかはわからないが、利他という言葉や概念の論議が盛んになっていると感じる⁸⁾。いろいろな利他の在り方が論議されもちろん正解などないのであるが、筆者は基本的価値観にある「利他」は、利己の反対語というよりは、利他も利己も包含した、広い概念ではないかを感じるようになった。筆者は授業では、「利他主義は自己犠牲ではない。近江商人のいう三方良し。互惠的利他主義（あるいは合理的利他主義と呼んでもよい）だ」と説明してきたが、最終的には利他的な行動（患者や社会の利益を重んじる実践）になればよいのではないかと考えている。「ノブレスオブ

リージュ」の精神であろうと武士道の精神であろうと構わない。利他的な行動がとればよいのである。実は一見利他的に見える行動も、自己の評判を大切に考える利己的な面が強い場合もあるであろう。さらに、個々の医師によっても利他の程度にも濃淡があり、極端になると自分を強く傷つけるほどの自己犠牲になることもあるかも知れない。「超義務」という状態も起こるかもしれない⁹⁾。以前筆者はThe Ottawa 2010 Conferenceのプロフェッショナルリズム評価について、各国から集まった十数人のプロジェクトに参加したことがある¹⁰⁾。その時の雑談で話題になったのは一人一人の医師が、365日24時間医師である（Being）べきか？ということであった。そうあるべきという意見の研究者もいたが、医師として働いている時だけでよいという意見の研究者も多かった。そのように利他の適用範囲や利他的であるべき程度もかなりの個人差や相違があってもよい（私見である）との学生への投げかけも重要に思う。

6. おわりに

これからは、働き方改革も医師に対しても進められる。医師に求められる期待と務め、それと当然ながら、医師も一個の人間として、家庭人として、権利や果たすべき役割のバランスもある。一貫性の保持と変容していくこと、医学教育にあたる者たちにも大切なポイントである。いろいろな概念や行動規範は、両極端からの振り戻しや折り合いを繰り返す。理想としたいものと困った現実の間で柔軟性を持つことが大切である。言い換えれば、患者や利用者、社会のためにという使命の一貫性とその場その場の変化する折り合いである。まさに、ダーウィンが述べたとされている、「最も強い者が生き残るのではなく、最も賢い者が生き延びるでもない。唯一生き残るのは、変化できる者である。」ということかもしれない。しかしながら変化しながらも、やはり変えていけないものをはっきり示して、学生にあたることは、学生の行動変容を目指す教育者には重要である。最も一貫性を求められるのは教育にあたる者たちがする、学生にみせる明確な行動なのである。自戒、自戒、振り返りの毎日である。

以上、まとまりのない話になった。以下は情報提供である。参考文献（番号を付した）の前に役立つ書籍と情報サイトを紹介する。授業をする際の参考になれば幸いである。

情報提供

下記 URL ですぐに得られる資料

*医学教育学会 プロフェッショナリズム部会資料集：かなりの量と質である

<http://jsme.umin.ac.jp/com/pro/index.html>

*内科医師憲章（日本語訳）：発表後も長く引用されている

<http://www.acpjapan.org/admission/professionalism.html>

*雑誌「医学教育」のシリーズで委員会報告としてプロフェッショナリズムを取り上げている。例えば拙著の「専門職としての医師のあり方の気づきを求めて—一人間の本性と社会の眼—」https://www.jstage.jst.go.jp/article/mededjapan/51/1/51_45/_pdf-char/ja

（授業の実際を紹介している）

参考図書 教員向き

*Richard L. Cruessら編集 Teaching Medical Professionalism: Supporting the Development of a Professional Identity second edition Cambridge 2016年

*Richard L. Cruessら編集 Teaching Medical Professionalism Cambridge 2009年

（日本語訳 医療プロフェッショナリズム教育【理論と原則】）日本医学教育学会 倫理・プロフェッショナリズム委員会 日本評論社 2012年）

学生にも薦めてよいと思われる図書（副読本的に使える）

*Levinson, Wendyら著 Understanding Medical Professionalism McGraw Hill Education 2014年

（日本語訳 日常診療の中で学ぶプロフェッショナリズム 宮田靖志ら監訳 カイ書林 2018年）

*Nicola Cooperら 編集 ABC of Clinical Professionalism Wiley Blackwell 2018

（日本語訳 ABC of 医療プロフェッショナリズム 宮田靖志監訳 羊土社 2020年）

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 大生定義：プロフェッショナリズム総論. 京府医大誌 2011; 120: 395-402.
2. Cohen JJ: Professionalism in medical education, an American perspective: from evidence to accountability. Med Educ 2006; 40: 607-617.
3. 医師臨床研修指導ガイドライン（研究代表者 福井次矢）. https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/ishirinsyokensyu_guideline_2020.pdf
4. 厚労省資料. https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/81_1.pdf
5. 説明会 動画. <https://www.youtube.com/watch?v=myayYqG7vmY>
6. 医学界新聞：卒前・卒後の一貫性ある医師養成実現へ（福井次矢, 北村 聖）. https://www.igaku-shoin.co.jp/paper/archive/y2017/PA03219_01
7. 真野俊樹：新たな医療危機を超えて ◇コロナ後の未来を医学×経済の視点で考える. 2021；日本評論社.
8. 伊藤亜紗（編）：「利他」とは何か（集英社新書）. 2021；集英社.
9. 浅井 篤ほか：超義務（Supererogation）と医の職業倫理（Professional Medical Ethics）. 先端倫理研究 2007; 2: 13-24. <http://hdl.handle.net/2298/3373>
10. Hodges BD, et al.: Assessment of professionalism: recommendations from the Ottawa 2010 Conference. Med Teach 2011; 33: 354-363.

（受付：2022年1月31日）

（受理：2022年3月4日）

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集 [With Corona, Post Corona における医学教育の展望 (4)]—

コロナ禍時代のシミュレーション教育

VR を用いた Off the Job Training の展開

横堀 将司^{1,2} 藤倉 輝道³¹ 日本医科大学付属病院救命救急科² 日本医科大学救急医学³ 日本医科大学医学教育センター

要 旨

わが国における救急搬送は664万件/年を超え、人口高齢化に相まって益々増加傾向にある。個々の患者に迅速かつ最善の治療を施すのが医師の使命であり、常に診療の質を保つことが不可欠である。

しかし今、このコロナ禍で学生教育や若手医療者育成はそれに追いついているであろうか？ 医学生・看護学生は国家試験対策、若手医師・看護師は働き方改革による労働時間制限やコロナ禍による実習中断から On the Job による自己研鑽の場を失われつつある。緊迫した医療現場では、患者救命優先のため、医学生・看護学生や若手医師・看護師は患者に近寄ることもできない。教育の現場では、よりリアルで、インプレッシブな医学教育手法が求められている。

われわれは患者やご家族の許可をいただき、熟練した医療スタッフによる淀みない初期診療を Virtual Reality (VR) 化し、学生授業や若手医師・看護師教育に生かす取り組みを始めている。学生や若手医療者が救急医学のエキスパートスタッフによる診療を繰り返し疑似体験でき、場所や時間を問わず的確な診療手順を体得できる。Smart Sync によるマルチモードにより複数の受講生視線を共有することでタイムリーなフィードバックも可能になっている。遠隔による授業展開をすることで、コロナ禍に負けない医療体制を構築するのみならず、教育の地方間格差も無くすことで医師の地域偏在解決などにも貢献できればと思う。

「机上の学問」という言葉は従来、実地的でない教育の代名詞として蔑まれてきた。VR 教育ツールがわが国の医療のクオリティを保ち、多くの患者の救命に貢献することで、この言葉の概念を根底から変えることを強く期待している。

Key words : Virtual Reality (VR),

クリニカル・クラークシップ, 救急医学

はじめに：救急医学の現状と求められる教育の形

わが国における救急車搬送は過去最多の約664万件で、10年前と比較して約30%増加している¹。これは人口の高齢化に相まって益々増加傾向にある。救命医はこれら増加する救急患者の一人一人に最良の治療を施すべく、日々研鑽し、常に診療の質を保つことが重要であるといえよう。また超高齢化社会に突入し益々増加する急性期疾患に立ち向かうべく、学生にも十分な教育が必要である。

しかし今、学生教育や若手医療者育成はそれに追いついているであろうか？ 医学生は国家試験対策のために年々膨大になる医学知識を頭に詰め込み、すでに飽和状態の感がある。若手医師は働き方改革による労働時間制限から on the job training による自己研鑽の場をも失われつつある。緊迫した救急現場では、患者救命優先のため、医学生や若手医師は患者に近寄ることもできない。

さらに、新型コロナウイルスの蔓延の影響下では、臨床実習・臨床研修の縮小を余儀なくされていた。

今、救急医療の現場では、どこでも体験可能で、より効率よく効果的で、インプレッシブな医学教育手法が求められているのである。

従来の教育手法の問題点

従来の医学教育では、浅い臨床経験を補うべく、あるいは実臨床に入る前のトレーニングとして、マネキンやシミュレーターを用いたトレーニングが行われてきた。最近では、医学生において「臨床実習において実施可能な医行為」²、いわゆる門田レポート²の周知により、クリニカル・クラークシップ（以下 CC）開始

前における医行為のシミュレーションは必須となった(図1)。

われわれの施設でも、臨床実習(クリニカルクラークシップ)に入る前に学生が気管挿管や超音波検査、静脈路確保、尿道カテーテル挿入などをシミュレーターで行い、医学生は十分な準備をもって患者に接してきたと思われていた。

しかし、実際に医学生にアンケートを取ってみると、シミュレーション直後の評価は、ほぼすべての手技で「興味」、「満足」、「自信」が高かったにも関わらず、実際に患者さんで手技を行ったあとは、多くの手技で、シミュレーションで培った「自信」は低下してしまっていた(図2)。

実際に救急患者で試行すると自己評価が下がったの

分類	必須項目 医師養成の観点から臨床実習中に実施が開始されるべき医行為
一般手技	末梢静脈確保* 静脈採血 気道内吸引* 尿道カテーテル挿入抜去* 注射(静脈内)
救急	一次救命処置 気道確保 バッグバルブマスクによる換気 AED*

図1 医学部の臨床実習において実施可能な医行為の研究(門田レポート)から抜粋。27年ぶり、2018年に改訂された。*は特にシミュレーターによる修練の後に行うべきとされている。

は、ゴム製のシミュレーターと実際の患者の違いに関する戸惑いだけでなく、実臨床での難易度増加や救急現場における緊張感、心的負荷が増したことも示しているかもしれない。学生にもリアリティがあり、緊張感を持って体感できるようなコンテンツが必要と思われた。

ちなみに昔の医学部教育は、階段教室に実際に患者さんが来訪し、教授が生身の患者さんに協力していただきながら授業をしていた(図3)。患者さんのプライバシー保護の重要性が叫ばれる昨今、いつしかそのようなリアルな授業は医学部から消えてしまっていた。

よりリアルな医学教育を求めて

われわれは、より緊張感を感じる授業を展開すべく、共同でこの問題に取り組んでいる。患者やご家族の許可をいただき、熟練した医療スタッフによる淀みない初期診療を医師や看護師の当事者目線でVirtual Reality(VR)化し、学生授業や若手医師・看護師教育に生かす取り組みを始めている。

まず、患者初療室や緊急手術室に360度撮影カメラをセットアップしておく(図4)。

その後、救急車で来院される患者さん、あるいは患者代諾者に同意を取得の後、カメラを用いて360度動画を撮像する(図5)。

さらに画像を編集し、同期させた患者モニター画面のビルドインや患者のプライバシー処理を行い、現場にいるかのような没入感に加え付加情報が載った現実空間以上に学習効果の高いコンテンツを作成する(図6)。

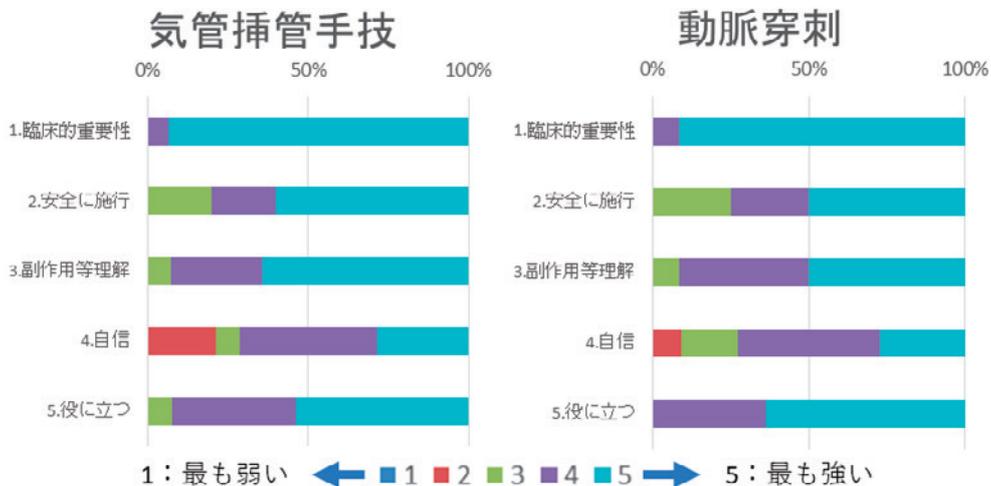


図2 臨床医学実習生27人におけるクリニカル・クラークシップ終了後アンケート。シミュレーターで医療手技をトレーニングして臨んだにもかかわらず、10~20%の学生が自信を喪失している。



図3 1920年ころの日本医科大学の臨床講義風景。階段教室の中央に患者さんが横たわっているのが見える。(日本医科大学HPより)



図5 初期診療で気管挿管を行う場面を360度カメラで撮影している



図4 救命救急センター内に設置された360度カメラ

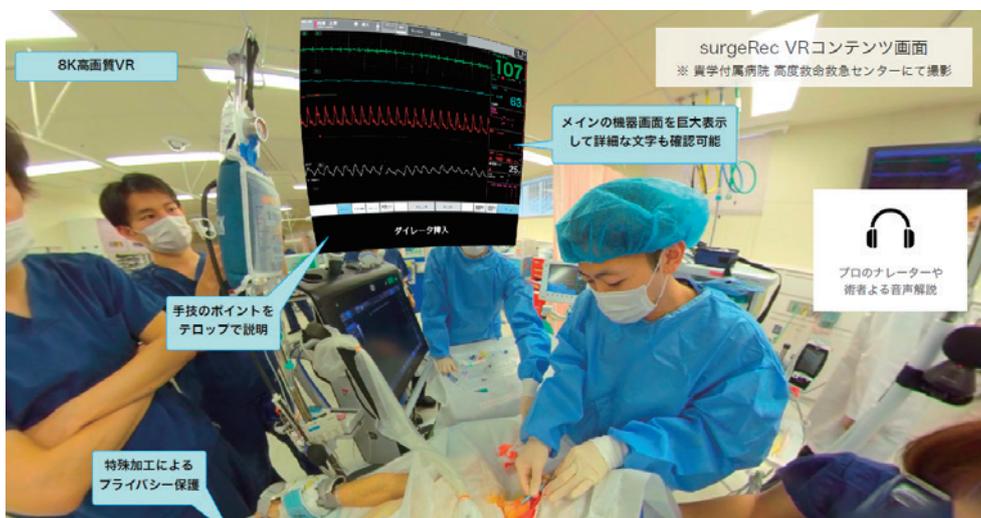


図6 8K高画質360度動画にモニター画面やナレーションを追加。プライバシー処理を行う。

また、それに合わせた手技のシミュレーションビデオも共に作成しておく(図7)。

救急医療におけるVR授業の展開

前述の如く作成したコンテンツを用い、実際に学生を教育する。

ジョーリーグッドが開発した視聴システムでは Smart

Syncによるマルチモードにより複数の受講生目線を共有することでタイムリーなフィードバックも可能になっている(図8)。

実際の教育手順は

①シミュレーションVR画像を見せ、手順を確認させる(図9, 10)。

② Smart Syncによるマルチモードを用いて、それ



図7 360度カメラを用いたシミュレーション撮影(気管挿管手技)

ぞれの学生の視点を確認し、重要なポイントを確認し、指導を与える(図10)。

③実際の症例をVR体験させ、臨場感、緊張感を与える。

④最後にシミュレーターを用い、実際の手技を最終確認させる(図10)。

これにより医学生や若手医療者が救急医学のエキスパートスタッフによる診療を繰り返し疑似体験でき、場所や時間を問わず的確な診療手順を体得できる(図11)。これにより学生のEarly exposure(早期体験)、さらにはモチベーションの上昇に伴う学習意欲向上に強く貢献すると考えている。

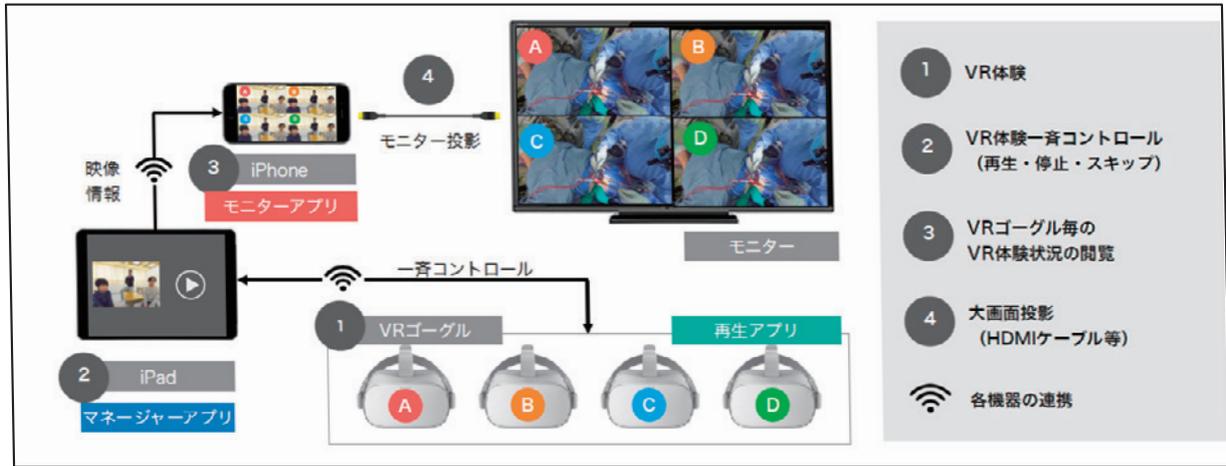


図8 ジョリーグッドによるSmart Syncによるマルチモード. VRゴーグル, マネージャーアプリ(タブレット), モニターアプリ(スマートフォン)をおなじネットワークでつなぎ, VR体験の一斉再生や体験状況の共有ができるモードである。



図9 学生に視聴させている風景



図10 Smart Syncによるマルチモードを用いた多数参加授業. 教室の後ろにシミュレーターを置いておき, リアルなイメージを実際のシミュレーションに投影させる。

VR コンテンツを用いた自宅学習

新型コロナウイルスの蔓延により、改正新型インフルエンザ対策特別措置法に基づく「緊急事態宣言」が発令された時期もあった。その際、医学生が大学病院で臨床実習することができなくなり、多くの医学系大学が対処を迫られていた。われわれの開発したVRゴーグルはシングルモードがあり、すなわち、個々の学生が自分のVRゴーグルを用いてコンテンツを学習できるようになっている。我われわれは、より臨床実習に近い教育を行うべく、医学生にVRゴーグルを送付し、WEB会議システム（WEBEX）で繋ぎながら双方向性の授業を行った。これにより教室の中のみならず、学生のe-learningコンテンツとしても十分に使用可能であることを確認した（図12）。



図11 学生のVR視聴している姿。没入感ある教育が得られている。

多職種連携とVR

前述の如く、新型コロナウイルス蔓延下では、医学生のみならず、医療系学生の多くが医療現場での実習を行えなくなっていた。特に多職種連携とチーム医療を体得する場がないことが、当時の懸念事項であった。われわれは看護師や薬剤師などを育成する日本各地の医療系大学をオンラインで結び、VR技術を使ってチーム医療を疑似体験する実習を行った（図13）。

これには日本医科大学の得意とする、模擬患者さんとの連携したシミュレーションの要素を取り入れ、よりリアルなストーリー展開を心掛けた。具体的なテーマは、「気管挿管」で、医師や看護師を目指す学生たちが、実際の気管挿管のシーンをVRで視聴し、医師や看護師のチーム医療を体験した後、模擬症例を提示したうえで、患者やその家族役のSPさんからどのような治療を受けたいかの意向を聞きとり、気管挿管治療の是非について議論を深める内容とした。参加者からは、『VRを用いて実際にその場にいるかのような状況で治療場面の見学をすることができたため、イメージがしやすく演習をスムーズに行うことができた』等、好意的な評価があった。

さいごに

「机上の学問」という言葉は従来、意味のない教育の代名詞として蔑まれていた。しかし、近年VRを使用し、より没入感のあるレクチャーを行うことの有用性を発表する論文も散見され、アメリカ心臓協会（AHA）の心肺蘇生ガイドラインにおいても、心肺蘇生教育にVRの有用性が言及された³。

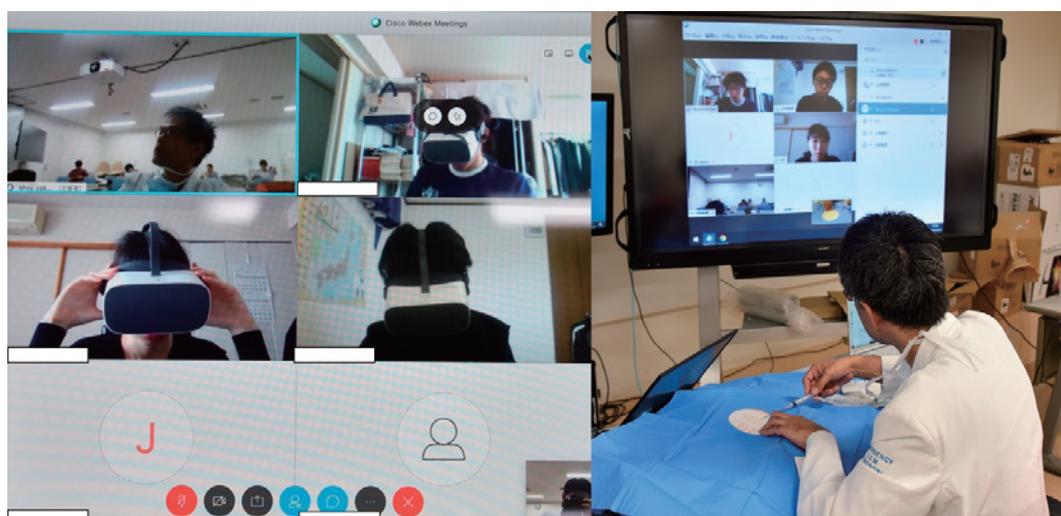


図12 各学生に送付したVRゴーグルを用い、手技の説明を行ったのちに、実際の中心静脈カテーテル挿入の手技を説明させつつ、教員がロールプレイを行う。



図 13 看護系大学, 薬学系大学と日本医大の合同 VR 授業

VR 教育ツールがわが国の急性期医療のクオリティを保ち, 多くの患者の医療に貢献することで, この言葉の概念を根底から変えることに強く期待している。また, オンラインで医療現場と教室を直接的につなぐようなシステムの開発にも大きな期待を寄せているところである。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 総務省消防庁：令和 2 年度消防白書. https://www.fdma.go.jp/publication/hakusho/r2/items/r2_gaiyou.pdf
2. 厚生労働省：医学部の臨床実習において実施可能な医行為の研究. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai->

10803000-Iseikyoku-Ijika/0000204696.pdf

3. Panchal AR, Bartos JA, Cabanas JG, et al: Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2020; 142 (16-suppl_2): S366-S468.

(受付：2021 年 12 月 15 日)

(受理：2022 年 3 月 4 日)

日本医科大学医学会雑誌は, 本論文に対して, クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も, すべての論文の著作権については, 日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については, 非営利目的で, 元の論文のクレジットを表示することを条件に, すべての者が, ダウンロード, 二次使用, 複製, 再印刷, 頒布を行うことができる。

—特集 [With Corona, Post Corona における医学教育の展望 (5)]—

未来型医学教育と DX

藤倉 輝道 早坂 明哲

日本医科大学医学教育センター

はじめに

DX (Digital Transformation/デジタルトランスフォーメーション) は「進化したデジタル技術を浸透させることで人々の生活をより良いものへと変革すること」とされ 2004 年に最初に提唱された概念である。これでは漠然としているが、コロナ禍も影響し、DX、すなわち変革は、教育、医療の現場でも急速に進められている。

経済界の方が先行しているのは事実である。2018 年の経済産業省の DX レポートの中で、IDC Japan 株式会社の定義を引用し、以下の様に記している¹⁾。「企業が外部エコシステム (顧客, 市場) の破壊的な変化に対応しつつ、内部エコシステム (組織, 文化, 従業員) の変革を牽引しながら、第 3 のプラットフォーム (クラウド, モビリティ, ビッグデータ/アナリティクス, ソーシャル技術) を利用して、新しい製品やサービス、新しいビジネス・モデルを通して、ネットとリアル両面での顧客エクスペリエンスの変革を図ることで価値を創出し、競争上の優位性を確立すること」。最後の競争云々は別として、「大学が学習者の変化に対応しつつ、学内組織の変革をけん引しながら第 3 のプラットフォームを利用して新しい教育モデルを通して、ネットとリアル両面での学習者エクスペリエンスの変革を図ることで価値を創造し、最終的には医療の向上に導く」と読み替えれば納得もいく。文部科学省も自ら「未来省」と称し、デジタル化推進プランの中で「高まる新たなニーズや期待に随時機動的にこたえつつ、ポスト・コロナ期のニューノーマルに的確に対応していくために必要な DX に係る取組を早急かつ一体的に推進していかなければならない局面を迎えている」と謳っている。長い前置きとなったが、本稿では、日本医科大学における取組をこれらの定義に則り整理して述べてみたい。

1. 学習者の変化

Apple 社の iPhone が日本に上陸したのが 2008 年、今やスマートフォンの普及は 80% を超えるといわれ

る。2020 年の入学時調査で、スマートフォンを所有している新生は 99.2%、PC もしくはタブレットを所有している者は 51.6% であった。しかし同時期、自宅の通信環境で通信制限があったり、インターネット接続が無かったりする新生は 11.3% であった。当然、その後通信環境は各自ニーズに応じて改善を図っている。新生が利用する校舎では授業用の PC ルームに端末 70 台、自習用の PC ルームに端末は 12 台設置してある。2 年生以上が使用する本部校舎では授業用 PC ルームには端末 133 台、また 17 の小グループ学習室に各 1 台、共用スペースには 23 台の端末が設置されている。大学としてもまずは顧客である学生側の環境には配慮しつつも彼ら自身の意識改革を促している。

以上が主として古い言葉になるが、インターネット世代に属する学習者の変化であるが、もう一つ大きな変化として学習者のある意味二極化である。進級判定などのオフィシャルなものでは概ね学生の成績は正規分布を示すものの、詳細を見ると余裕で試験をクリアする者、毎回再試験も受け四苦八苦しながらクリアするものが一定数存在する。三極化という方が解りやすいかもしれない。これを踏まえ、本学では個別化教育を 2018 年度から導入した。学修に学生間差異が存在する以上、進度の早い学生に対する柔軟な対応が望まれて来た。このため成績優秀者特別カリキュラム制度を制定したものである。1 年次、2 年次、3 年次の成績優秀者 (GPA 平均で判定) はそれぞれ 2 年次、3 年次、4 年次において、実習を除く授業で、あらかじめ指定した試験科目の受験資格を得るために必要な出席授業時数 (実習を除く) を e-learning 履修で可とし、研究活動や海外留学などを積極的に促す制度である。研究活動や海外研修を推進することを主な目的として想定している。このような能動的学修をもって生涯学習に向けた準備にもつなげていくものである。

2. プラットフォームの変化

この特別カリキュラム制度の基盤となるのが e-learning システムである。2015 年から整備を進め、

現状、講義室で行われるすべての授業は録画され、講義資料とともに翌日までは配信されている。また学内にスタジオを設け別途講義収録も行われている。事前、事後の小テストも知識の確認には有用である。これに加え Web 会議システムを用いたリアルタイムの授業、コロナ禍においては希望者には対面でも行うハイフレックス授業が常態化していった。学生側では好評で、解りにくい部分は繰り返し視聴し復習ができるという大きなメリットと、そもそも希薄だった復習習慣が身につけてきている。コロナ禍対応としては、学生の密度を考慮し講義室間の授業配信を行う Viewing システム、20 年近く前から講義室に設置しているクリッカーは隣接教室でも利用可能とし複数の部屋での TBL に活用できるようにした。また 2019 年からは講義室から小グループ学習室への授業配信も可能にしている。

これに先立ち、学内には小グループ学習室を中心に、実習室なども含め 80 インチの大型電子黒板が約 30 台設置され、LMS (本学では学修管理システムではなく支援システムと称する)とも連携させ活用されている。

LMS の活用なしには現在の授業は成り立たない。本学では 2003 年から LMS として Jenzabar を導入した。2013 年に Webclass に移行し、2016 年からは現在の富士通社製 CoursePower を利用している。e-Portfolio 機能の拡充など課題はあるが、これもコロナ禍が皮肉にも後押しし利用は飛躍的に伸びた。

AI、ビッグデータの活用を促すデータサイエンス教育の推進も DX と連動するものである。令和 3 年度に公表された文部科学省の「数理・データサイエンス・AI 教育プログラム認定制度」制定もこれを後押しするものであろう。各大学にカリキュラム開発を促すものだが当然ながら教育者側、学習者に意識改革と能力向上をもたらすものとなる。本学でも同年 9 月に数理・データサイエンス・AI 教育センターを開設した。内部エコシステム、すなわち組織の変革に相当する。

3. 内部エコシステムの変革

内部エコシステムすなわち組織、文化、教職員の変革はどうか。「未来型医学教育の推進」という文化は本学のスローガンとして 5 年以上前から掲げられ浸透し一つの文化を形成しつつある。東京理科大学、早稲田大学と協定を結び研究面での連携加速も大きな組織改革に繋がっている。教職員の LMS 活用はほぼ完全に常態化され、かつ重要なことであるがユーザーの負担は教務担当職員の努力により軽減化が図られている。

4. ネットとリアル両面での学習者エクスペリエンスの変革

この点については、本誌で横堀が報告する VR 活用が最も象徴的なものといえよう。これに先立ち、臨床実習前の座学の授業にシミュレータ活用を導入し、講義室と小グループ学習室をネットで結ぶ遠隔 PBL を 2019 年から開始している。シミュレータそのものも、京都科学社製 SCENARIO、旧 MICOTO テクノロジー社製 mikoto などリアリティの極めて高い高機能シミュレータを積極的に利用したものである。アンドロイド型医療面接シミュレータロボット SAYA の開発もこれら既存の高機能シミュレータ導入と並行して進められてきた²⁾。

シミュレーション教育という視点では、同じく横堀が Web を用いた多職種連携カンファランスを行っている。医学部学生に加え、看護学部、薬学部などの学生、教員が加わり医療倫理に関わる課題に取り組む Web カンファランスである。特筆すべきは、対象となる患者は病衣や酸素マスクを身につけた模擬患者が演じ、その家族も模擬患者が Web で参加する。学習者らは、Web 上で模擬患者に直接インタビューを行う。単なるリアリティを超えた、対人間を通じた学びが得られている。コロナ禍の東京では、長期間学生の病棟への立ち入りが制限された。そこで病棟内の患者と、病棟外の面談室などをネットに繋げ、ちょうどマンション玄関のインターホンのようなイメージで学生と患者がやりとりするシステムも構築した。当時、学生の立ち入りは到底困難であろう感染症病棟とも繋ぐことを可能とし、この立ち入り制限期間の対応に供した。これはそれほど高度なシステムでもなく安価なものであったが、いち早く、かつ臨機応変に対応する意味では成功であったと考える。

こうなると学習者エクスペリエンスという観点からはさらにより高いリアリティを求めることとなる。コロナ禍においても彼らはある意味リアリティ、すなわち実際の医療現場での体験を渴望するようになった。確かに従来、1 年生から早期臨床体験の授業は行われており、現場に触れる機会はある。それを拡大していけば済むことに思えるが、単に現場に送れば学びになるという考え方は教育者側の怠慢ともいえる。アウトカムを考え、綿密にカリキュラムを設計することが必要である。絶妙のタイミングで、如何に、どの程度学習者を臨床現場に expose させるのか、そのひとつの方略を考える上でも DX は欠かせない。

5. 第4のプラットフォームはどうか

DXの定義で触れた第3のプラットフォームはクラウド、ビッグデータ、モバイル、ソーシャル技術といったすでにわれわれの生活に深く浸透した4つの要素からなる。歴史的に第1のプラットフォームは企業内のメインフレームを構成するコンピュータ技術であり、第2のプラットフォームはクライアント・サーバーシステムであった。では第4のプラットフォームはどうか？拙稿の中でこれを論じるにはあまりに大きなテーマである。しかし3.1(+0.1)程度のプラットフォームであれば論じることは可能である。料理における隠し味、ファッションにおける差し色、あるいは様々な分野で見受けられる相互反応から生じる新機軸などを意識するならば、DXの中にアナログを付加することかもしれない。デジタルデトックスにもやや似ているが、ここではあえてアナログを混入させることを意識する。筆者も何らかの思索を行う際は意識して紙のノートと鉛筆を用いる。現在、われわれは本学の教育理念に則った「愛と研究心文庫」の創設を準備している。電子書籍を入れた端末を学生に貸し出し読書を促すものである。入れる書籍はいずれも教員らのおすすめの1冊、合計100冊ということになる。電子書籍ではあるものの、コンテンツは人文科学を中心に考えており、哲学書や古典的名著なども入る。患者さんから頂いた手書きのお礼状などはメールとは異なり大きな励みになる。時にはあえて誰かと文通するのも良かろう。インスタグラムに写真ではなく手書きのイラストやスケッチの投稿を促すのも良い。本学が提唱してきた、未来型医学教育、すなわちAIなどのテクノ

ロジーと人の心の融合がここにある。

6. 最後に

以上、DXの一つの定義に基づき、本学の現状のエコシステム、プラットフォームを検証してみた。進みつつあったDXに、COVID-19のファクターが加わり医療も医学教育も良い意味でその検証と変革が促進されたと考えたい。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 経済産業省：DX；デジタルトランスフォーメーションレポート
ITシステム「2025年の崖」の克服とDXの本格的な展開。 https://www.meti.go.jp/shingikai/mono_info_service/digital_transformation/pdf/20180907_03.pdf (2022.2.22 確認)
2. 藤倉輝道：第7回シミュレーション医療教育学会 学術大会開催報告, 2020年8巻 pp. 99-102. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jasehp/8/0/8_2020-08-16/_pdf-char/ja (2022.2.22 確認)

(受付：2022年2月24日)

(受理：2022年3月4日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示4.0国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集 [With Corona, Post Corona における医学教育の展望 (6)]—

医学教育の現状と ICT 活用のノウハウ

浅田 義和

自治医科大学医学教育センター

はじめに

2019年度末からのCOVID-19感染拡大により、様々な教育機関においてオンライン教育の導入がなされてきた。Zoom等のWeb会議システムを用いた同期型の教育や、Moodle等のLMS (Learning Management System) を利用した非同期型の教育など、様々な方略での実践がなされてきている。このような状況は2020年度・2021年度と2年間継続していることになるが、本稿執筆時点(2022年1月)ではオミクロン株による感染拡大も発生しており、まだまだ先行きが読めない状態である。

このような背景のもと、本稿は「医学教育の現状とICT活用のノウハウ」と題し、特にここ数年でのICT (Information and Communication Technology) 活用教育のトレンドを整理するとともに、With・Postコロナ時代における医学教育に関する課題や展望を述べる。

COVID-19時代におけるICT活用教育の現状

COVID-19以降でのオンライン教育導入については、その導入における効果や課題と合わせて種々の文献でも延べられている。ここでは個別の事例に触れることはせず、その全体をレビューした論文について紹介する。

欧州医学教育学会 (AMEE) では、BEME (best evidence medical education) Guide と呼ばれる論文シリーズが投稿されている。今回のCOVID-19に際しては、「Developments in medical education in response to the COVID-19 pandemic」と題した論文で、2019年12月から2020年5月までの文献から最終的に49編のレビューが実施された(2020年8月に公開、以下論文A)¹。また、その続報としての論文では2020年5月から9月までの文献を主としてレビューし、127編を対象としている(2021年1月に公開、以下論文B)²。直近では学部学生の教育に絞り、2020年9月から2020年12月までの文献56編をレビューしたものが公開された(2021年10月に公開、以下論文C)³。

これらの文献を参考に、ICT活用教育の現状を整理

したい。なお、論文A・論文Bと論文Cとではレビューの対象や観点が異なる点には注意されたい。

学習者・教育者のコミュニケーション支援：教育開発の視点から

まずは教育の開発の観点について整理する。論文A・論文Bのレビューでは、それぞれオンライン教育の運用に関する文献が最多数であったことが記されている。特に2020年前半まではロックダウン等の対策が取られていたケースも多く、同期・非同期を問わず種々のオンライン教育が実施されてきたことの表れともいえる。

中でも一つ着目する点として、オンライン教育として報告された文献の多くが同期型に特化したもの、あるいは同期型と非同期型とを併用したものであったことが挙げられる。同期型ではリアルタイムでの実施や参加者間での対話などのコミュニケーションに関する利点があり、非同期型では種々の教材フォーマットの活用や学習者の主体性・自律性の担保などがある。これらの特徴を踏まえたうえで、論文Cでは同期型と非同期型とを併用した教育の利点が紹介されている。

国内においても、医学部に限らず、種々の大学でオンライン授業の形式に関する評価が行われている。筆者の所属大学においても、2020年度のはじめに実施した非同期型のオンライン授業に関するアンケート結果では、自分のペースで学べる利点がある一方、一人で学ばなければならない点や教員からのフィードバックが不十分である場合の困難さなどの欠点について意見があがっていた⁴。

学習者が求めているのは、単に「同じ時間で実施する」という意味での同期性のみではない。これに加えて、「分からないときにすぐに聞ける・相談できる」といった、学習者・教育者間の距離感が求められていることになる。これは同期・非同期という観点だけでなく、オンラインか対面か、あるいはICTを活用するか否かを問わず、共通する点ともいえるだろう。実際、論文A・論文Bとも、数%の件数ではあるが学習者支

援に関する文献が抽出されたことについても言及している。Zoom 疲れなどに代表される肉体的・精神的な負担を軽減することも含め、教育の運用形態や支援については重要な事項になると言えるだろう。

講義での活用方法：特に同期型授業の事例として

論文Cはインスタクションの形式として文献の分類を行っており、その中では講義以外にシミュレーションや小グループ活動などの方略に関する整理がなされている。

講義形式でよく用いられている事例の一つに、Zoom等のWeb会議システムを活用した同期型の授業があげられる。この場合、オンライン講義を発信するだけでなく、チャットを利用した質疑、投票やリアクションボタンを用いた双方向性のある講義を実現することも可能となる。

授業中の投票に関してはMentimeter⁵やKahoot!⁶などのアプリを利用することでも実現可能である。この場合、Web会議システムを活用しないため、スマートフォン等の別なデバイスが必要になるという欠点は生じるが、一方で投票のたびに画面を切り替えずとも良い点、授業終了後も履歴を残しやすい点などの利点も存在する。

また、少数ではあるがオンライン掲示板を使った非同期型の事例なども提示されていた。同期型に比較してリアルタイム性は損なわれてはしまうが、質疑応答やディスカッションのやり取りが文字情報として残ること、メッセージやSNS等のアプリと併用することで同期性を高めることも可能であることなどから、方略の一つとしては検討する意義がある。

非同期型の講義としてはMoodleやGoogle Classroom等のLMS(Learning Management System)を利用した形式がある。LMSを活用した学習のみでは前述のようにコミュニケーションに関連した課題があるとはいえ、同期型と並んで多く用いられる方略である。作成のための負荷はかかってしまうが、PowerPoint等を用いた講義スライドを利用するだけでなく、追加の説明動画や資料の作成、知識確認のクイズなどを取り入れることで一連の授業を設計することも可能となる。

従来、対面で行われるPBLやグループ学習では、ホワイトボードを用いて意見を書き出したり、1人のPCで開いたPowerPoint等をプロジェクターに投影したりすることで情報の共有が行われていた。オンラインではこのような対面での共有は不可能である。その代替として、同時編集可能なツールが利用されることが

多い。論文内では、同期型・非同期型の両方で活用可能な方略として、Google Documentなどの共同編集可能なツールを使用したグループ学習を行っている事例についても整理されていた。このようなツールの利用方法や注意点などについても、今後は学生・教職員を問わず、情報リテラシーの一環として扱っていく必要が生じるかもしれない。

なお、余談ではあるが、論文Aから論文Cの執筆過程においてもGoogle Spreadsheetを利用した遠隔での同時並行作業が行われていたことが記されていた。今後は学習・教育面のみならず、ICTを活用した研究活動面への応用などについても期待される。

シミュレーションでの活用方法：講義形式以外の事例として

ここまでは講義形式を主とした授業について検討してきた。続いて、講義形式以外のものとして、シミュレーションに関する事例を整理する。なお、PBLやTBL等のグループ学習への応用については、論文Cの時点でも件数が少数であったため、本稿では扱わないものとする。

シミュレーションにおけるオンライン実践については、知識に関するものか技能・態度に関するものかで様相が異なる。医療面接、あるいは救命措置におけるアルゴリズムを扱うような知識に関するシミュレーションでは、Web会議システムを通じた同期型の遠隔シミュレーション、あるいは分岐型のシナリオなどを取り入れた非同期型の教材などで対応が可能である。チーム医療や多職種連携などのノンテクニカルスキルを扱うシミュレーションにおいても活用が期待される。遠隔シミュレーションについてはCOVID-19以前より実施されてきた事例もあり、比較的实践しやすい例であるといえよう。

技能に関するシミュレーションでのICT活用としては、シミュレータの発展にともない、学習者の手技結果などを記録し、個別にフィードバックする、あるいは教員が集計・閲覧できるようになっているものも存在している。遠隔シミュレーション同様、COVID-19以前より登場していた内容ではあるが、今後も継続的に活用可能な仕組みの一つといえるだろう。一方で、技能の教育全体を考えた場合、動画等を用いて手順を示すことは可能ではあるが、学習者が実際に身体を動かして学習するには困難がともなう。特に学生が自宅で学習する場合、身の回りにあるものでシミュレータを代替するには限度がある。これは同期型・非同期型問わずオンラインでの限界であり、必要に応じて対面

型の教育を活用することが望まれるであろう。

このようにシミュレーション医療教育においては、扱う内容に応じてICT活用やオンラインでの実践に向き不向きがある。これは、「シミュレーション医療教育」という方略の観点でひとまとめにして考えてしまうことの危険性も示しているといえる。シミュレータを用いるか否かといった方略で分類するのではなく、シミュレーションによって学生に何を教えるのかという学習目標・教育目標の観点から整理していく必要があるだろう。

評価としての活用における利点と課題

ここまでは教育の方略に焦点をあててきた。これ以外にも、論文Aのレビューでは「評価」のカテゴリーが、論文Bではさらに「面接」や「入試」といったカテゴリーの文献も言及されていた。面接や入試については場面・用途が異なるとはいえ、評価の一部と考えることもできるであろう。そこで、ICTを活用した「評価」についても簡単に整理しておこう。

評価においては、OSCEや筆記試験を実施する際にICTをいかに活用するかを考える必要がある。OSCEについては学習者や評価者、模擬患者の慣れは必要であるにせよ、特に医療面接については遠隔・同期型での実施は多数行われている。この点については、前述のシミュレーションと同様、模擬患者や評価者の確保が困難な場合など、COVID-19の影響に関わらず今後とも検討可能な方略と考えることができるであろう。

一方、身体所見や一次救命などの手技に関しては、続く臨床実習とも合わせて不便さを訴える声もみられていた。これもシミュレーションと類似する点である。従来、対面で行っていた場合は共通のシミュレータを使い、場合によっては評価機能を活用しながら学習者の評価を実施していた。学習者が一堂に会することが困難であり、個別の学習環境において実技を行う必要が生じてしまう場合は、いかにして正しい手技の教育が実施可能かは今後の課題であろう。

もちろん、VR (Virtual Reality) やAR (Augmented Reality) を用い、さらに触感を再現できるデバイス等を用いれば遠隔での実技教育も原理的には不可能ではない。実際、シミュレーション等を始めとして、教育の方略としてはVRやARの導入は徐々に広がってきている。しかし、評価として全医学生に対して実施する準備を整えることを考えると、現時点では非現実的な対応策となるだろう。このため、医療面接と他のセクションとを実施するタイムテーブルを調整するなど工夫が必要になることが考えられる。

筆記試験のような知識の評価に関しては、オンラインで実施することは様々な課題がともなう。受験者が各人の部屋から受験できる形式となった場合、普段であれば持ち込み不可となっている試験に対しても容易に資料などを参照しながら受験できてしまう危険性がある。論文Aや論文B内で報告されている事例としてはZoom等を接続してリアルタイムで受験者の様子を監視するという方略である。しかしこの場合も、試験監督の負担が増加するほか、受験者の通信環境の問題など考慮すべき課題が多く存在してしまう。また、試験実施のPC環境も含めた制限を強めない限り、複数のディスプレイを開いて受験する、別のPCでメッセージング等を横に立ち上げて他人と連絡をとりながら実施する、などが発生しうるであろう。

なお、共用試験として行われるCBTのように、「受講者が試験会場に集合したうえでCBTを行う」というICTの活用方法については少し話が異なる。この場合、試験会場の監督員によってある程度の不正行為は確認でき、オンラインでの試験監督を行うよりは格段に負荷が下がるといえる。とはいえ、2022年1月に話題となった大学入学共通テストの不正行為など新たな話題も出てきている⁷。大規模試験での対応は未だ困難ではあるが、オープンブック形式の試験のように、試験の形式やあり方そのものを見返すことも必要になってくるだろう。

PICRAT : ICT 活用を整理する観点

ここまで、論文Aから論文Cまででレビューされた内容の紹介を通じて、医学教育におけるICT活用のノウハウを整理してきた。冒頭に述べたように、今もなおCOVID-19は医学教育に影響を与え続けている。また、この感染拡大が終息したとしても、今後、様々な場面におけるICT活用教育は継続していくであろう。このため、教育へのICT活用をどのように分析・評価するかという視点も重要となる。本稿では論文Cにおいて活用されているPICRATモデルを紹介する。

PICRATはKimmonsらによって開発された、教育におけるICT活用を整理するためのフレームワークである⁸。P・I・Cは学習者がICTに関してどのような接し方をするかについて、Passive (受動的)・Interactive (双方向的)・Creative (創造的) という3段階に区分している。R・A・Tは教育者がICTを活用することで従来の教育実践がどのように変化するかについて、Replaces (代替)・Amplifies (強化)・Transforms (転換) の3段階に区分している。これらを3×3のマトリクスとし、例えば「学習者は受動的

(P) に ICT を活用」しており、「教育者は ICT を教育の強化 (A) のために活用している」のであれば PA と表記することになる。

論文 C においては、重複を含めて 79 の PICRAT 要素が抽出されている。この結果について整理してみたい。

学習者の視点である PIC でみた場合、P (受動的) は 27 件、I (双方向的) は 47 件、C (創造的) は 5 件となっており、双方向での利用が半数以上を占めていることがわかる。前述したように、学習者の声として双方向性の導入やフィードバックを求めるものが一定数存在しており、それを反映した結果であると考えることができ。

続いて、教員の観点である RAT から考えてみる。この場合に特筆すべきは、R (代替) と分類されるものが 70 と大多数を占めていることである。A (増強) は 8 件、T (転換) は 1 件であり、ICT 活用の多くが従来の教育を代替することに焦点を当てていたことが分かる。

COVID-19 の感染拡大に対する迅速な対応が必要であったこともあり、この結果は当然のものと考えられることもできる。一方で、感染状況が続き、オンライン教育を始めとする ICT の活用が継続的になっている現在であれば、また状況は変わってくる。これまでどおりの教育実践を継続するだけでなく、教育の効果を高め (A)、ICT を活用した新たな教育へと転換 (T) していくことが求められるといえよう。

おわりに

冒頭でも触れたように、2019 年度末より生じている COVID-19 感染拡大への対応として、医学教育の分野では大きな転換が求められている。本稿ではその一端として、特にオンライン教育に焦点をあてた際の ICT 活用教育の実践紹介、さらには ICT 活用教育の質を評価するためのモデルを整理してきた。COVID-19 による ICT 教育の利用拡大は、パンドラの箱として例えられることもある⁹⁾。COVID-19 の感染がおさまったとしても、ICT を活用した教育の特徴を知った利用者 (特に学習者) は、すべてを COVID-19 以前に戻すことを強くは望まないであろう。むしろ、対面とオンライン

の利点を取り入れた新たな教育の創造を期待すると考えられる。

このような時代の変革点において、本稿で触れたような教育実践事例や評価の視点が一助になれば幸いである。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Morris G, Madalena P, Laura H, et al: Developments in medical education in response to the COVID-19 pandemic: A rapid BEME systematic review: BEME Guide No. 63. *Med Teach* 2020; 42: 1202-1215. DOI: 10.1080/0142159X.2020.1807484
2. Michelle D, Morris G, Madalena P, et al: An update on developments in medical education in response to the COVID-19 pandemic: A BEME scoping review: BEME Guide No. 64. *Med Teach* 2021; 43: 253-271. DOI: 10.1080/0142159X.2020.1864310
3. Jennifer S, Mary H, Satid T, et al: Online learning developments in undergraduate medical education in response to the COVID-19 pandemic: A BEME systematic review: BEME Guide No. 69. *Med Teach* 2022; 44: 109-129. DOI: 10.1080/0142159X.2021.1992373
4. 大槻マミ太郎: 自治医科大学 医学部における「大学再開」。 <https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/3600>.
5. Mentimeter : <https://www.mentimeter.com/>
6. Kahoot! : <https://kahoot.com/>
7. NHK : 共通テスト不正疑い 問題用紙を動画撮影後 静止画にして送信か。 <https://www3.nhk.or.jp/news/html/20220127/k10013452371000.html>
8. Kimmons R, Graham CR, West RE: The PICRAT model for technology integration in teacher preparation. *Contemporary Issues in Technology and Teacher Education* 2020; 20: 176-198.
9. 鈴木克明: 無理はしないで同じ形を目指さないこと : 平時に戻るまでの遠隔授業のデザイン。 https://www.youtube.com/watch?v=v_Wrmnbgao0.

(受付 : 2022 年 1 月 31 日)

(受理 : 2022 年 3 月 4 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集 [With Corona, Post Corona における医学教育の展望 (7)]—

臨床教育の現状と展望

江頭 正人

東京大学大学院医学系研究科医学教育学部門

1. はじめに

医学・医療における各分野の専門化・高度化が進み、そのひとつの結果として人口の超高齢化が達成され、今後も進展することが想定されている日本において、社会が求める医師像も変化しつつある。このような状況の中、日本では、卒前医学教育、卒後臨床研修、専門医制度において大きな変革が求められ、実際に進行しているところである。

例えば、卒前医学教育では、各大学において診療参加型臨床実習が導入されているが、今後さらなる実質化が必要とされている。臨床実習で得られた能力をOSCEにより評価する取り組みは普及しつつあるが、シミュレーション基盤型医学教育の活用、入学後早期の医学教育や多職種連携教育の推進、入学者選抜改革、教育IR組織の設立、さらには医学教育のデジタル化(DX)など多くの課題が待ち受けている。2004年に始まった臨床研修制度は、2020年に卒前卒後の医師養成のシームレスな接続もひとつの狙いとして、医学教育モデル・コア・カリキュラムと整合的な到達目標・方略・評価が作成されるなど、制度開始以来の大幅な変更が行われたところになる(図1)。新しい専門医制度は、2018年からまず19の基本領域が開始された。地域偏在や診療科偏在などの解決も期待されるなか、2階建て部分に相当するサブスペシャリティ領域が2022年度から開始されようとしている。

このように各段階において医師養成システムが劇的に変化している最中であるが、いずれにも共通するのは、超高齢社会に対応しうる全人的医療を実践しうる人材の育成である。特に、卒前医学教育には、各分野の専門に偏り過ぎることなく同じ教育目標に向かって統合することにより、将来の専門分野に関わらずに修得しておくべき基本的な診療能力を実践レベルで修得させる必要がある。しかしながら、この観点でいうと、特に臨床教育においてまだ十分に展開できていないとはいえず、さらなる変革が必要とされている。

2. 医学生が行う臨床実習における医業についての法的
位置付け等に関連して

診療参加型臨床実習を推進することにより、医学生の臨床経験を増やし診療技術を向上させるのみならず、医学生が診療チームの一員として診療に主体性を持ちながら積極的に参加することで、知識や技術だけではなく、患者の背景や価値感を考慮する必要性など、全人的な診療に必要な臨床的思考力、実践力を得ることなどが期待される。

一般社団法人全国医学部長病院長会議(AJMC)が発行している2013年/2019年度の報告書「医学教育カリキュラムの現状」によれば、各大学の臨床実習の期間については、2013年の平均53.7週(最短~最長40~78週)から、平均64.4週に(44~88週)伸びている。結果として、4年次より臨床実習を開始している大学数が21大学から70大学に増えている。

このように臨床実習の量的な充実(期間)が進展している一方で、2018年の厚生労働省の「医学生の臨床実習において実施可能な医行為の研究」報告書(いわゆる門田(もんでん)レポート)において、診療参加型臨床実習はまだ質的には十分実質化されていないことをうかがわせる調査結果が報告されている。例えば、医学生(5年生)を対象に行ったアンケート調査で、「患者の診察」、「症例プレゼンテーション」「診療録記載」、「清潔操作」、「手指衛生」は、ほとんどの学生が経験していたが、「診療計画の作成」を経験した学生は20%程度、「患者・家族への病状の説明」は15%程度にとどまっていた。また、「静脈採血」「静脈路確保」「各種注射(皮下、筋肉)」などのベッドサイドの基本手技の実施も過半数には達していなかった。

このような背景の中、診療参加型臨床実習のさらなる実質化を推進する目的で2021年5月に「良質かつ適切な医療を効率的に提供する体制の確保を推進するための医療法等の一部を改正する法律」が成立、医師法の改正が行われ、共用試験に合格した医学生は、臨床実習において医師の指導監督の下、医業を行うことができる」と法的に位置付けられた。ここでは、「医行為を反復継続する意思をもって行う」という解釈に基づき「医行為」ではなく「医業」という用語

医学教育モデル・コア・カリキュラム (卒前)	臨床研修の到達目標 (卒後)
医師として求められる基本的な資質・能力	医師としての基本的価値観 (プロフェッショナリズム)
1 プロフェッショナリズム	1 社会的使命と公衆衛生への寄与
	2 利他的な態度
	3 人間性の尊重
	4 自らを高める姿勢
	資質・能力
2 医学知識と問題対応能力	1 医学・医療における倫理性
3 診療技能と患者ケア	2 医学知識と問題対応能力
4 コミュニケーション能力	3 診療技能と患者ケア
5 チーム医療の実践	4 コミュニケーション能力
6 医療の質と安全の管理	5 チーム医療の実践
7 社会における医療の実践	6 医療の質と安全の管理
8 科学的探求	7 社会における医療の実践
9 生涯にわたって共に学ぶ姿勢	8 科学的探求
	9 生涯にわたって共に学ぶ姿勢

図1 医学教育モデル・コア・カリキュラムと臨床研修到達目標の共通性

が使用されている。また、医療安全や医学生保護等の観点から、医師の指導・監督の下であるとしても、一定の医業については医師法施行令において除外することにより医学生は実施できないこととされている。

この法改正に引き続き、医師法施行令で除外すべき医業の検討、及び今後の臨床実習を円滑かつ安全に実施するための方策の検討を行う目的で厚生労働省主催で「医学生が臨床実習で行う医業の範囲に関する検討会」が2021年11月～22年1月にかけて開催され、その中で医学生が臨床実習で行う医業の範囲に関する考え方が取りまとめられた。以下、その考え方について概説する。

2.1. 臨床実習において学生が医業を行うことの違法性阻却の条件について

臨床実習で医学生が行う医業に関しては、1991年の厚生労働省の「臨床実習検討委員会」最終報告書(いわゆる前川レポート)において、違法性が阻却されるための条件として

- ①侵襲性がそれほど高くないものに限る
- ②指導医による指導・監督下
- ③医学生の能力の事前評価
- ④患者等の同意

とされている。2018年の厚生労働省の門田(もんでん)レポートにおいても、この違法性阻却についての考え方は引き続き妥当である、とされており、「指導医による指導・監督下」に関して、「医学生が医行為(医業)

を実施していることを認識し、かつ必要があれば直ちに制止・介入できる状況で有り、医師の医行為(医業)と同程度の安全性を確保」することと明確化された。これらの報告書における考え方は、臨床実習における医学生の医業の実施が医師法に位置付けられた現状であっても、引き続き妥当であり、この考え方に沿うべきとされている。

2.2. 患者等の同意について

診療参加型臨床実習の推進という観点からは、医学生が行う医業に関する患者等の同意については、特別な同意取得無しに臨床実習において医学生が医業を行うことを可能とするのが望ましい、という考え方があるが、大学病院や大学と連携している医療施設が、医学生の教育の場であるという認識が一般の国民に必ずしも十分根付いているとまでは言えない現状においては、当面の間、原則として文書により包括同意を取得する、とされた。現実には、上述のAJMCが発行している2013年/2019年度の報告書「医学教育カリキュラムの現状」によれば、患者からの同意の取得については、2013年の報告では、66大学にとどまっていたが、2019年の時点では、すべての大学が口頭または文書による包括同意をとっている。一方で、個々の臨床実習の現場では、「患者が学生が診療に参加することに同意しない」「指導する医師が多忙で説明する時間がない」などの理由による同意取得の困難さが、診療参加型臨床実習の阻害要因のひとつとなっているとの調査結果

表1 医学部の臨床実習において実施可能な医行為の研究報告書「門田レポート」
医師養成の観点から医学生が実施する医行為の例示（抜粋）

必須項目 臨床実習中に実施が開始されるべき医行為	推奨項目 臨床実習中に実施が開始されることが望ましい医行為
<ul style="list-style-type: none"> ・ 診療計画の作成 ・ 医療面接 ・ バイタルサイン ・ 診察 ・ 診療記録記載 ・ 静脈採血 ・ 末梢静脈路確保 ・ 注射（皮下・筋） ・ 予防接種 ・ 清潔操作 ・ 手指消毒 ・ ガウンテクニック ・ 皮膚縫合 ・ 超音波検査（心血管） ・ 超音波検査（腹部） ・ 心電図検査 ・ 微生物学的検査（Gram 染色含む） ・ 病原体抗原の迅速検査 ・ 一次救命処置 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者・家族への病状の説明 ・ 創傷処置 ・ 電気ショック ・ 気管挿管 ・ 健康教育

がある。

今回の法改正に伴い、制度の理解がすすむに従って、必要に応じた同意を患者等から得られやすくなることで、診療参加型臨床実習が促進されることが期待される。さらに、将来的に患者や社会の理解が進んだ場合、現在の臨床研修医と同様に、一般的な処置については特別な同意取得の必要なく診療参加型臨床実習において行うことを可能とすることが望ましいが、その実現のためには、医療関係者、医療行政、教育行政等による継続的周知活動により国民より制度に対する信頼を得ることが不可欠と思われる。

当然のことながら、ある程度以上の侵襲的な行為については、医学生としての修得の必要性を十分検討するとともに、実施にあたっては個別同意の取得も必要となる。また、医学生が医業を行う上では、医学生であることを患者が認知できるよう、名札等により明示することが重要である。

2.3. 臨床実習において医学生が行う医業について

臨床実習で医学生が行う医業に関しては、前川レポートでは、「実施が許容されるもの 水準Ⅰ」、「状況によって実施が許容されるもの 水準Ⅱ」及び「原則として指導医の実施の介助または見学にとどまるもの 水準Ⅲ」の3つに分類された。門田レポートにおいては、例示として、医師養成の観点から「臨床実習中に実施が開始されるべき必須項目」及び「臨床実習中に

実施が開始されることが望ましい推奨項目」の2つに分類されている（表1）。門田レポートにおいては、あくまで「実施が開始」であり「修得」（単独で実施が可能）とされているわけではない。また、行ってはならないものについては特に設けられていない。

今回の検討会においても、医行為を行う場面や患者の状況、医学生のレベル等によって安全性は異なることから、数多くある様々な医業の中から医学生が行うべきでない医業を個別に列挙することは困難であり、一律に除外することはむしろ適切ではないとされ、

①各大学の医学教育や臨床実習の統括部門が学生が行う医業の範囲を明確にすること

②各大学の医学教育や臨床実習の統括部門が定めた医業の範囲を遵守すること

③実際に医学生が定められた医業を行うかどうかについては、現場で指導・監督を行う医師が、患者の状況や医学生のレベル等を勘案し決定することが適当である、とされた。

各大学が臨床実習で医学生が行う医業の範囲について定めるにあたっては、門田レポートに例示されている医業（医行為）が未だに十分に行われているとはいえないとみなされており、現時点で変更する必要性はないと考えられることから

④門田レポートの例示を参考とすることも推奨されている。

また、処方箋の交付については、処方箋が医療施設

外で使用されることも多いことから、医学生が行うべきでなく、医師法施行令で除外すべき医業である、とされている。

診療参加型臨床実習は、単に侵襲的な手技を早期に経験させることを意図しているわけではないことには留意が必要である。むしろ、病態、診断、治療、予防などについての十分な医学知識に基づき、個々の患者にどのようにその知識を応用・適用させるか、という臨床的思考力と実践力を涵養することを主たる目的とすべきであり、その意味で、今後は、現状実施が十分にはなされていないと考えられている「診療計画の作成」や「患者・家族への病状の説明」などを医業として実施できるような設計が重要であるとともに、継続的な状況のモニターやその成果（医学生や研修医の能力の向上）をみていく必要がある。

3. 今後の展望

実践的臨床実習前教育の充実

診療参加型臨床実習を十分に活用するためにはいうまでもなく、臨床実習前に十分な能力を身につけておく必要がある。医学科入学後、臨床実習開始までの期間は限られておりそこを延長することはむしろ本末転倒になるため、効率的かつ有効性の高い臨床実習前教育プログラムの導入が望まれる。基礎系も含めた専門分野の統合的教育プログラムの充実に加え、本誌の別稿でも詳細に述べられているシミュレーション基盤型教育やAR/VRやICTなどのデジタル技術を活用した未来志向の新しい教育手法の活用が解決策のひとつとなるかもしれない。

医学生の安全管理

充実した臨床実習の実現のためには、現場で診療に参加する医学生の安全を担保する必要がある。医学生にとっては、感染管理、医療安全の知識と技能の修得はもちろん、放射線被曝の知識も今後ますます重要となる。実際に指導する医師と同レベルの知識、技能が必要となるし、医学部、病院としては、教職員と同等の管理が必要とされるようになる。

臨床実習における指導にあたる医師について

臨床研修や専門医制度においては、それぞれ資格をもった臨床研修指導医や各専門領域の学会が認定する専門領域の指導医が存在し、指導にあっている。診療参加型臨床実習においても大学病院や連携する医療施設において指導担当の医師の質を担保するための資

格の必要性が議論されている。

一方で、充実した臨床実習を実施するためには、質、量ともに十分な指導担当の医師が必要とされるが、AJMCの2013年/2019年度の報告書「医学教育カリキュラムの現状」では、指導教員が不足していると考えている大学は、2013年、2019年ともに多数であった(73→69大学)。また、指導教員の負担が大きいと考えている大学も多数をしめており(59→64大学)、指導を担当する医師の不足、負担の増大は大きな課題と思われる。医師の働き方改革が必要とされる中で非常に難しい課題ではあるが、十分に学生の教育に時間を充てることができるような職場環境の整備が必要であり、また臨床実習の指導が教育業績として十分に評価される必要性もある。

4. まとめ

社会の変化に対応しうる医師の養成が求められており、卒前の臨床教育も大きな変革、さらなく充実が求められている。その中で、医師法の改正が行われ、医学生が診療参加型臨床実習において医業を行うことが法的に位置付けられることとなった。今回の制度改革に伴い診療参加型臨床実習の充実ははかれることが期待されるが、指導を担当する医師の負担など解決すべき課題も未だ数多いのが現状である。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文献

1. 「医学教育モデル・コア・カリキュラム 平成28年度改訂版」https://www.mext.go.jp/component/b_menu/shingi/toushin/_icsFiles/afieldfile/2017/06/28/1383961_01.pdf
2. 「臨床研修指導ガイドライン—2020年度版—」https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/ishirinsyokensyu_guideline_2020.pdf
3. 「医学部の臨床実習において実施可能な医行為の研究」報告書（門田レポート）<https://www.mhlw.go.jp/content/10803000/000341168.pdf>

(受付：2022年1月31日)

(受理：2022年3月4日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示4.0国際(CC BY NC ND)ライセンス(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集 [With Corona, Post Corona における医学教育の展望 (8)]—

我が国の医学教育のこれまでと将来

小西 靖彦

日本医学教育学会理事長

京都大学医学教育・国際化推進センター教授

医学教育はより良い医学・医療を我が国で展開するために重要な役割を担っている。医学教育は、学部教育6年、臨床研修2年を経て、専門教育（臨床のみならず、基礎医学・社会医学などを含んだ専門家）へと展開していく。医学教育（医学を学ぶこと）が生涯にわたることは自明と考えられ、この文章を読んでいる人たちも大きく頷くことであろう。私たち医師・医学者は、医学教育という言葉を意識していたかどうかは別として、脈々と医学と医療の人材を育成し続けてきた。

1 医学教育のこれまで

① 卒前医学教育の概要¹⁾

我が国で医学部を持つ大学または医科大学は現在82校であり、国立43校、公立8校、私立31校である。医学部は6年制で、卒業時に医学士の学位が授与される。入学者は平成19年度までは約7,600名であったが、令和3年には9,077名を数えるようになった²⁾。医学部卒業生のほとんどは、医師国家試験を受験して医師となる。医学部の卒業は、医師国家試験の受験資格³⁾になっており、医学部卒業が、業務・名称独占を伴う医師資格の取得条件になっている。このことは、医学部教育が重い社会的使命を負っていることを意味している。

② 医学教育カリキュラム改革

我が国の医学教育カリキュラム改革は、1985年の医学教育の改善に関する調査研究協力者会議の設置にその端をたどることができる。その報告は1987年（昭和62年）に医学教育に最終まとめ⁴⁾として上梓されている。米国でのAAMC (Association of American Medical Colleges) によるGPEP Report⁵⁾ (1983) から始まる改革、1993年英国GMC (General Medical Council) によるTomorrow's Doctor⁷⁾ 策定の時期と重なっているものの、我が国の医学教育の変革はやや遅れて始まった⁸⁾。2001年に「21世紀における医学・歯学教育の改善方策について」⁹⁾が現され、我が国の医学

教育の改革は加速してきた（表1）。

我が国の医学教育改革の節々を項目建てすると次のようなトピックが挙げられる。

- ・医学教育モデル・コア・カリキュラムの策定(2001年)とその改訂
- ・臨床研修制度必修化の開始(2004年)と定着
- ・共用試験の導入(2006年)と最近の公的化
- ・医学教育分野別認証の開始(2015年)と、アウトカム基盤型教育への流れ
- ・医師国家試験の改善計画と、臨床実習後(Post-CC) OSCEの導入
- ・臨床実習前共用試験の公的化と医学生による医行為の考え方の整理
- ・以上を包含した、シームレスな卒前・卒後教育の連携

我が国の医学教育改革のスピードは実はかなり速く進んでいる。これまでを知ったうえで今後の医学教育の改編と方向性を考えてみたい。

2 医学教育のこれから

これからの医学教育の方向性として考えられることを列挙し、簡単に説明したい。

① アウトカム基盤型教育(Outcome-based Education: OBE)への動き

欧米では1980年代から拡まってきたアウトカム基盤型教育の流れは、我が国でも浸透しつつある。その理由のひとつは⑤に記載するJACMEの国際基準がアウトカム基盤型教育を推進している経緯がある。

1970年代から我が国の医学教育のひとつの流れを形成したいわゆる「カリキュラムプランニング」は、1973年にWHOのRegional Teacher Training Centreで大きな影響を受けた医学教育の先達により導入された。ユニット(大学の場合、解剖学や外科学など)ごとに包括目標と行動目標を定め、各ユニットの目標が積み重ねられれば機関(大学)の目標が到達される、という考え方であり、精緻な目標形成はおそらく我が国の

表1 我が国とアメリカ・イギリスの医学教育改革

1910	Flexner Report (米国)
1983	AAMC GPEPLレポート(米)
1985	医学教育の改善に関する調査研究協力者会議の設置
1987	医学教育に関する調査研究協力者会議 最終まとめ
1993	GMC Tomorrow's Doctors (英国) AAMC ACME-TRI(米) (Assessing Change in Medical Education—the Road to Implementation)
1996	21世紀医学・医療懇談会第1次報告
1998	AAMC MSOP (Medical School Objectives Project) (米)
1999	GMC Implementing Tomorrow's Doctors (英)
2000	21世紀における医学・歯学教育の改善方策について
2001	医学教育モデル・コア・カリキュラム(初版)
2002	GMC Tomorrow's Doctors 改訂(英)
2004	新臨床研修制度開始
2006	共用試験の正式実施
2009	臨床研修制度の見直し等を踏まえた医学教育の改善について
2015	日本医学教育評価機構(JACME)設立
2020	臨床実習後OSCE(Post-CC OSCE)の実施
2021	共用試験(臨床実習前)の公的化(2023年度から)

福島統「医学教育のあたらしい流れ」(参考文献8)をもとに、筆者による改変・加筆

国民性にも迎え入れられたのであろう。しかし、教育の質保証の面から、プロセス重視の考えは社会の要請についていけないため、欧米では早くに考えを改めている(表2)。

アウトカム基盤型教育について詳細を語る紙面の余裕はないが、教科書(Essential Skills for a Medical Teacher)¹⁰⁾¹¹⁾にある利点のうち重要なもののみ抜粋して記載する。

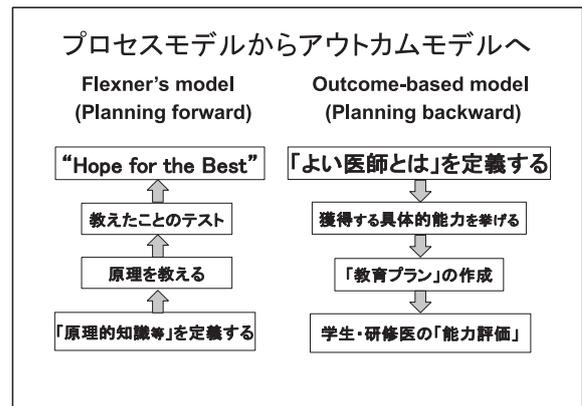
1. 急速な進展を遂げる医療領域で必要
(著者註：すべて教える教育プロセスは不可能)
2. そうでないと見逃される重要なトピックを確実にする
(著者註：例えばコミュニケーション能力やプロフェッショナリズム)
3. 妥当な評価を確実にする
4. 卒前・卒後・専門研修・生涯学習に連続性を与える

アウトカム基盤型教育を新たな金科玉条と考えることは危険である。OECD DeSeCo¹²⁾(Definition and Selection of Competencies)の3つのKey Competency(①自律的に活動する能力, ②道具を相互作用的に用いる能力, ③異質な集団で交流する能力)を考慮しても、初等中等教育における学力の三要素¹³⁾(知識・技能, 思考力・判断力・表現力など, 主体的に学習に取り組む態度)を思いおこしても、教育にはさまざまな考え方が存在することを知ってほしい。教育者側が教育に教条主義を持ち込むことは時に大きな害をなす。

②卒前医学教育の見直し(医学教育モデル・コア・カリキュラムの改訂)

日本医学教育学会は、文科省からの受託を得て平成

表2 プロセスモデルとアウトカムモデル



4年度の医学教育モデル・コア・カリキュラム(以下、コアカリ)の改訂の実務作業を行っている。今回は比較的大きな改訂とする予定である。コアカリは、2001年に初回策定が行われ、5、6年に一度の改訂が行われてきた。今回が5回目の改訂となる。これまで、年次進行(概ね1年次教育から4年次までと5年次以降の臨床実習)の形で記載されてきた形式を、アウトカム(卒業時およびそれ以降を見据えた資質・能力)別に記載することとした。コアカリは「卒業時に備えておくべき学生の能力で記載する」ことが確認され、これまでコアカリ=4年次の共用試験出題基準と言われることもあった点は解消されることになった。その他、主な変更点は次のようなものである。

1. 20年後を超える社会を想定した資質・能力(アウトカム)の見直し
2. 共用試験の公的化と医学生の医業の法的位置付けを踏まえたシームレスな参加型臨床実習の推進
3. 根拠に基づいたコアカリ内容の整備と、スリム化および電子化

③卒前後の医学教育のシームレス化(卒前臨床実習と卒後臨床研修)

前回(2016年)のコアカリと卒後臨床研修の改訂により、臨床実習と臨床研修の学修目標や方略(経験すべき診療科などを含む)および学修者評価(臨床現場での評価や他職種評価、ツールとしてのEPOC2とCC-EPOC)が概ね相似形になった。今回のコアカリ改訂も、卒後臨床研修との連続性を強く意識して厚労省との対話のもとに進められている。

法改正が行われて、学生の医行為(医業)についても検討がなされている。学生が医行為を行う4つの条件は、1. 学生の医行為の範囲(平成30年門田レポート)の明示, 2. 指導医による指導・監督, 3. 医学生

の要件（これは公的化で達成された）、4. 患者等からの同意の取得である。

臨床実習が診療参加型へと進んでいくことにより、卒後臨床研修との相違は軽微になり、最終的には合同化していくことが想定される。大学および関連する教育病院は、研修医の育成のみならず臨床実習における学生教育にも今後関わっていくことに留意すべきであろう。特に2. 指導医による指導・監督には学外病院（クリニック）での実習を含んでおり、大学が中心となって臨床実習指導の質向上を図ることが急務である。

④医師国家試験の今後

アウトカム基盤型教育では、卒前・卒後（研修）・卒後（専門教育）・その後の生涯教育を一連のスコープで考えている。一人前の医師（一例としてプロフェッショナルな専門医）を起点として、臨床研修の修了時点でどのような能力を備えているかを考え、そのためには卒業時（臨床実習終了時）にどのような能力なのか、さらに遡って臨床実習開始時にはどんな能力が必要で達成されているのか、を問うのがOBEの流れである。大学は、卒業時に知識（問題解決能力）だけでなく資質・能力（例えばプロフェッショナリズム、コミュニケーション能力、医療技能、総合的に患者などを見る姿勢、情報・科学技術を活かす能力など）を評価して保証することが求められる。

知識だけに限ると、医師国家試験は医師となるための最大の関門であり、そのありようは学生の学修に最大の影響を与えている。さきほどのOBEの考えかたを待つまでもなく、試験内容が本当に卒業時に必須のものなのかどうかについて、厚労省の報告書¹⁴が表されている。医師国家試験の改善は現状の最大の課題である。

⑤医学教育の質保証

医学教育の質保証は、将来の医学・医療の質保証に直結するため極めて重要である。卒前医学教育の質保証はWorld Federation for Medical Education (WFME) の国際標準に則って、日本医学教育評価機構：Japan Accreditation Council for Medical Education (JACME) によって2015年から正式に開始された。2022年1月現在で、全82医学部（医学校）のうち58校が認証されている。現状、領域3（学修者評価）、領域7（教育プログラムの評価）でほぼ全ての大学に課題が大きく、我が国の教育のありようが問われている。

医学教育の質保証は医学部だけではない。卒後臨床

研修の質保証は卒後臨床研修評価機構によって実施されているが、全国1,000超の臨床研修（単独・管理型）病院のうち認証されたものは300に至っていない状況である。専門研修における教育の質保証も、日本専門医機構によって開始される予定であったが、2016年の組織変更の後は全く振り返られていない。専門医育成のための医学教育はまだ体系化されておらず、日本の医師のアウトカムに基づいた学修の道りは基本診療領域でさえ記載されていないことがあり、学修方略やフィードバックをはじめとする学修者評価についても途上にある。プロフェッショナリズムの教育や卓越した技能の教育などにおいて、我が国の専門医教育には言語化されていない部分が多く、文化的背景に沿った専門医教育を我が国に定着させることは急務である。

大きく変貌を遂げつつある我が国の医学教育について述べた。医学教育の質保証は、私たち医師（大学医学部と教育病院）の使命であり、プロフェッショナルな医師というアウトカムの視点から俯瞰的な視点をもつことが重要である。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 小西靖彦, 高橋弘明ほか：卒前医学教育の現状と初期臨床研修へのつながり。医学教育 2017; 48: 387-394.
2. Webpage 令和3年度医学部医学科入学状況。URL：https://www.mext.go.jp/content/20200904-mxt_igaku-100001063-2.pdf Accessed Nov 14, 2021.
3. Webpage 厚生労働省。医師国家試験の施行について。URL：https://www.mhlw.go.jp/kouseiroudoushou/shikaku_shiken/ishi/ Accessed Jan 30, 2022.
4. 医学教育の改善に関する調査研究協力者：阿部正和・他。医学教育の改善に関する調査研究協力者会議 最終まとめ 昭和62年9月7日。医教育 1987; 18: 388-424.
5. Association of American Medical Colleges. Physicians for the Twenty-First Century: Report of the Project Panel on the General Professional Education of the Physician and College Preparation for Medicine. J Med Edu 1984; Suppl (Part2): 1-31.
6. Jeremiah Barondess, The GPEP Report: 1. Preparation for Medical School. Ann Intern Med 1985; 103: 138-139.
7. General Medical Council: Tomorrow's Doctors. Recommendations on undergraduate medical education. (1993)
8. 福島 統：医学教育のあたらしい流れ。慈恵医大誌 2010; 125: 39-50.
9. Webpage 文部省 21世紀における医学・歯学教育の改善方策について URL：https://mededucation.hiroshima-u.ac.jp/pdf/download/impr_measures.pdf Accessed Jan 30, 2022.
10. Harden R Laidlaw JM: Essential Skills for a Medical Teacher. An Introduction to Teaching and Learning in Medicine. 2nd Edition. 2017; pp 55-65, Elsevier.

11. Ronald M. Harden, Jennifer M. Laidlaw, 大西弘高 (翻訳) : 医学教育を学び始める人のために. 2013; pp 45-73. 篠原出版新社 東京.
12. Webpage Definition and Selection of Competencies (DeSeCo) URL: <https://www.oecd.org/education/skills-beyond-school/definitionandselectionofcompetenciesdeseco.htm> Accessed Jan 30, 2022.
13. Webpage 文部科学省. 学習指導要領「生きる力」. URL : https://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/new-cs/idea/1304378.htm Accessed Jan 30, 2022.
14. 医師国家試験改善検討部会報告書 (令和2年11月) URL : <https://www.mhlw.go.jp/content/10803000/000693879.pdf> Accessed Jan 30, 2022.

(受付 : 2022 年 1 月 31 日)

(受理 : 2022 年 3 月 4 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。



図書館報告

吉田 寛

日本医科大学図書館長

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野 大学院教授

日本医科大学の教育・研究活動を支えてきた図書館は、大正8年(1919年)に創設され100年以上の歴史がございます。図書館は、「愛と研究心を有する質の高い医師と医学者の育成」という日本医科大学の教育理念のもとに、知的財産の蓄積や学術情報の創造を支える根幹となってきました。一方、武蔵小杉病院、多摩永山病院、千葉北総病院などの付属病院設立に伴い、それぞれが独自に図書室を設け、教育・研究に不可欠な資料を収集・提供する場を築き、日本医科大学図書館は、これらの集合体としての機能を発展させてまいりました。現在の図書館の蔵書数は、中央図書館(図書60,200冊、雑誌4,594種)、武蔵小杉病院臨床研究図書センター(図書2,173冊、雑誌236種)、多摩永山病院図書室(図書3,575冊、雑誌234種)、千葉北総病院図書室(図書1,523冊、雑誌484種)、武蔵境校舎図書室(図書13,409冊、雑誌67種)でございます。

冊子体としての図書だけではなく、リアルタイムで進展する科学技術の教育・研究活動に無くてはならない電子ジャーナルの総数は27,882タイトル、電子ブックの総数は19,177冊で、年間アクセス総数は464,414件であり、学術インフラとして購読・利用環境を整えています。電子化の流れは従来の図書の集積を中心としてきた図書館の機能および環境を大きく変えています。図書館のホームページから文献複写・貸借申込、貸出・予約状況の確認、購入希望申込、施設予約がWebサービスで利用可能です。また図書館のホームページからは電子ジャーナルをはじめとする電子リソースへのアクセスばかりではなく、多彩なツールを用いて瞬時に文献にたどり着くことができるなど、利便性は以前とは比べ物になりません。しかし年々電子ジャーナル・データベース契約料が高騰し、図書館予算を圧迫しております。

日本医科大学図書館は、より利用者の視点で教育・研究を支える運営を行い、施設の整備や環境改善を進める責務を果たしていきます。

また図書館は、その知的生産物を電子的形態で集積し保存・公開するために設置する電子アーカイブシステムすなわち機関リポジトリ(IR)業務(主に学位論文の公開業務)に加え、それに関連する研究者データベース(RDB)システムについても担うこととなりました。すなわち学術資料を学術リポジトリとして公開することが図書館の重要な活動となっていきます。

日本医科大学にふさわしい大学図書館・ネットワークの構築に向けた努力を続けていきますので、皆様のご理解とご支援を宜しくお願い申し上げます。

(受付：2021年12月15日)



—一定年退職教授記念講演会要旨—



岡 敦子 教授

略 歴

- | | | | |
|----------|---------------------------------|-----------|-----------------------------------|
| 1979年 3月 | 東京大学理学部生物学科卒業 | 1992年 11月 | 獨協医科大学第2解剖学教室 講師 |
| 1979年 4月 | 東京大学大学院理学系研究科修士課程
入学 | 1993年 1月 | 博士（医学）取得（獨協医科大学） |
| 1981年 3月 | 東京大学大学院理学系研究科修士課程
修了（理学修士取得） | 1998年 4月 | 獨協医科大学解剖学（組織）教室 助教
授（～2004年3月） |
| 1981年 4月 | 東京大学大学院理学系研究科博士課程
進学 | 1998年 9月 | 広島大学理学部 客員助教授（～2000
年3月） |
| 1984年 3月 | 東京大学大学院理学系研究科博士課程
修了（理学博士取得） | 2004年 4月 | 日本医科大学生物学教室 教授 |
| 1984年 4月 | 獨協医科大学第2解剖学教室 助手 | 2006年 4月 | 日本医科大学新丸子主任（～2009年3
月） |
| | | 2022年 3月 | 日本医科大学定年退職 |

主な研究領域

発生生物学，消化管の器官形成

主な所属学会

日本動物学会，日本発生生物学会，日本解剖学会（評
議員）

主な社会的活動

科学技術振興事業団創造科学技術振興事業（吉里再生機構プロジェクト）研究推進委員（1994年～1997年）
 日本学術振興会科学研究費委員会専門委員（2007年～2008年，2010年・2011年，2014年・2015年，2017年～2020年）
 日本学術振興会最先端・次世代研究開発支援プログラム書面審査員（2010年）

日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員及び国際事業委員会書面審査員（2012年～2013年）
 BMC Developmental Biology, Associate Editor（2009年～2017年）
 Cell & Bioscience, Editorial Board Member（2011年～2020年）

公的研究助成

文部科学省科学研究費助成

1. 奨励研究（A）1990年度（代表）
無尾両生類小腸の変態に伴う上皮再編成機構の解明
2. 奨励研究（A）1991年度（代表）
両生類小腸上皮の細胞変態を制御する結合組織由来サイトカインの解明
3. 奨励研究（A）1992年度（代表）
両生類変態期小腸の線維芽細胞及びマクロファージによる上皮再編成機構の解明
4. 一般研究（C）1995年度（分担）
S-100 β 蛋白による終脳および脳幹神経細胞の存在・軸索伸長機構の形態学的解析
5. 基盤研究（C）1996年度・1997年度（分担）
遺伝的および実験的大脳皮質形成不全動物をモデルとした神経回路発達遅延機序の解析
6. 基盤研究（A）1996年度～1998年度（分担）
わが国の動物学の効果的推進に関する総合的研究
7. 基盤研究（C）1999年度～2001年度（代表）
消化管再構築の分子機構：上皮・結合組織相互作用に関わる遺伝子の解析
8. 基盤研究（C）2002年度～2004年度（代表）
消化管上皮の再構築に関わる結合組織由来因子の機能的解析
9. 基盤研究（C）2005年度～2007年度（代表）
両生類消化管をモデルとした器官再構築機構の形態学的解析
10. 基盤研究（C）2008年度～2011年度（代表）
トランスジェニックカエルを用いた消化管上皮幹細胞のニッチに関する研究
11. 基盤研究（B）2011年度～2014年度（分担）
自己抗原タンパク質を介して組織リモデリングに働く獲得免疫システム
12. 基盤研究（C）2012年度～2014年度（代表）
消化管上皮の脱分化を制御する幹細胞ニッチ形成機構の解析
13. 基盤研究（C）2015年度～2017年度（代表）
消化管上皮幹細胞の系譜解析とニッチ形成機構解明のための培養系の開発
14. 基盤研究（C）2018年度～2021年度（代表）
両生類変態をモデルとした消化管上皮幹細胞のニッチ形成機構の解明

記念講演会要旨

消化器系発生の分子メカニズム

岡 敦子

生物学

はじめに

有性生殖を行う生物はすべて、始まりは受精卵である。たった1個の細胞から、複雑な構造をもつ個体がどのようにして形成されるのか？を問う学問が、発生学である。受精卵が進化の産物であることを考えれば、それはヒトが如何なる存在かを問うことでもある。根源的な生命現象を対象とするところに心惹かれ、大学で発生学を専攻した。

ギリシャ時代から始まる長い歴史をもつ発生学が、20世紀以降、急激な変化を遂げている。誘導の概念を提唱したSpemannの移植実験に象徴されるように、発生のメカニズムを実験に基づいて科学的に解明しようとする「実験発生学」が主流となり、さらに1980年代に入ると、そのメカニズムを分子生物学的アプローチにより解明しようとする「分子発生生物学」が盛んになった。その結果、形づくりに重要な遺伝子ほど進化の過程で種を越えて保存されてきたことがわかり、それまで生物種別に記載されていた発生が、共通の原理・原則によって理解されるようになってきた。人体発生もその例外ではない。また、発生過程で使われる遺伝子が出生後も発現し、成人の疾患や再生に関わることが明らかになり、医学との結びつきも深まりつつある。このような大きな流れの中で、これまでの研究を振り返ってみたい。

器官形成を制御する組織間相互作用

大学院で指導を受けた水野丈夫東京大学教授（当時）は、留学先のコレージュ・ド・フランス実験発生学研究所のEtienne Wolff博士の下で学ばれた器官培養法を国内にいち早く導入され、器官形成の仕組みを探る研究を展開されていた。どんな学生にも分け隔てなく、徹底した指導をされることで定評がある先生であった。器具洗いやから教えてくださり、私に問われたのは、腸上皮化生に関連して「胃の内胚葉（上皮）は腸の間葉によって腸上皮へと誘導されるか？」という質問であった。これに答えるため、様々な発生段階の鶏胚の胃と腸を使って上皮・間葉の再結合培養実験を行い、当時普及しつつあった電子顕微鏡や免疫組織化学を用いて培養片を解析することになった。初めは失敗の連続であったが、胃上皮が間葉からの誘導を受けて腸上皮へと運命決定を変更できることを実験的に証明した。以来、消化管の組織間相互作用が頭から離れず、私のライフワークになった。

1984年に獨協医科大学第2解剖（組織）学教室に助手として採用されてからは、アフリカツメガエルの消化管を使って、このテーマに取り組んだ。両生類では変態に伴って全身的な変化が起こるが、なかでも幼生型から成体型へと上皮が再構築される消化管の変化は劇的である。その変化は甲状腺ホルモンにより実験的に引き起こすことができ、器官形成の研究においてユニークな実験モデルになると考えたのである。まだ誰も体系的な研究をしていなかったのも魅力であった。学生実習の合間をぬって小腸の組織切片を作製し、再構築時の上皮直下で著しく発達する結合組織を観察した時の驚きは、今も忘れることができない。電子顕微鏡でさらに観察すると、上皮直下の基底膜構造が一時的に壊れ、増殖中の上皮細胞が近くの線維芽細胞と頻りに細胞接触していることもわかり、組織間相互作用の存在を確信した。また、変態期には上皮細胞の大部分がアポトーシスにより消失するが、少数の細胞は幹細胞へと脱分化し、活発に増殖・分化して哺乳類小腸に似た細胞再生系をもつ上皮を新たに形成することも観察した。つまり、この実験動物を使えば、上皮細胞の増殖・分化・死という基本的な生命現象、さらに幹細胞の発生という興味深い現象に、結合組織が如何なる役割を果たすのか、容易に解析できると考えられた。そこで、実験モデルを立ち上げるために、それまで成功例がなかった両生類小腸の器官培養系の開発を目指した。5年間ほど試行錯誤した後、甲状腺ホルモンによって変態期の変化を再現できる培養系を確立し、上皮の再構築に結合組織が必須であることを実証することができた。

甲状腺ホルモン応答遺伝子の解析

その頃、国外では甲状腺ホルモンによって発現が変化する遺伝子（甲状腺ホルモン応答遺伝子）を手掛かりに、変態が起こる分子メカニズムを解明しようとする研究が始まっていた。アフリカツメガエルの消化管から甲状腺ホルモン応答遺伝子を初めてクローニングした米国 NIH の国立小児保健発育研究所 Yun-Bo Shi 博士から、1992年に共同研究の誘いをいただき、分子発生生物学的研究への道が拓かれることになった。私が行った研究は、数多く同定されていた甲状腺ホルモン応答遺伝子の発現を *in situ* hybridization により解析し、再構築時の上皮の細胞変化と関連づけることによって重要な機能が予想される遺伝子を見つけ出し、培養系を使ってその機能を解析することであった。複数の候補遺伝子を見つけることができたが、最初に機能解析を行ったのは線維芽細胞特異的に発現するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 11 であった。哺乳類では当時、細胞死を起こしている上皮や、浸潤する癌細胞近くの線維芽細胞で MMP11 が発現することが報告されていたが、機能はまだ解明されていなかった。ツメガエルの培養実験を行い、MMP11 が基底膜構造の変化を起こし、上皮のアポトーシスや細胞移動を促進することを証明した。

幹細胞ニッチの解明を目指して

2004年に日本医科大学に採用していただいたからは、上皮の幹細胞を制御する微小環境（ニッチ）に焦点をあてて研究を進めてきた。成人の小腸では陰窩底部に幹細胞が局在し、生涯に渡ってすべての上皮細胞を供給するが、この幹細胞の働きを近くの線維芽細胞等から成るニッチが支えていることが知られている。しかし、どのようにしてニッチが幹細胞近くに形成されるのかは断片的にしかわかっておらず、甲状腺ホルモンによって幹細胞を誘導できるツメガエル小腸は、この研究に格好の実験モデルといえる。2006年には Shi 博士の研究室に留学していた長谷部孝講師（現准教授）が赴任し、教室内での共同研究を始めることができた。現在までに、甲状腺ホルモンに直接応答してソニックヘッジホッグ (SHH) が幹細胞特異的に発現し、近くの線維芽細胞に作用して骨形成タンパク質 4 (BMP4)、FOXL1 等の発現を誘導すること、さらに、分泌された BMP4 は上皮に作用して細胞分化を促進すること等を明らかにした。その後、マウスでも血中の甲状腺ホルモン量が最大になる出生直後に幹細胞が出現することが報告され、甲状腺ホルモンに依存した幹細胞発生のメカニズムは、水（哺乳類では羊水）中から陸上への適応のために脊椎動物共通に保存されていることが示唆された。さらに研究を進めるにつれ、SHH の他、WNT, Notch, Hippo 等のシグナル伝達経路が変態期に幹細胞の出現に伴って活性化され、これらの経路に関わる甲状腺ホルモン応答遺伝子の多くが、哺乳類の小腸では幹細胞周辺で限定的に発現し、上皮の細胞再生に関わっていることが、次第に明らかになってきた。したがって、組織間相互作用を介したホルモン依存性のメカニズムは、幹細胞の発生だけでなく、成体での幹細胞維持にも重要な役割を果たしていると推測される。癌を始めとする消化器疾患の発症機序を明らかにするためにも、その全貌解明が待たれている。

おわりに

今、生命科学では幾つかの革命が起きていると言われ、各分野の垣根が低くなり再編成も起こっている。発生生物学はゲノム科学や進化生物学と深く結びつき、システム論的なアプローチにより発生を統合的に理解しようとする動きも始まっている。動物実験によって解明された発生のメカニズムが、人体発生や先天異常の研究に役立ち、再生医療の発展にも寄与するようになってきた。生命現象への純粋な興味から始まった私のささやかな研究も、振り返れば、学問の変遷の中で方向づけられてきたことを再認識する。

技術的には目覚ましい進歩を遂げている現代であるが、その一方でまだ多くの謎が残されている。例えば、人為的な遺伝子操作あるいは産業革命以降の地球環境の変化が、遺伝的あるいはエピジェネティックな変化を介してこれからの生物にどのような影響を与えていくのか？ まだ正確には答えることができない。1960年代、Gurdon が動物実験で証明した「細胞分化の過程で核の遺伝子は変化しない」という発見が理論的根拠となって iPS 細胞の作製へと繋がったように、真理を探究する基礎研究が残された謎を解き、将来の臨床研究発展の原動力となることを願っている。

謝辞

日本医科大学では18年間、専門分野の教育を担当させていただき、若い学生と共に好きな学問を学びながら、基

礎研究を続けることができました。先端医学研究所からも御支援をいただきました。教育と研究が両輪であることを実感できる貴重な環境を与えていただき、心より御礼申し上げます。

育休制度がない時代に子育てをしながら始まった綱渡りのような教員生活でしたが、定年まで勤めることができ、これまで導いていただいたすべての皆様に深く感謝申し上げます。

主たる研究業績
(英文原著)

1. Electron microscopical study of self-differentiation potency in the chick embryonic endoderm cultured <i>in vitro</i>	Roux's Arch Dev Biol	1983	192	171—178
2. Intestinal cytodifferentiation <i>in vitro</i> of chick stomach endoderm induced by the duodenal mesenchyme	J Embryol Exp Morphol	1984	82	163—176
3. Chronological analysis of the intestinalization of chick stomach endoderm induced <i>in vitro</i> by duodenal mesenchyme	Roux's Arch Dev Biol	1985	194	301—305
4. Development of the connective tissue in the digestive tract of the larval and metamorphosing <i>Xenopus laevis</i>	Anat Anz	1987	164	81—93
5. Muscle fiber type analysis in the mouse <i>m. digastricus</i> , <i>m. stylohyoideus</i> , <i>m. zygomaticus</i> and <i>m. buccinator</i>	Anat Anz	1987	164	355—361
6. Ultrastructural changes in the intestinal connective tissue of <i>Xenopus laevis</i> during metamorphosis	J Morphol	1987	193	13—22
7. Ultrastructural changes in the connective tissue of the gastric region during the metamorphosis of <i>Xenopus laevis</i>	J Morphol	1989	199	259—268
8. Changes in lectin-binding pattern in the digestive tract of <i>Xenopus laevis</i> during metamorphosis. I. Gastric region	J Morphol	1990	205	1—8
9. Changes in lectin-binding pattern in the digestive tract of <i>Xenopus laevis</i> during metamorphosis. II. Small intestine	J Morphol	1990	205	9—15
10. Induction of metamorphosis by thyroid hormone in anuran small intestine cultured organotypically <i>in vitro</i>	In Vitro Cell Dev Biol	1991	27A	853—857
11. Programmed cell death and heterolysis of larval epithelial cells by macrophage-like cells in the anuran small intestine <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i>	J Morphol	1992	213	185—195
12. Connective tissue is involved in adult epithelial development of the small intestine during anuran metamorphosis <i>in vitro</i>	Roux's Arch Dev Biol	1992	201	322—329
13. Demonstration of sucrase immunoreactivity of the brush border induced by duodenal mesenchyme in chick stomach endoderm	Roux's Arch Dev Biol	1992	201	389—392
14. Inductive action of epithelium on differentiation of intestinal connective tissue of <i>Xenopus laevis</i> tadpoles during metamorphosis <i>in vitro</i>	Cell Tissue Res	1994	277	427—436
15. Cell-specific and spatio-temporal expression of intestinal fatty acid-binding protein gene during amphibian metamorphosis	Roux's Arch Dev Biol	1994	204	150—155
16. Organization of regenerating serotonergic fibers in the hippocampal formation	Brain Res Bull	1996	39	89—99
17. Transient expression of stromelysin-3 mRNA in the amphibian small intestine during metamorphosis	Cell Tissue Res	1996	283	325—329
18. Alteration of serotonergic innervation in the suprachiasmatic nucleus of the rat following removal of input fibers from retina and lateral geniculate nucleus	Neurosci Lett	1996	211	97—100
19. Apoptosis and cell proliferation in the <i>Xenopus</i> small intestine during metamorphosis	Cell Tissue Res	1996	286	467—476
20. Auto-activation of <i>Xenopus</i> TR β genes correlates with larval epithelial apoptosis and adult cell proliferation	J Biomed Sci	1997	4	9—18
21. Temporal and spatial expression of an intestinal Na ⁺ /PO ₄ ³⁻ cotransporter correlates with epithelial transformation during thyroid hormone-dependent frog metamorphosis	Dev Genet	1997	20	53—66
22. Local disturbance of neuronal migration in the S-100 β -retarded mutant mouse	Cell Tissue Res	1997	289	547—551
23. Temporal and spatial regulation of a putative transcriptional repressor implicates it as playing a role in thyroid hormone-dependent organ transformation	Dev Genet	1997	20	329—337
24. Anteroposterior gradient of epithelial transformation during amphibian intestinal remodeling: Immunohistochemical detection of intestinal fatty acid-binding protein	Dev Biol	1997	192	149—161
25. Age-related degeneration of the serotonergic fibers in the zitter rat brain	Synapse	1998	30	62—70

- | | | | | |
|--|--------------------|------|-----|-------------|
| 26. Thyroid hormone-induced apoptosis of larval cells and differentiation of pepsinogen-producing cells in the stomach of <i>Xenopus laevis</i> <i>in vitro</i> | Differentiation | 1998 | 63 | 59—68 |
| 27. Spatial and temporal regulation of collagenase-3,-4, and stromelysin-3 implicates distinct functions in apoptosis and tissue remodeling during frog metamorphosis | Cell Res | 1999 | 9 | 91—105 |
| 28. Differential regulation of three thyroid hormone-responsive matrix metalloproteinase genes implicates distinct functions during frog embryogenesis | FASEB J | 2000 | 14 | 503—510 |
| 29. Age-related dopamine deficiency in the mesostriatal dopamine system of zitter mutant rats: Regional fiber vulnerability in the striatum and the olfactory tubercle | Neuroscience | 2000 | 95 | 389—398 |
| 30. Requirement for matrix metalloproteinase stromelysin-3 in cell migration and apoptosis during tissue remodeling | J Cell Biol | 2000 | 150 | 1177—1188 |
| 31. Thyroid hormone-dependent and fibroblast-specific expression of BMP-4 correlates with adult epithelial development during amphibian intestinal remodeling | Cell Tissue Res | 2001 | 303 | 187—195 |
| 32. Thyroid hormone-induced expression of Sonic hedgehog correlates with adult epithelial development during remodeling of the <i>Xenopus</i> stomach and intestine | Differentiation | 2001 | 69 | 27—37 |
| 33. Isolation of connective tissue-specific genes involved in <i>Xenopus</i> intestinal remodeling: thyroid hormone up-regulates Tolloid/BMP-1 expression | Dev Genes Evol | 2002 | 212 | 357—364 |
| 34. Thyroid hormone-up-regulated expression of Musashi-1 is specific for progenitor cells of the adult epithelium during amphibian gastrointestinal remodeling | J Cell Sci | 2003 | 116 | 3157—3164 |
| 35. Spatial and temporal expression pattern of a novel gene in the frog <i>Xenopus laevis</i> : correlations with adult intestinal epithelial differentiation during metamorphosis | Gene Expr Patterns | 2004 | 4 | 321—328 |
| 36. A causative role of stromelysin-3 in ECM remodeling and epithelial apoptosis during intestinal metamorphosis in <i>Xenopus laevis</i> | J Biol Chem | 2005 | 280 | 27856—27865 |
| 37. Thyroid hormone-induced expression of a bZip-containing transcription factor activates epithelial cell proliferation during <i>Xenopus</i> larval-to-adult intestinal remodeling | Dev Genes Evol | 2005 | 216 | 109—118 |
| 38. Shh/BMP-4 signaling pathway is essential for intestinal epithelial development during <i>Xenopus</i> larval-to-adult remodeling | Dev Dyn | 2006 | 235 | 3240—3249 |
| 39. Expression profiles of the duplicated matrix metalloproteinase-9 genes suggest their different roles in apoptosis of larval intestinal epithelial cells during <i>Xenopus laevis</i> metamorphosis | Dev Dyn | 2007 | 236 | 2338—2345 |
| 40. Thyroid hormone-upregulated hedgehog interacting protein is involved in larval-to-adult intestinal remodeling by regulating sonic hedgehog signaling pathway in <i>Xenopus laevis</i> | Dev Dyn | 2008 | 237 | 3006—3015 |
| 41. The origin of the adult intestinal stem cells induced by thyroid hormone in <i>Xenopus laevis</i> | FASEB J | 2009 | 23 | 2568—2575 |
| 42. Spatio-temporal expression profile of stem cell-associated gene LGR5 in the intestine during thyroid hormone-dependent metamorphosis in <i>Xenopus laevis</i> | PLoS One | 2010 | 5 | e13605 |
| 43. Epithelial-connective tissue interactions induced by thyroid hormone receptor are essential for adult stem cell development in the <i>Xenopus laevis</i> intestine | Stem Cells | 2010 | 29 | 154—161 |
| 44. RCAN1 regulates vascular branching during <i>Xenopus laevis</i> angiogenesis | J Vascular Res | 2011 | 48 | 104—118 |
| 45. Spatiotemporal expression profile of NO29/nucleophosmin3 in the intestine of <i>Xenopus laevis</i> during metamorphosis | Cell Tissue Res | 2011 | 344 | 445—453 |
| 46. Thyroid hormone-regulated expression of nuclear lamins correlates with dedifferentiation of intestinal epithelial cells during <i>Xenopus laevis</i> metamorphosis | Dev Genes Evol | 2011 | 211 | 199—208 |
| 47. Thyroid hormone-induced sonic hedgehog signal up-regulates its own pathway in a paracrine manner in the <i>Xenopus laevis</i> intestine during metamorphosis | Dev Dyn | 2012 | 241 | 403—414 |

- | | | | | |
|---|---------------------|------|-----|-----------|
| 48. Tissue-specific upregulation of MDS/EVI gene by thyroid hormone correlates with adult intestinal stem cell development during <i>Xenopus</i> metamorphosis | PLoS One | 2013 | 8 | e55585 |
| 49. Expression profiling of intestinal tissues implicates novel genes and pathways essential for adult stem cell development | Endocrinology | 2013 | 154 | 4396—4407 |
| 50. Involvement of androgen receptor in sex determination in an amphibian species | PLoS One | 2014 | 9 | e93655 |
| 51. Thyroid hormone-regulated Wnt5a/Ror2 signaling is essential for dedifferentiation of larval epithelial cells into adult stem cells in the <i>Xenopus laevis</i> intestine | PLoS One | 2014 | 9 | e107611 |
| 52. A requirement for hedgehog signaling in thyroid hormone-induced postembryonic intestinal remodeling | Cell Biosci | 2015 | 5 | e13 |
| 53. Thyroid hormone activates Wnt/ β -catenin signaling involved in adult epithelial development during <i>Xenopus laevis</i> intestinal remodeling | Cell Tissue Res | 2016 | 365 | 309—318 |
| 54. Thyroid hormone-induced activation of Notch signaling is required for adult intestinal stem cell development during <i>Xenopus laevis</i> metamorphosis | Stem Cells | 2017 | 35 | 1028—1039 |
| 55. Growth, development, and intestinal remodeling occurs in the absence of thyroid hormone receptor alpha in tadpoles of <i>Xenopus tropicalis</i> | Endocrinology | 2017 | 158 | 1623—1633 |
| 56. Essential roles of thyroid hormone-regulated hyaluronan/CD44 signaling in adult stem cell development during <i>Xenopus laevis</i> intestinal remodeling | Stem Cells | 2017 | 35 | 2175—2183 |
| 57. Functional analysis of thyroid hormone receptor beta in <i>Xenopus tropicalis</i> founders using CRISPR-Cas | Biol Open | 2018 | 7 | bio030338 |
| 58. Expression of hyaluronan synthases up-regulated by thyroid hormone is involved in intestinal stem cell development during <i>Xenopus laevis</i> metamorphosis | Dev Genes Evol | 2018 | 228 | 267—273 |
| 59. Stem cell development involves divergent thyroid hormone receptor subtype expression and epigenetic modifications in the <i>Xenopus</i> metamorphosing intestine | Gen Comp Endocrinol | 2020 | 292 | e113441 |
| 60. Thyroid hormone-induced expression of Foxl1 in subepithelial fibroblasts correlates with adult stem cell development during <i>Xenopus</i> intestinal remodeling | Sci Rep | 2020 | 10 | e20715 |

— 一定年退職教授記念講演会要旨 —



明樂 重夫 教授

略 歴

- | | | | |
|---------|--|---------|--------------------------|
| 1983年3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 1995年1月 | 日本医科大学付属病院 女性診療科・産科 病棟医長 |
| 1984年4月 | 厚生連下都賀総合病院産婦人科 | 1996年4月 | 日本医科大学 産婦人科学教室 講師 |
| 1987年3月 | 日本医科大学大学院医学研究科修了 | 1999年4月 | 日本医科大学付属病院 女性診療科・産科 医局長 |
| 1987年8月 | 下館市民病院産婦人科 | 2003年7月 | 日本医科大学 産婦人科学教室 助教授 |
| 1988年4月 | 米国オハイオ州立大学生理・薬理学,
産婦人科学 (Postdoctoral Fellow) | 2011年4月 | 日本医科大学 産婦人科学教室 教授 |
| 1990年9月 | 日本医科大学付属病院 産婦人科
医員・助手 | 2021年4月 | 日本医科大学付属病院 女性診療科・産科 部長 |
| 1992年4月 | 東京都保健医療公社東部地域病院
婦人科医長 | 2022年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1994年7月 | 日本医科大学付属病院 産婦人科
医員・助手 | | |

主な研究領域

生殖内分泌学, 内視鏡手術, 子宮内膜症, 女性骨盤底医学

主な専門資格

日本産科婦人科学会専門医
日本生殖医学会生殖医療専門医
日本産科婦人科内視鏡学会技術認定医

日本内視鏡外科学会技術認定医
日本女性医学学会認定女性ヘルスケア指導医

主な所属学会, 役職等

Asia-Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Therapy (President)	日本女性医学会 (理事)
日本産科婦人科学会 (代議員, 学術委員会, 生殖・内分泌委員会, 専門医試験問題作成委員会)	日本女性骨盤底医学会 (理事)
日本産科婦人科内視鏡学会 (常務理事)	日本生殖医学会 (代議員)
日本内視鏡外科学会 (理事)	日本受精着床学会 (理事)
	日本エンドメトリオーシス学会 (理事)
	日本小切開・鏡視外科学会 (理事)

主催学会

第 26 回日本小切開・鏡視外科学会 2013 年 11 月	21 st Annual Congress of Asia-Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Therapy 2021 年 9 月
第 9 回日本骨盤臓器脱手術学会 2015 年 3 月	
第 20 回日本女性骨盤底医学会 2018 年 7 月	
第 61 回日本産科婦人科内視鏡学会 2021 年 9 月	

主な社会的活動

The Journal of Obstetrics and Gynecology Research : Associate Editor	Editor
Asian Journal of Endoscopic Surgery : Managing	日本子宮内膜症啓発会議 (JECIE) : 実行委員

受賞

2001 年 日本産科婦人科内視鏡学会 学会賞	Laparoscopist, Best Scientific Poster Award
2009 年 18 th American Association of Gynecologic	

公的研究助成

文部科学省科学研究費助成事業	8. 基盤研究 (C) 2012 年度~2015 年度 Urocortin2 の子宮内膜症における発現と病態への関与の解析
1. 一般研究 (B) 1995 年度~1992 年度 家兔およびヒト卵管内圧モニタリング—卵管生理機能検査法の開発と応用	9. 基盤研究 (A) 2015 年度~2018 年度 アレル優位性を有するクロマチン高次構造解析による子宮内膜症の分子機序解明
2. 奨励研究 (A) 1992 年度 卵胞発育における成長ホルモンの作用	10. 基盤研究 (C) 2019 年度~2022 年度 無菌性炎症からみた子宮内膜症発症メカニズムと新規治療法の開発
3. 基盤研究 (C) 1997 年度・1998 年度 ラット胎仔における脳内 CRF 及び CRF レセプター I 型 mRNA の発現とその調節	11. 挑戦的研究 (萌芽) 2019 年度~2022 年度 内視鏡下ロボット支援手術チームは骨盤解剖学の革新的な教育改善の救世主となるか?
4. 基盤研究 (C) 1999 年度~2001 年度 ラット視床下部 CRF mRNA の感染ストレスに対する応答への NOS の関与	文部科学省 個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト
5. 基盤研究 (C) 2007 年度・2008 年度 ヘパリンの抗流産作用とその機転に関する研究	1. 2009 年度~2012 年度 新規に同定された子宮内膜症関連遺伝子の発現様式解析—子宮内膜症オーグーメイド治療基盤開発に向けて—
6. 若手研究 (B) 2007 年度・2008 年度 生殖能力のエイジング—卵胞における活性酸素と抗酸化物質の役割について—	
7. 若手研究 (B) 2008 年度・2009 年度 習慣流産患者における抗リン脂質抗体標的分子のプロテオミクス	

記念講演会要旨

内視鏡手術の発展とともに歩んで

明樂 重夫

産婦人科学

はじめに

私は1983年に日本医科大学を卒業し、ほぼ40年間日本医科大学に勤めさせていただきました。この度、無事定年を迎えるにあたり、これまでにご支援を賜りました多くの方々に深謝いたしますとともに、今に至る歩みを振り返らせていただきたいと思います。これからの医療を担う若手医師たちの参考となれば幸いです。

(1) 腹腔鏡に出会うまで

1983年5月に飯田橋の日本医科大学附属第一病院、室岡教室に入局し、私の産婦人科医としてのキャリアがスタートしました。ただちに大学院に進みましたが、内分泌の基礎的研究をやりたくて当時の第三内科、若林一二先生にフルタイムで2年間ご指導いただくことになりました。若林先生は米国チューレーン大学のノーベル賞学者Andrew V. Shally博士のもとに留学され、研究者としても臨床医としても信念を持った素晴らしい先生でした。私にとりそのあり様や考え方が今までに接したことのない新鮮なものであり、医師としてのスタート時に若林先生に師事できたことは大きな幸運であったと心から感謝しています。1987年4月に帰局後は自然な流れで生殖内分泌学の臨床をするべく、不妊症診療などの生殖医学を専攻することになりました。

(2) 腹腔鏡第一世代

その頃、わが国でも体外受精による妊娠・出産が初めて報告され、排卵誘発の基礎と臨床が私のメインテーマとなっていました。そして、不妊症の原因検索、卵管内配偶子移植法（ギフト法）目的で腹腔鏡に初めて触れることになったのです。当時の腹腔鏡といえばまだ観察がメインで、単眼式スコープを術者が覗き込みながら鉗子を操作するというものでした。当然手術室スタッフは画像を共有できず、極めて閉鎖的な空間で腹腔内観察が行われていました。米国オハイオ州立大学に留学していた1988年頃のアメリカの状況も似たようなもので、CCDカメラの登場で助手と術野の共有はできるようになりましたが、相変わらず腹腔内観察が主たる腹腔鏡の目的でした。その状況を大きく変化させたのが1987年にフランスのMouret先生により初めて行われた腹腔鏡下胆嚢摘出術で、そのインパクトは凄まじくそれまでの外科手術の概念を変えるものでした。わが国においても日本医科大学の先輩でもある山川達郎教授が1990年に初めて腹腔鏡下胆嚢摘出術を成功させ、低侵襲手術時代が幕開けとなりました。

(3) 腹腔鏡第二世代

腹腔鏡第二世代は、一言でいえば「観察から手術へ」の時代といえます。様々なエネルギーデバイスや自動吻合装置などの機器類の登場、結紮縫合手技の進歩などから、開腹手術と同じことが低侵襲に腹腔鏡でできるということがまさに革新的だった時代です。社会的ニーズも高まり、内視鏡手術は消化器外科のみならず、胸部外科、泌尿器科、そして婦人科においても爆発的に広がっていきました。

ちょうど1990年、私は米国から帰国し産婦人科診療に復帰しました。当初は生殖内分泌学の基礎研究を継続するとともに、日本医科大学附属病院における体外受精・胚移植法の確立に尽力しておりました。一方腹腔鏡手術の方は相変わらず観察がメインで、出血させないよう癒着剝離などをおっかなびっくりやっている状態でした。そんな中、1992年4月に東京都保険医療公社東部地域病院に医長として派遣され、そこで自分にとり将来を決定づけるものと遭遇してしまいました。それこそが前述の腹腔鏡下胆嚢摘出術でした。私と同年配の若手医師が、生き生きと同僚と腹腔鏡下に胆嚢を摘出しているのを見て、何でこのような手術が婦人科でできないんだろうと思いが湧き上がり、婦人科内視鏡手術の確立こそが私のライフワークに値すると確信した瞬間でした。

1994年8月、日本医科大学附属病院の産婦人科に帰局しましたが、ちょうどその頃腹腔鏡手術が保険収載された

ことから、高度生殖医療を行う傍ら、腹腔鏡手術手技の開発に着手していきました。そんな中、1997年には日本医科大学で荒木勤会長のもと第37回日本産科婦人科内視鏡学会を開催し、私も初のプレナリーセッション演者を務めるとともに学会事務局の一員として学会の運営に参画するなど、ますます内視鏡手術の世界にはまっていきました。

(4) 腹腔鏡手術第三世代

第三世代のキーワードは「安全・確実に」であると思います。内視鏡手術は各外科領域で爆発的に発展していききました。しかし、内視鏡手術には死角の存在や器具の制限といった開腹手術にないデメリットがあります。そしてひとたび他臓器損傷などの合併症が起ると開腹手術への変更を余儀なくされ、発見が遅れると重篤化し、低侵襲手術への期待とのギャップから医療事故に結び付きやすいという側面があります。実際、2000年頃から内視鏡手術における死亡事故の報道が相次ぎ、医師が逮捕される事件がおきるなど、社会問題化していました。そのため、右肩上がりだったわが国の内視鏡手術の施行数は2005年にかけて完全に停滞期を迎えました。そこで日本内視鏡外科学会と日本産科婦人科内視鏡学会は歩調を合わせ様々な取り組みを開始しました。その代表が内視鏡手術技術認定制度の策定、内視鏡手術ガイドラインの制定であり、さまざまな教育トレーニングプログラムの実施でありました。私も学会幹事としてこれらの事業のすべてに参画し、わが国における安全で健全な内視鏡手術の発展に微力ながら寄与してきました。

一方、日本医科大学においては、腹壁吊り上げ法を用いた安全な腹腔鏡手術手技の確立に取り組んでいました。中でも妊娠中の卵巣嚢腫に対する腹壁吊り上げ法は、気腹による子宮血流量の減少や高炭酸ガスによるアシドーシスの心配がなく、母児共に対して画期的な安全な方法として注目されました。

またこの頃、日本医科大学第二外科の清水教授とともに甲状腺腫瘍に対する内視鏡手術を開発しました。甲状腺腫瘍に対する内視鏡手術は術野の確保に腹腔鏡のように炭酸ガスを用いると、広範な皮下気腫をもたらすことから臨床応用には至りませんでした。われわれは頸部皮膚を2本の鋼線で挙上することで甲状腺の周りに術野を確保するという方法で安全な内視鏡手術を確立しました。この手術は画期的な方法として、のちに先進医療として認可され、現在では保険収載された術式に発展してきております。

このように機械的に術野を確保する内視鏡手術を開発する傍ら、一方で気腹が作り出す陽圧によって開腹では到達できない骨盤深部までサージカルスペースを確保することで、深部操作を腹腔鏡で精緻に行うことができる可能性を見出していました。それを実現させた術式が腹腔鏡下骨盤リンパ節郭清術でした。当時日本では子宮体癌手術は開腹手術しかなく、低侵襲な腹腔鏡手術は全く対象外でした。そんな中、米国やフランスでは1997年頃から子宮癌への腹腔鏡手術が臨床応用されようとしており、初期の症例では開腹手術と比較して低侵襲かつ同等の成績が報告され始めていました。そこで日本医科大学でもI期の子宮体癌に対し、腹腔鏡下に子宮と骨盤リンパ節郭清術を行い、報告しました。その成果は高く評価され、1999年の日本産科婦人科内視鏡学会でシンポジストに選ばれ、成績をまとめた報告が学会賞を受賞しました。しかし保険収載までの道程は長く、日本医科大学では一旦この手術を休止せざるを得ませんでした。そしてわが国で保険収載されるまで14年を待たざるを得ませんでした。

(5) 腹腔鏡手術第四世代

腹腔鏡手術の第四世代のキーワードは「開腹手術以上のことを腹腔鏡で」であると思われます。前述のように、腹腔鏡手術は気腹操作による陽圧で深部の視野展開に優れていますが、スコープの4K、3D化に伴う急速な進化から、肉眼よりもはるかに対象に接近し精緻な画像のもと手術を進めることが可能となってきました。また、術者の手技のレベルも以前とは比較にならないほど向上してきました。こんな背景から、腹腔鏡により、開腹手術の時代ではなし得なかった新たな術式が可能となってきました。

①腹腔鏡下仙骨腔固定術

仙骨腔固定術は効果が確実で再発が少ない優れた術式でしたが、大きな下腹部切開を要し、侵襲性が問題でした。一方腹腔鏡は低侵襲性のみならず、その深部到達能から腔前壁と膀胱、腔後壁と直腸の間にスペースを作成しメッシュを留置するダブルメッシュ法を可能とし、あらゆる骨盤臓器脱に対応できる術式を生み出しました。日本医科大学では2008年にわが国で初めてこのダブルメッシュ法を行い、先進医療の認可を受けることができました。その後本術式は2015年からは保険に収載され、全国に急速に広がっていきました。そして、今ではこれをロボット支援下に行う術式へとさらに進化を続けています。

②深部子宮内膜症病巣除去術

子宮内膜症の深部病巣はダグラス窩深部に位置し、近傍には尿管、直腸、骨盤神経叢、骨盤血管があるため、開腹手術ではこれらの組織を視認しつつ安全に病巣を摘出することが困難でした。一方腹腔鏡下では系統的術式のもとこれらの重要器官から病巣を単離し、十分なサージカルスペースのもと一括して摘出することが可能となります。日本医科大学では2005年頃から系統的術式の確立に努め、様々な学会、シンポジウムで発表してきました。その成果は海外でも高く評価され、SEUD（モンテリオール）、ASE（台北）など5カ国で招聘講演を行ってきました。このような成果が結実し2021年9月には第61回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会と21st Asia-Pacific Gynecological Endoscopy and Minimally Invasive Therapy (APAGE)を同時開催し、教室員の奮闘のもと成功裏に終えることができました。今後も本格的なロボット支援下手術の導入を見据え、内視鏡手術の発展とともに歩んでいきたいと思えます。

おわりに

本日まで39年間産婦人科学を専門としてまいりましたが、振り返ってみると内視鏡手術という新しい領域の黎明期からの移り変わり、発展に立ち会うことができ、その進歩に少しでも貢献できたことはとても感慨深いものがあります。これまで教育、研究、診療、そして学会活動と幅広く活動できたのも、関係各位のご支援のお陰であり、ここに厚く御礼申し上げます。

主たる研究業績

- | | | | | |
|--|-----------------------------------|------|-----|-------------|
| 1. Production of Antisera to growth hormone-releasing factor: Usefulness in radioimmunoassay and passive immunization | Endocrinol Japan | 1985 | 32 | 907—916 |
| 2. Effect of neonatal administration of monosodium glutamate on plasma growth hormone (GH) response to GH-releasing factor in adult male and female rats | Brain research | 1986 | 372 | 361—365 |
| 3. A radioimmunoassay for human pro-luteinizing hormone-releasing factor [pro-LRF (14-69) OH] | Endocrinol Japan | 1987 | 34 | 133—137 |
| 4. Effect of testosterone on growth hormone secretion in female rats during a continuous infusion of growth hormone releasing factor | Neuroendocrinology | 1988 | 47 | 116—124 |
| 5. Stimulatory effect of thymic factor(s) on steroidogenesis in cultured rat granulose cells | Life Science | 1991 | 51 | 1217—1228 |
| 6. Pregnancy can be established in superovulated adult rats treated with progesterone and an aromatase inhibitor | Life Sciences | 1992 | 52 | 61—71 |
| 7. Acceleration of embryo transport in superovulated adult rats | Life Sciences | 1993 | 53 | 1243—1251 |
| 8. Gossypol inhibits aromatase activity in cultured porcine granulose cells | Theriogenology | 1994 | 41 | 1489—1497 |
| 9. Cord lipid peroxide levels in growth retarded fetuses | Placenta | 1995 | 14 | A14 |
| 10. Video-Assisted Neck Surgery (VANS): Endoscopic resection of a large thyroid nodule extending to the upper mediastinum with the aim of scarless surgery | Thyroidal Clin Exp | 1998 | 10 | 241—244 |
| 11. Video-Assisted Neck Surgery: Endoscopic resection of benign thyroid tumor aiming at scarless surgery on the neck | J Surg Oncol | 1998 | 69 | 178—180 |
| 12. Gasless laparoscopic ovarian cystectomy during pregnancy: Comparison with laparotomy | Am J Obstet Gynecol | 1999 | 180 | 554—557 |
| 13. Video-assisted neck surgery: Endoscopic resection of thyroid tumors with a very minimal neck wound | American College of Surgeons | 1999 | 188 | 697—703 |
| 14. Preventive effect of monoclonal antibodies to ICAM-1 and LFA-1 on murine spontaneous fetal resorption | Am J Reprod Immunol | 2000 | 43 | 180—185 |
| 15. New intra-abdominal fan retractor system for gasless laparoscopic surgery | International J of Gynecol Obstet | 2000 | 70 | 100 |
| 16. Laparoscopy with ultrasonographic guidance of intraamniotic methotrexate injection for ectopic pregnancy | J of Reproductive Medicine | 2000 | 45 | 844—846 |
| 17. Codon-specific translational defect caused by a wobble modification deficiency in mutant tRNA from a human mitochondrial disease | Proc Nati Acad Sci USA | 2004 | 101 | 15070—15075 |
| 18. Gasless laparoscopic surgery using a new Intra-abdominal fan retractor system: An experience of 500 cases | J Nippon Med Sch | 2005 | 72 | 213—216 |
| 19. Can interview prior to laparoscopic simulator training predict a trainee's skills? | J Surg Educ | 2008 | 65 | 335—339 |
| 20. Prophylactic intratubal injection of methotrexate after linear salpingostomy for prevention of persistent ectopic pregnancy | J Obstet Gynecol Res | 2008 | 34 | 885—889 |
| 21. Systemic endotoxin induces gene expression of inducible nitric oxide synthase in fetal rat brain | J Nippon Med Sch | 2009 | 76 | 232—239 |
| 22. The relevance of declines in serum chorionic gonadotropin levels to the management of persistent ectopic pregnancy | J Obstet Gynecol Res | 2009 | 35 | 961—966 |
| 23. Proteomic analyses of recombinant human follicle-stimulating hormone and urinary-derived gonadotropin preparations | J Reprod Med | 2009 | 54 | 459—466 |
| 24. Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis | Med Sci Monit | 2009 | 15 | CR1—4 |
| 25. Microscope-assisted reduction clitoroplasty used to treat two patients with clitoromegaly | J Nippon Med Sch | 2010 | 77 | 35—39 |
| 26. Recovery from Peripartum Cardiomyopathy in a Japanese Woman after Administration of Bromocriptine as a New Treatment Option. 2010 | J Nippon Med Sch | 2010 | 77 | 226—230 |
| 27. A new evaluation score that uses salpingoscopy to reflect fallopian tube function in infertile women | Fertil Steril | 2010 | 94 | 2753—2757 |

- | | | | | |
|--|--|------|-----|----------------------|
| 28. Conservative management of hyperreactio luteinalis: a case report | J Nihon Med Sch | 2011 | 78 | 241—245 |
| 29. Evaluation of laparoendoscopic single-site gynecologic surgery with a multitrocar access system | J Nihon Med Sch | 2011 | 78 | 235—240 |
| 30. A case report of complete chorioamniotic membrane separation | J Nihon Med Sch | 2011 | 78 | 120—125 |
| 31. Novel hybrid mesh surgery combines sacrocolpopexy with transvaginal mesh placement for pelvic organ prolapse | J Nihon Med Sch | 2011 | 78 | 379—383 |
| 32. Rapid and transient upregulation of CCL11 (eotaxin-1) in mouse ovary during terminal stages of follicular development | Am J Reprod Immunol | 2012 | 67 | 358—368 |
| 33. Mimic Mini-laparoscopic Surgery is a Simple and Secure Approach Using Direct Placement of 3-mm Trocars without Noticeable Scar | J Nippon Med Sch | 2013 | 80 | 78—82 |
| 34. Novel hybrid laparoscopic sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse with a severe paravaginal defect | J Obstet Gynaecol Res | 2013 | 39 | 603—607 |
| 35. A nonsynonymous variant of IL1A is associated with endometriosis in Japanese population | J Hum Genet | 2013 | 58 | 517—520 |
| 36. Estrogens downregulate urocortin 2 expression in rat uterus | J Endocrinol | 2013 | 219 | 269—278 |
| 37. Changing our view of minimally invasive gynecologic surgery: a review of laparoendoscopic single-site surgery and a report on new approaches | Asian J Endosc Surg | 2013 | 6 | 151—157 |
| 38. Role of salpingoscopy in assessing the inner fallopian tubes of infertility patients with ovarian endometriomas | J Obstet Gynaecol Res | 2013 | 39 | 979—984 |
| 39. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention | J Obstet Gynaecol Res | 2014 | 40 | 230—236 |
| 40. Advanced scheduling for zygote intrafallopian transfer is possible via the use of a hormone replacement cycle for patients who have experienced repeated implantation failures | Arch Gynecol Obstet | 2014 | 290 | 1031—1035 |
| 41. Gonadotropin regulation and role of ovarian osteopontin in the periovulatory period | J Endocrinology | 2015 | 224 | 49—59 |
| 42. An easy and safe approach to the minimally invasive laparoscopic treatment of dermoid cysts: The mimic laparoscopic surgery with bathtub method | J Minim Invasive Gynecol | 2015 | 22 | S214 |
| 43. Allelic Imbalance in Regulation of ANRIL through Chromatin Interaction at 9p21 Endometriosis Risk Locus | PLoS Genet | 2016 | 12 | e1005893 |
| 44. Low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for successful long-term management of adenomyosis associated with cerebral venous and sinus thrombosis from low-dose oral contraceptive use | Clin Exp Obstet Gynecol | 2017 | 44 | 143—145 |
| 45. Laparoscopic posterior colporrhaphy using a unidirectional barbed suture for risk hedging laparoscopic sacrocolpopexy | Gynecol Minim Invasive Ther | 2017 | 6 | 96—97 |
| 46. The 12th national survey (2012-2013) by the Japan Society for Endoscopic Surgery | Asian Journal of Endoscopic Surgery | 2017 | 10 | 345—353 |
| 47. Retrospective cohort study of the risk factors for secondary infertility following hysteroscopic metroplasty of the uterine septum in women with recurrent pregnancy loss | Reproductive Medicine and Biology | 2017 | 17 | 77—81 |
| 48. Efficacy of Hormonal Therapies for Decreasing Uterine Volume in Patients with Adenomyosis | Gynecol Minim Invasive Ther | 2018 | 7 | 119—123 |
| 49. Laparoscopic versus abdominal sacrocolpopexy for treatment of multi-compartmental pelvic organ prolapse: A systematic review | Asian Journal of Endoscopic Surgery | 2018 | 11 | 15—22 |
| 50. Is hysteroscopic metroplasty using the incision method for septate uterus a risk factor for adverse obstetric outcomes? | The journal of obstetrics and gynaecology research | 2019 | 45 | 634—639 |
| 51. Annual report of Reproductive Endocrinology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2019 | J Obstet Gynaecol Res | 2019 | 45 | 1975—1979 |
| 52. Endoscopic surgery in Japan: The 13th national survey (2014-2015) by the Japan Society for Endoscopic Surgery | Asian J Endosc Surg | 2019 | 12 | 7—18 |
| 53. Recurrence of uterine adenomyosis after administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and the efficacy of dienogest | Gynecol Endocrinol | 2019 | 10 | doi: 101080/01443615 |

- | | | | | |
|--|-------------------------------------|------|-----|--------------|
| 54. Guidelines for office gynecology in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2017 edition | J Obstet Gynaecol Res | 2019 | 45 | 766—786 |
| 55. Accuracy and clinical value of an adhesion scoring system: A preoperative diagnostic method using transvaginal ultrasonography for endometriotic adhesion | J Obstet Gynaecol Res | 2020 | 02 | doi: 10.1111 |
| 56. Infertility treatment hinders the careers of working women in Japan | J Obstet Gynaecol Res | 2020 | 46 | 1940—1950 |
| 57. Case of ovarian steroid cell tumor diagnosed after presenting acute heart failure | J Obstet Gynaecol Res | 2020 | 46 | 1211—1215 |
| 58. Current status of endoscopic surgery in Japan: The 14th National Survey of Endoscopic Surgery by the Japan: The 14th National Survey of Endoscopic Surgery by the Japan Society for Endoscopic Surgery | Asian Journal of Endoscopic Surgery | 2020 | 13 | 7—18 |
| 59. Inflammation related to high-mobility group box-1 in endometrial ovarian cyst | Journal of Reproductive Immunology | 2021 | 145 | 103292 |
| 60. Outcome of modified laparoscopic sacrocolpopexy and its effect on voiding dysfunction | J Nippon Med Sch | 2021 | 14 | |

— 一定年退職教授記念講演会要旨 —



弦間 昭彦 大学院教授

略 歴

1983年 3月	日本医科大学医学部卒業	2004年 4月	附属病院 輸液療法室 室長代理
1984年 4月	慈山会医学研究所附属坪井病院内科	2004年 10月	日本医科大学 助教授
1986年 4月	国立がんセンター研究所病理部研修		附属病院 輸液療法室 室長
1989年 9月	日本医科大学大学院医学研究科修了	2007年 4月	日本医科大学 准教授
1989年 10月	日本医科大学大学院医学研究科 研究生	2008年 4月	日本医科大学 主任教授
1991年 1月	日本医科大学 医員・助手		内科学講座（呼吸器 感染 腫瘍部門）
1991年 7月	慈山会医学研究所附属坪井病院 内科 医長		日本医科大学 附属病院 呼吸器内科部長, 化学療法科部長
1992年 1月	日本医科大学 医員・助手	2013年 4月	日本医科大学 医学部長
1993年 4月	附属病院 呼吸器内科 医局長		学校法人日本医科大学 評議員
1995年 5月	National Cancer Institute, National Institute of Health Laboratory of Human Carcinogenesis	2015年 10月	日本医科大学 学長
1998年 4月	日本医科大学 講師		学校法人日本医科大学 理事
		2017年 1月	学校法人日本医科大学 常務理事
		2022年 3月	日本医科大学定年退職

主な研究領域

肺癌薬物治療における分子情報の応用, 抗悪性腫瘍薬
の薬剤性肺障害

主な所属学会, 役職等

日本肺癌学会 (理事長)	日本メディカル AI 学会
日本呼吸器学会 (常任理事)	日本感染症学会
日本癌治療学会 (理事)	日本化学療法学会
日本内科学会 (評議員)	日本結核学会
日本癌学会 (評議員)	American Society of Clinical Oncology,
日本呼吸器内視鏡学会 (理事)	American Association for Cancer Research,
日本臨床腫瘍学会 (協議員)	The Internal Association for the Study of Lung
日本医史学会	Cancer,
日本医学教育学会	European Society of Medical Oncology

主催学会

第 58 回 日本癌治療学会学術集会	ロテオゲノミクス学会)
第 121 回 日本医史学会総会	第 580 回 日本内科学会関東地方会
第 61 回 日本呼吸器学会学術講演会	第 606 回 日本内科学会関東地方会
第 56 回 日本肺癌学会学術集会	第 204 回 日本呼吸器学会関東地方会
第 41 回 日本呼吸器内視鏡学会学術集会	第 159 回 日本肺癌学会関東支部会
第 10 回 日本臨床プロテオーム研究会 (現日本臨床プ	

主な社会的活動等

国保中央会特別審査会 (会長)	日本医師会勤務医委員会 (委員)
厚生労働省薬価算定組織 (会長代理)	日医総研 (客員研究員)
厚生労働省費用対効果 (専門委員)	東京都医師会 (理事)
公益財団法人日本高等教育評価機構 (評議員)	東京都医師会生涯教育委員会 (委員)

公的研究助成

文部科学省科学研究費助成事業	7. 基盤研究 (C) 平成 18 年度・平成 19 年度 特発性肺線維症における発癌メカニズムとその制御
1. 一般研究 (C) 平成 6 年度・平成 7 年度 ヒト肺癌高転移株の樹立とその高転移能の機序の解明	8. 基盤研究 (C) 平成 19 年度・平成 20 年度 肺癌における化学療法感受性関連蛋白の単離とイメージングによる感受性予測法の開発
2. 基盤研究 (B) 平成 10 年度・平成 11 年度 肺癌抑制遺伝子候補の全 cDNA 配列, ゲノム構造の決定と変異のスクリーニング	9. 基盤研究 (C) 平成 21 年度～平成 23 年度 シグナル情報解析を用いた肺癌分子標的治療感受性予測法の開発とイメージング
3. 基盤研究 (C) 平成 11 年度・平成 12 年度 樹立したヒト肺癌高転移株による高転移能の機序の解明	10. 基盤研究 (C) 平成 25 年度～平成 27 年度 ドライバー遺伝子変異依存肺癌に対する finishing blow 治療に関する研究
4. 基盤研究 (C) 平成 13 年度・平成 14 年度 樹立したヒト肺癌高転移株による高転移能の機序の解明と臨床応用可能な分子の選択	11. 基盤研究 (C) 平成 26 年度～平成 29 年度 肺神経内分泌腫瘍の遺伝子変異・融合遺伝子の同定と新規治療標的バイオマーカーの開発
5. 基盤研究 (C) 平成 14 年度・平成 15 年度 特発性肺線維症における発癌メカニズムとその制御	12. 基盤研究 (B) 平成 29 年度～令和元年度 肺がんの成因及び再発に関わるがん幹細胞の発生とがん微小環境での維持機構の解析
6. 基盤研究 (C) 平成 15 年度・平成 16 年度 樹立したヒト肺癌高転移株高転移能の解明と関連分子を用いた診断治療法の開発	

日本私学振興財団関連

1. 私立大学等経常費補助金 特別補助 平成7年度・平成8年度
第3染色体上に存在する癌抑制遺伝子の単離
2. 学術振興資金 平成21年度～23年度
肺癌の成立過程でのp53-グルコース代謝経路の役割の解析「癌化の分子機構の解析と新たな肺癌治療法の開発」
3. 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 平成20年度～平成24年度
低分子RNAをツールとした新規診断・治療法開発研究
4. 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 平成25年度～29年度
Clinical Rebiopsy Bank Projectを基盤とした包括的がん治療開発拠点形成

厚生労働省関連

厚生労働科学研究費補助金

1. 第3次対がん総合戦略研究事業 平成21年度～平成23年度
がん検診に有用な腫瘍マーカーの開発
2. 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 平成21年度～平成23年度
薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに関する遺伝子学的検討などに係る研究
3. がん臨床研究事業 平成22年度～平成25年度
バイオマーカーに基づいた肺癌個別化治療における分子標的治療薬の至適治療法を検証するランダム化第Ⅲ相比較試験
4. 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 平成24年度・平成25年度
薬剤性肺障害に関する包括的研究
5. 創薬基盤推進研究事業 平成25年度・平成26年度
高速シーケンサーを用いた包括的臨床遺伝子検査システムの構築

6. がん対策推進総合研究事業 平成31年度～令和3年度
全国がん登録の利活用に向けた学会研究体制の整備とその試行、臨床データベースに基づく臨床研究の推進、及び国民への研究情報提供の在り方に関する研究

日本医療研究開発機構関連

1. 複数の重篤副作用に関する臨床バイオマーカーの開発及び副作用機序との関連性の解明 平成27年度～令和2年度
薬剤性間質性肺炎・重症薬疹に関するバイオマーカー候補の適格性確認と規制要件案の作成に関する研究 (Study for qualification of biomarker candidates on drug-induced interstitial lung disease and severe cutaneous adverse reactions, and for drafting the related guidance)
2. 次世代がん医療創生研究事業 平成28年度～平成30年度
分子標的薬投与、抗がん剤投与、胸部外科手術、放射線治療が原因で発症する致死性びまん性肺胞障害の原因探求と肺障害予測法、予防法開発
3. 標準的医療情報収集システム開発・利活用研究事業 平成28年度～平成30年度
医療の質向上を目的とした臨床データベースの共通プラットフォームの構築
4. 中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会基盤整備事業 平成29年度
特定臨床研究中央倫理審査委員会における倫理審査のQuality Management System整備に関する研究
Study on implementation of quality management system with central ethical committee review process of registered clinical trial
5. 革新的がん医療実用化研究事業 令和3年度～
難治性呼吸器腫瘍等の全ゲノム配列データおよび臨床情報等の収集と解析に関する研究

記念講演会要旨

肺癌個別化治療と抗悪性腫瘍薬の薬剤性肺障害

弦間 昭彦

呼吸器内科学分野

はじめに

悪性腫瘍は、我が国最大の死亡原因であり、医療政策上重要な課題と言える。近年になり、癌診療は急速に進歩している。分子標的治療薬と免疫治療の登場は中でも大きな進展と評価され、多くの領域で生存期間の延長をもたらしている。それらの効果を最大限に生かすために、個別化治療が基本となるが、もう一つの重要な分子標的治療の側面として副作用の多様性があげられる。薬剤により異なる副作用を熟知し乗り越えることは、その薬剤の効果を最大限に引き出す重要な技術となっている。私自身は、幸運にもそれらの進歩の流れの中に位置することが出来たので、これらの進歩の現在までの歩みを教室の研究を含め概説する。

殺細胞性抗癌剤から分子標的治療薬へ

私は、1983年に前年に国立がんセンターから赴任された仁井谷久暢教授が主宰する臨床病理学教室（現呼吸器内科学分野）に入局した。その後、慈山会医学研究所坪井病院、国立がんセンター研究所病理部、腫瘍遺伝子部、米国内閣研究施設（NCI/NIH）など恵まれた環境での研修を通じて、臨床研修とともに、日本で多くの薬剤開発がされていた時代の臨床治験方法論、遺伝子解析、形態学、画像診断学などを学ぶ機会を得た。

1980年代、多くの殺細胞性抗癌剤が開発され治療成績も向上した。仁井谷教授は、我が国の抗癌剤開発のパイオニア的存在であり、多くの殺細胞性抗癌剤開発において重要な役割を果たされたが、CPT-11、TS-1など、現在でも重要な薬剤である国産薬剤の開発は特に記述しておきたい。我々のグループは、非小細胞肺癌において比較試験を実施し、TS-1とCDDPの併用療法が標準治療の一つと認められた。振り返ると、その頃の治療成績向上はゆっくりとしたものと言わざるを得ないが、2002年のEGFR-TKIであるgefitinibの登場により、肺癌治療は、急速な進歩の流れのなかに入ってしまったと言える。分子標的治療薬は、治療効果継続期間が長く、副作用の状況から高齢者や状態の不良な症例でも投与可能な場合が認められるが、この状況で、同窓の小林国彦埼玉医科大学教授とともに、North East Japan Lung Cancer Groupを発足し、世界に先駆けて多くの仕事が出来たことは仲間と共に恵まれた幸運を感じている。特に、肺癌治療における個別化治療の優位性の証明、高齢者、PS不良例への治療対象の拡大は世界のガイドラインで取り上げられている。その後も、肺癌で最も症例の多い腺癌には、多くのdriver遺伝子変異が認められ多くの薬剤が開発されていった。また、本庶佑先生のノーベル賞受賞の対象となる免疫チェックポイント阻害薬の開発は、一層、肺癌治療成績を向上させている。

治療標的研究

橋渡し研究としては、治療標的の単離や分子に基づくグループ化治療開発を始めていた。癌抑制遺伝子*FHIT*、*PTEN*、*INK family*の遺伝子異常解析や*Smad5*、*IGF2R*、*BUBR1*、*MAD2*など癌遺伝子、抑制遺伝子異常候補のゲノムの構造決定、プロモーターの単離から異常解析などを行うとともに、高転移株や抗悪性腫瘍薬耐性株からの遺伝子ハンティングを行った。また、遺伝子発現や抗悪性腫瘍薬感受性情報を含む肺癌細胞株パネルを作成し、グループ化治療開発を企図する研究を進めた。その後、分子標的薬におけるこれらの情報とパスウェイ解析を連結することで、統計的有意差の大きい因子を選択していた従来の手法から機能的に意味のある因子を単離する方法を開発した。これらの研究から、EGFR-TKI耐性における重要な機序の一つである*PTEN*の不活化や、転移への*Galectin-3*の関与、*FHIT*や*BUBR1*の遺伝子異常などを報告した。

抗悪性腫瘍薬薬剤性肺障害

臨床上、分子標的治療の進歩とともに、影の部分も明らかになってきた。特に、2002年に明らかになった薬剤性

肺障害は日本人に多く認められる傾向があり、我が国では大きな問題として認識されている。

多くの薬剤が用いられる現在の日常医療において、薬剤は、びまん性陰影を呈する肺病変の大きな原因の一つとなっている。頻度の低い有害事象である薬剤性肺障害は十分に分析できないまま、承認、使用されていく状況は避けられず、日本人が予後の悪い Diffuse alveolar damage (DAD) を起こしやすい可能性が指摘されていることも踏まえ、我が国では、他国で類を見ない調査、すなわち、抗悪性腫瘍薬市販後に規模の大きな施設限定の全数調査が行われている。これらの調査や解析を通じ、その障害の正確な頻度、危険因子、病態について、種々の情報が蓄積されている。このような有害事象についてのエビデンスとして、今後も、症例選択が臨床現場に近似し、症例選択バイアスが少ないビッグデータによる解析が一定の役割を果たすものと考えられる。これらの調査の結果、それぞれの薬剤における薬剤性肺障害は、肺障害の病型が同一とは限らず、種々の病態の薬剤性障害が起こりうるが、薬剤により障害の割合は異なっていることが明らかになっている。また、薬剤の中には、特殊な肺障害やその特徴的な頻度の報告がなされている。リスクファクターの情報も得られている。

薬剤性肺障害に関わる因子としては、薬剤、患者個人の体質、個人の体調、臓器の状態などがあげられる。その中で、薬剤の性格が最も重要な因子と言える。EGFR-TKI は、一定頻度で、DAD を起こす。mTOR 阻害薬では、HP のすりガラス陰影を中心としたもの、あるいは浸潤影に関しては、症状がなければ (Grade 1)、そのまま薬剤を投与しても病状が大きく進行しないものが多いことがわかっている。薬剤性肺障害の治療の基本は、まず原因薬剤の投与を中止し、次にステロイドのパルス療法や、プレドニンなどの経口投与を行うことである。免疫抑制薬などの投与も行う場合もある。ただし、このような mTOR 阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬においては、Grade 1 の場合は基本的に投与を継続することが適正使用のガイド、添付文書等で示されている。

一方で、薬剤ではなく、個人の体質に起因した肺障害について、注目される研究が生まれている。萩原らによって行われた「特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に関与する日本人特異的遺伝素因に関する研究」(平成 22~24 年厚生労働科学研究費 難治性疾患等克服研究事業) では、特発性肺線維症急性増悪や EGFR-TKI による重篤な肺障害を起こした患者の末梢血リンパ球からエクソーム解析を行い、薬剤性肺障害の発症との関連、かつ日本人が外国人より肺障害を発症しやすいことの説明を可能とする遺伝子として *MUC4* 遺伝子が特定された。機能解析の結果が待たれる。

個人の状況、臓器の状況等の報告もされている。リスクファクターの研究では、前向き研究として、gefitinib のケースコントロールコホートスタディーが行われた。gefitinib と他の抗がん薬との共通のリスクファクターとして、喫煙歴、既存の肺疾患 (間質性肺炎等)、正常肺の占有率、年齢や全身状態 (PS) などが発症に関係することが報告されている。予後にも、年齢、喫煙、既存の間質性肺炎、正常肺の占有率といった肺の状態に影響することがわかっている。薬剤、個人差、肺の状態という因子が、薬剤性肺障害に相互に影響していると考えられる。

間質性肺炎合併肺癌の治療

癌の存在する既存肺病変に関する多くの遺伝子研究がなされ、既存肺において、すでに癌の原因となる遺伝子異常が一部起こっていることは報告されている。我々は特発性間質性肺炎の *FHIT* 遺伝子の FISH 法による解析を行いその欠失を報告している。その他、*p53* や *Ras* などの変化も起こっているという報告がなされているが、これらの遺伝子変化は喫煙により起こることが知られている。間質性肺炎の上皮は、すでに遺伝子にダメージを受けている状態であると言える。また、患者の体調変化や感染などを契機に間質性肺炎が増悪する場合もあるため、これらの関係因子について、ベースラインだけではなく、観察する必要がある。

厚生労働省のびまん性肺疾患の班会議で、間質性肺炎を合併した肺癌の抗がん薬治療の状況を調査した。肺に同じダメージを受けていたとしても、薬剤によって間質性肺炎の状況は大きく異なる。Gefitinib は、肺に間質性肺炎等がある患者において非常に高い頻度で薬剤性肺障害が起こっていた。一方で、このような既存肺病変を有する症例でも、比較的増悪しにくい薬剤もあり、我々は、非小細胞癌では、CBDCA + PTX 併用療法、小細胞癌では、CBDCA + etoposide 併用療法の治療が間質性肺炎増悪を起こしにくいという結論の前向き研究を報告した。現在、日本呼吸器学会の間質性肺炎合併肺癌に関するステートメントでは、これらが標準的治療とされている。このような状況で、これらの症例の治療として、標的分子に対する治療は望まれるものと言える。我々は、前述の *FHIT* や *Smad4* などの分子の変化や、*CADM1* や *SPC25* などの遺伝子変異を治療標的候補として報告している。

おわりに

医師として、39年、日本医科大学を中心に研究、教育、診療の現場で、歩ませていただきました。多くの先輩方のご指導、多くの方々との出会い、そして、何より、仕事の出来る環境を与えていただきました日本医科大学に感謝申し上げたいと思います。

主たる研究業績

- | | | | | |
|--|--------------------------|------|-----|-------------|
| 1. myc family gene abnormality in lung cancers and its relation to xenotransplantability | Cancer Res | 1988 | 48 | 6025—6028 |
| 2. Bronchoscopic findings of extramural lung cancer invading the subepithelium or submucosa | Lung Cancer | 1995 | 12 | 35—44. |
| 3. Stability of <i>p53</i> tumor suppressor gene mutations during the process of metastasis and during chemotherapy | Lung Cancer | 1996 | 14 | 219—228 |
| 4. Molecular analysis of the cyclin-dependent kinase inhibitor genes <i>p15INK4b/MTS2</i> , <i>p16INK4/MTS1</i> , <i>p18</i> and <i>p19</i> in human cancer cell lines | Int J Cancer | 1996 | 68 | 605—611 |
| 5. <i>FHIT</i> mutations in human primary gastric cancer | Cancer Res | 1997 | 57 | 1435—1437 |
| 6. Mutation analysis of the <i>transforming growth factor-beta type II receptor</i> in human cell lines resistant to growth inhibition by transforming growth factor-beta | Oncogene | 1997 | 15 | 117—122 |
| 7. <i>hSmad5</i> gene, a human <i>hSmad</i> family member: its full length cDNA, genomic structure, promoter region and mutation analysis in human tumors | Oncogene | 1998 | 16 | 951—956 |
| 8. Allelic deletion analysis of the <i>FHIT</i> gene predicts poor survival in non-small cell lung cancer | Cancer Res | 1998 | 58 | 2533—2536 |
| 9. Alteration of the <i>PTEN/MMAC1</i> gene locus in primary lung cancer with distant metastasis | Lung Cancer | 1999 | 25 | 87—93 |
| 10. Mutation analysis of the gene encoding the human <i>mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor 2 receptor (M6P/IGF2R)</i> in human cell lines resistant to growth inhibition by transforming growth factor beta (1) (TGF-beta (1)) | Lung Cancer | 2000 | 30 | 91—98 |
| 11. Increase in the frequency of <i>p16INK4</i> gene inactivation by hypermethylation in lung cancer during the process of metastasis and its relation to the status of <i>p53</i> | Clin Cancer Res | 2000 | 6 | 4307—4313 |
| 12. Genomic structure of the human <i>MAD2</i> gene and mutation analysis in human lung and breast cancers | Lung Cancer | 2001 | 32 | 289—295 |
| 13. Altered expression of several genes in highly metastatic subpopulations of a human pulmonary adenocarcinoma cell line | Eur J Cancer | 2001 | 37 | 1554—1561 |
| 14. Aberrations in <i>the fragile histidine triad (FHIT)</i> gene in idiopathic pulmonary fibrosis | Cancer Res | 2001 | 61 | 8527—8533 |
| 15. The promoter region of the human <i>BUBR1</i> gene and its expression analysis in lung cancer | Lung Cancer | 2002 | 38 | 229—234 |
| 16. Proteomic analysis of intestinal epithelial cells expressing stabilized beta-catenin | Cancer Res | 2003 | 63 | 4641—4647 |
| 17. Reduction of PTEN protein and loss of epidermal growth factor receptor gene mutation in lung cancer with natural resistance to gefitinib (IRESSA) | Br J Cancer | 2005 | 92 | 1711—1719 |
| 18. Proteomic signature corresponding to the response to gefitinib (Iressa, ZD1839), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in lung adenocarcinoma | Clin Cancer Res | 2007 | 13 | 799—805 |
| 19. Use of a cytokine gene expression signature in lung adenocarcinoma and the surrounding tissue as a prognostic classifier | J Natl Cancer Inst | 2007 | 99 | 1257—1269 |
| 20. Antitumor activity of histone deacetylase inhibitors in non-small cell lung cancer cells: development of a molecular predictive model | Mol Cancer Ther | 2008 | 7 | 1923—1930 |
| 21. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy | J Clin Oncol | 2009 | 27 | 1394—1400 |
| 22. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers | Proc Natl Acad Sci U S A | 2009 | 106 | 12085—12090 |
| 23. Frequency of and variables associated with the <i>EGFR</i> mutation and its subtypes | Int J Cancer | 2010 | 126 | 651—655 |
| 24. Histone deacetylase inhibitor enhances sensitivity of non-small-cell lung cancer cells to 5-FU/S-1 via down-regulation of thymidylate synthase expression and up-regulation of p21 (<i>waf1/cip1</i>) expression | Cancer Sci | 2010 | 101 | 1424—1430 |

- | | | | | |
|--|--------------------|------|-----|-----------|
| 25. Hypercytokinemia with 2009 pandemic H1N1 (pH1N1) influenza successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion | Intensive Care Med | 2010 | 36 | 906—907 |
| 26. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated <i>EGFR</i> | N Engl J Med | 2010 | 362 | 2380—2388 |
| 27. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias | Lung Cancer | 2011 | 71 | 70—74 |
| 28. The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias | Thorac Oncol | 2011 | 6 | 801—807. |
| 29. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations | J Thorac Oncol | 2011 | 6 | 1413—1417 |
| 30. Enzastaurin has anti-tumour effects in lung cancers with overexpressed JAK pathway molecules | Br J Cancer | 2012 | 106 | 867—875 |
| 31. A prospective PCR-based screening for the <i>EML4-ALK</i> oncogene in non-small cell lung cancer | Clin Cancer Res | 2012 | 18 | 5682—5689 |
| 32. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study | J Thorac Oncol | 2012 | 7 | 1417—1422 |
| 33. Diagnostic and prognostic significance of the alternatively spliced <i>ACTN4</i> variant in high-grade neuroendocrine pulmonary tumours | Ann Oncol | 2013 | 24 | 84—90 |
| 34. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive <i>EGFR</i> gene mutations (NEJ002) | Ann Oncol | 2013 | 24 | 54—59 |
| 35. Distinct outcome of stage I lung adenocarcinoma with <i>ACTN4</i> cell motility gene amplification | Ann Oncol | 2013 | 24 | 2594—2600 |
| 36. MiR-134/487b/655 cluster regulates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition and drug resistance to gefitinib by targeting <i>MAGI2</i> in lung adenocarcinoma cells | Mol Cancer Ther | 2014 | 13 | 444—453 |
| 37. Bortezomib therapy-related lung disease in Japanese patients with multiple myeloma: incidence, mortality and clinical characterization | Cancer Sci | 2014 | 105 | 195—201 |
| 38. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon <i>EGFR</i> mutations G719X and L861Q | J Thorac Oncol | 2014 | 9 | 189—194 |
| 39. Clinical features, anti-cancer treatments and outcomes of lung cancer patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema | Lung Cancer | 2014 | 85 | 258—263 |
| 40. A phase II study of erlotinib monotherapy in pre-treated non-small cell lung cancer without <i>EGFR</i> gene mutation who have never/light smoking history: re-evaluation of <i>EGFR</i> gene status (NEJ006/TCOG0903) | Lung Cancer | 2014 | 86 | 195—200 |
| 41. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer | Cancer Sci | 2014 | 105 | 1584—1590 |
| 42. β -Catenin-dependent transcription is central to Bmp-mediated formation of venous vessels | Development | 2015 | 142 | 497—509 |
| 43. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive <i>EGFR</i> mutations: NEJ005/TCOG0902 | Ann Oncol | 2015 | 26 | 888—894 |
| 44. A randomized phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: TCOG0701 CATS trial | Ann Oncol | 2015 | 26 | 1401—1408 |
| 45. Hippo pathway gene mutations in malignant mesothelioma: revealed by RNA and targeted exon sequencing | J Thorac Oncol | 2015 | 10 | 844—851 |
| 46. Inhibition of ABCB1 Overcomes Cancer Stem Cell-like Properties and Acquired Resistance to MET Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer | Mol Cancer Ther | 2015 | 14 | 2433—2440 |
| 47. A Two-Gene Prognostic Classifier for Early-Stage Lung Squamous Cell Carcinoma in Multiple Large-Scale and Geographically Diverse Cohorts | J Thorac Oncol | 2017 | 12 | 65—76 |

- | | | | | |
|---|---------------------|------|-----|-----------|
| 48. Interstitial Lung Disease Onset and Its Risk Factors in Japanese Patients With ALK-Positive NSCLC After Treatment With Crizotinib | J Thorac Oncol | 2019 | 14 | 672—682 |
| 49. Intralymphatic histiocytosis in a patient with lung adenocarcinoma treated with pembrolizumab: a case report | J Immunother Cancer | 2019 | 7 | 59 |
| 50. Safety and effectiveness of alectinib in a real-world surveillance study in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer in Japan | Cancer Sci | 2019 | 110 | 1401—1407 |
| 51. Improvement in the survival of patients with stage IV non-small-cell lung cancer: Experience in a single institutional 1995-2017 | Lung Cancer | 2019 | 131 | 69—77 |
| 52. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial | Lancet Oncol | 2019 | 20 | 625—635 |
| 53. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> : NEJ009 Study | J Clin Oncol | 2020 | 38 | 115—123 |
| 54. Prognostic impact of <i>ACTN4</i> gene copy number alteration in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative invasive breast carcinoma | Br J Cancer | 2020 | 122 | 1811—1817 |
| 55. Addition of ramucirumab enhances docetaxel efficacy in patients who had received anti-PD-1/PD-L1 treatment | Lung Cancer | 2020 | 144 | 71—75 |
| 56. Whole-exome and RNA sequencing of pulmonary carcinoid reveals chromosomal rearrangements associated with recurrence | Lung Cancer | 2020 | 145 | 85—94 |
| 57. Real-World Evaluation of Factors for Interstitial Lung Disease Incidence and Radiologic Characteristics in Patients With <i>EGFR T790M</i> -positive NSCLC Treated With Osimertinib in Japan | J Thorac Oncol | 2020 | 15 | 1893—1906 |
| 58. Pharmacological blockage of transforming growth factor- β signalling by a Traf2-and Nck-interacting kinase inhibitor, NCB-0846 | Br J Cancer | 2021 | 124 | 228—236 |
| 59. Real-world safety of nivolumab in patients with non-small-cell lung cancer in Japan: Postmarketing surveillance. | Cancer Sci | 2021 | 112 | 4692—4701 |
| 60. Efficacy and safety of carboplatin with nab-paclitaxel versus docetaxel in older patients with squamous non-small-cell lung cancer (CAPITAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. THE LANCET | Healthy Longevity | 2021 | 2 | E791—800 |

— 一定年退職教授記念講演会要旨 —



杉原 仁 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|-----------|-----------------------|----------|--|
| 1983年 3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 2010年 7月 | 日本医科大学付属病院
内分泌代謝内科医長 |
| 7月 | 日本医科大学第三内科学教室入局 | 2014年 4月 | 日本医科大学大学院医学研究科
内分泌糖尿病代謝内科学分野
大学院教授 |
| 1986年 7月 | 日本医科大学 医員・助手 | | 日本医科大学付属病院
糖尿病・内分泌代謝内科 部長 |
| 1987年 4月 | 東京都多摩老人医療センターに派遣 | 2018年 6月 | 日本医科大学 教務部長 |
| 1988年 7月 | 日本医科大学付属病院第三内科勤務 | 2019年 1月 | 日本医科大学 学生部長 |
| 1990年 2月 | 学位を授与される 医学博士 | 2022年 3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1997年 2月 | 日本医科大学付属病院
第三内科医局長 | | |
| 1997年 10月 | 日本医科大学 講師 | | |
| 1999年 10月 | 日本医科大学 助教授 | | |
| 2007年 4月 | 日本医科大学 准教授に変更 | | |

主な研究領域

内分泌代謝学, 間脳下垂体疾患, 神経内分泌学

主な所属学会, 役職

日本内科学会 (評議員)	日本医科大学医学会 理事
日本内分泌学会 (評議員)	日本間脳下垂体腫瘍学会
日本内分泌学会 関東甲信越支部 (監事)	日本甲状腺学会
日本糖尿病学会 (評議員)	米国内分泌学会
日本動脈硬化学会 (評議員)	
日本神経内分泌学会 (評議員, 理事 2010年~2012年)	

主な社会的活動

東京都区中央部糖尿病医療連携検討会委員
(2013年~2016年)

受賞

第3回 Novo Nordisk Growth 賞 (1998年)

研究助成

文部科学省科学研究費助成事業

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 奨励研究 (A) 1986年度
脈動的成長ホルモンにおけるソマトスタチンの役割 2. 奨励研究 (A) 1988年度
ソマトスタチンによる反跳性成長ホルモン分泌反応の性質 3. 奨励研究 (A) 1989年度
ソマトスタチンの成長ホルモンと甲状腺ホルモン分泌における意義 4. 奨励研究 (A) 1990年度
成長ホルモン分泌促進因子の遺伝子発現に対する神経ペプチドの効果 | <ol style="list-style-type: none"> 5. 奨励研究 (A) 1991年度
ソマトスタチンは成長ホルモン分泌促進因子の分泌を調節するか 6. 奨励研究 (A) 1992年度
成長ホルモン分泌促進因子遺伝子転写率に対するペプチドの効果 7. 奨励研究 (A) 1993年度
成長ホルモン分泌促進因子遺伝子発現に対するソマトスタチンの効果 8. 基盤研究 (C) 1998年度・1999年度
成長ホルモン分泌促進ペプチドの作用機序と受容体の発現調節 9. 基盤研究 (C) 2015年度~2017年度
メタボリックシンドローム発症と摂食行動: 新規モデル動物を用いた解析 |
|--|--|

喫煙科学研究財団助成研究 2014年度~2018年度

1. ニコチン投与母ラットあるいは父ラットからの出生仔における成長後の耐糖能異常の検討

記念講演会要旨

基礎研究から臨床内分泌代謝学へ

杉原 仁

内分泌糖尿病代謝内科学分野

はじめに

日本医科大学を卒業後、旧第三内科学教室に入局し、研修医時代は教室が担当する3分野の血液、消化器、内分泌代謝疾患の患者を主に受け持ち、研修医終了後、内分泌グループを選択しました。内分泌グループを率いていた若林助教授はアメリカで基礎研究、臨床医学を学ばれ、帰国後、東京女子医科大学を経て1980年に日本医科大学に赴任されました。先生のもとで当時、分離、同定された視床下部ホルモン、下垂体ホルモンの分泌調節、特にラットの成長ホルモン（growth hormone；GH）の分泌調節についての実験が研究の始まりでした。

GHの分泌調節について

雄ラットのGH分泌は3時間周期の拍動性分泌を示します。GH分泌は視床下部ホルモンのGH分泌促進ホルモン（GHRH）と抑制性のソマトスタチン（SS）により互恵的に調節されていますが、この調節機序を解明するためにラットの頸静脈にカニューレを挿入して20分毎の採血を6時間続け、血清GHをラジオイムノアッセイで測定したのが最初の実験でした。このGH分泌リズムはSSが主となり、GHRHを調節することにより拍動性分泌が形成されることを様々な手法で証明できました。また、雌ラットでは拍動性分泌の周期は短く、振幅は小さく、その原因として性ホルモン、テストステロンに起因することを明らかにできました。ホルモンの分泌調節を考える上で、重要なフィードバック機構について研究を進めたところ、GHの投与により視床下部のSS神経細胞とニューロペプチドY（NPY）神経細胞にフィードバックすることを明らかにできました。NPYには摂食促進作用があることは分かっていたのですが、ラットを絶食にするとGH分泌は抑制され、視床下部のNPYの発現は亢進します。絶食にしたラットに再摂食させたり、脳室内に抗NPY抗体を投与して中和したりすると、GH分泌が亢進することから、エネルギー摂取とGH分泌調節には関連があり、NPYは重要な役割を担うことが分かりました。

GH releasing peptide（GHRP）の基礎研究について

1980年代にメチオニン-エンケファリンを基にしてGH分泌促進作用を増強するペプチドの合成が繰り返された結果、強力なGH分泌促進作用を持つペプチドが合成され、GHRPとして発表されました。その後、人工的に合成されたペプチドにも関わらず、1996年にGHRPの受容体（GH secretagogue receptor；GHS-R）が下垂体からクローニングされ、脳内、体内に広く分布することが分かり、1999年には日本人によりGHS-Rの内因性リガンドであるグレリンが胃から単離、同定され、「Nature」に発表されました。このような過程においてわれわれはGHRP、グレリンの生理作用についてラットを用いて研究を続けたところ、GHRPは直接下垂体に作用してGH分泌を促進し、同時に視床下部のGHRHの分泌を促進し、抑制性のSSに拮抗する作用を持つ強力なGH分泌促進効果を持つことを見出し、さらに脳室内投与によるGH分泌を観察している際に、摂食量が増加することを初めて見出しました。ラットの脳室内にグレリンを持続的に投与すると、視床下部の摂食促進作用のあるNPYの発現が亢進しましたが、GHRH発現の有意な増加は認めませんでした。この現象について生理学教室との共同研究で、視床下部培養細胞を用いた観察でも*in vivo*と同様で、GHRPによりGHRHの発現に変化はありませんでしたが、NPYを抗体で中和するとGHRPによるGHRHの発現亢進を認めたことから、GHRPはNPY、GHRHに促進性に作用し、同時にNPYはGHRHに抑制性に作用していることを明らかにできました。これは前述したGHの分泌調節でGHがNPYにフィードバックしてGHRHに抑制性に作用していることで説明できました。グレリンの分泌調節については、ラットの胃の灌流実験によりレプチン、インスリンは胃のグレリン分泌を抑制することから、グレリンは末梢の代謝状態を感知し、中枢に作用する重要な役割を担うことが考えられました。

GHRP の臨床応用について

GHRP には強力な GH 分泌促進作用があることから GH 分泌負荷試験としての有用性について国内で臨床試験が計画され、われわれも参加しました。インスリン低血糖試験 (ITT) は GH, ACTH, コルチゾールの分泌刺激試験の gold standard とされていますが、低血糖を誘発し、高齢者、心疾患、痙攣の既往がある患者には禁忌となっています。GHRP 試験と ITT による GH 分泌促進効果についての比較試験では GHRP は ITT の数倍の GH 分泌促進効果があり、その頂値は ITT と相関することから GH 分泌負荷試験として認可され、現在 GHRP 試験として臨床の場で使用されています。

In vivo の観察では GHRP には ACTH 分泌促進効果があることがわかっていたので、われわれは GHRP と ITT のコルチゾール分泌促進効果を比較する臨床試験を計画しました。GHRP によるコルチゾールの分泌は ITT に匹敵する促進効果があり、Corticotropin-releasing hormone (CRH) によるコルチゾール分泌より強い相関があり、ITT の代用として使用出来る可能性を示しました。副腎不全の診断には GHRP 試験は認可されていませんが、現在では多くの内分泌医が GHRP 試験で GH と同時にコルチゾールの分泌反応を観察しており、臨床に貢献できたのではないかと満足しています。この作用機序について生理学教室との共同研究で、視床下部培養細胞を用いた観察では GHRP は ACTH 分泌に関係する CRH の発現には有意な影響を与えませんでした。バゾプレシンの発現を促進し、この促進作用は NPY を中和すると消失することから GHRP は主に視床下部 NPY を介して、バゾプレシンの亢進、ACTH、コルチゾール分泌を促進する機序が考えられました。

低血糖症においては、副腎不全、インスリン産生腫瘍の鑑別が重要です。GHRP 試験でコルチゾールの反応を観察し、同時にインスリンを測定したところ、インスリン産生腫瘍では GHRP によりインスリンが増加することに基づき、臨床試験を計画しました。正常人では GHRP によるインスリンの分泌反応は認めませんが、インスリン産生腫瘍の患者では GHRP によりインスリンの増加反応を認め、腫瘍摘出後、この反応は消失しました。手術で得られた腫瘍組織に GHS-R の発現を認め、ラットインスリノーマ細胞株である INS-1 細胞を用いた in vitro の観察では、GHRP によりインスリン分泌が増加することから GHRP 試験はインスリン産生腫瘍の診断、治癒判定に有用である可能性を発表しました。

GHRP は様々な生理作用を持ち、臨床応用が可能なことを明らかにできました。

Oikawa-Nagao (ON) マウスについて

糖尿病、脂質異常症、高血圧、肥満症といった生活習慣病は、しばしば一個人に合併して発症し、内臓脂肪蓄積に起因するメタボリックシンドローム (MetS) と呼ばれる複合的な病態を形成することが 2000 年代から提唱されてきました。当時から及川名誉教授は高脂肪食投与後の耐糖能を指標に選抜交配を繰り返し、濃縮された遺伝的要因を背景に高脂肪食誘発性の耐糖能異常 (糖尿病) を示す「Prone 系」と耐糖能異常を示さない「Resistant 系」の 2 系統のマウスを確立しました (ON マウス)。教室ではこの ON マウスの形質について長年にわたり解析を行ってきました。Prone 系マウスは離乳直後から既に高脂肪食を過食する傾向にあり、肥満とそれに伴うインスリン抵抗性を獲得した結果、将来的に MetS の諸症状を呈することを見出しました。この過食の原因は血中レプチン濃度の低下によるものであることがわかり、レプチンの補充によって過食・体重増加が抑制されることを示すと共に、両系統間での血中レプチン濃度の差異は、レプチン遺伝子プロモーターの DNA methylation の差に由来することを解明しました。また、Prone 系マウスは Resistant 系と比較してインスリン分泌能が低下していることも見出しました。その原因を解析した結果、Prone 系マウスの膵β細胞ではスカベンジャー受容体である CD36 の高発現を認め、これがインスリン分泌に抑制的に作用していることを明らかにしました。スウェーデンのルンド大学との共同研究において、肥満 2 型糖尿病患者由来のヒト膵島においても CD36 が高発現していることがわかりました。今後、臨床の場において、肥満に先行する低レプチン血症や、膵β細胞での CD36 高発現といった現象が、Mets 治療のターゲットの一つになる可能性を示す研究成果だと考えています。

おわりに

私の研究歴において、GH の分泌調節から始まり、GH のフィードバックのターゲットであり、摂食に関係する NPY を中心に、促進的に作用する GHRP、グレリン、抑制的に作用するレプチンが関係する基礎研究、臨床研究に関わり、問題を解決できたのが実感です。故若林教授は「made in 日本医科大学」の研究にこだわり、教室、日本

医科大学で多くの業績が生まれてきことはよかったです。「GHRP」は既に臨床現場で用いられており、2021年にはグレリン様作用薬として「アナモレリン」が、がん悪液質の患者さんにおける体重および筋肉量の増加並びに食欲の増加作用を有するとして認可され、発売されました。基礎研究の結果が臨床医学に役立っていることが実感でき、非常にうれしく思っています。これらの研究は内分泌代謝グループOB、OGの先生、現在の教室の先生、生理学（生体統御科学）教室の先生らの成果であり、感謝を申し上げますと共に、及川名誉教授、芝崎名誉教授、南名誉教授、江本前教授の研究指導に対して、この場を借りて御礼申し上げます。

主たる研究業績

- | | | | | |
|---|---------------------|------|-----|-----------|
| 1. Effect of α -methyl-p-tyrosine and an antiserum to rat growth hormone (GH)-releasing factor (GRF) on plasma GH secretory profile during a continuous infusion of human GRF in rats | Brain Res | 1988 | 475 | 128—133 |
| 2. Post-somatostatin rebound secretion of growth hormone is dependent on growth hormone-releasing factor in unrestrained female rats | J Endocrinol | 1989 | 122 | 583—591 |
| 3. Systemic administration of recombinant human growth hormone induces expression of the c-fos gene in the hypothalamic arcuate and periventricular nuclei in hypophysectomized rats | Endocrinology | 1992 | 131 | 247—253 |
| 4. Expression of growth hormone (GH)-releasing factor gene in GH-producing pituitary adenoma | J Clin Endocr Metab | 1992 | 74 | 357—361 |
| 5. Somatostatin reduces transcription of the growth hormone gene in rats | Endocrinology | 1993 | 132 | 1225—1229 |
| 6. Effect of parenteral administration of selected nutrients and central injection of γ -globulin from antiserum to neuropeptide Y on growth hormone secretory pattern in food-deprived rats | Neuroendocrinology | 1993 | 57 | 678—686 |
| 7. Effect of d-Ala-d- β Nal-Ala-Trp-d-Phe-Lys-NH ₂ (KP-102) on GH secretion in urethan-anesthetized rats | Regul Peptides | 1994 | 53 | 195—201 |
| 8. Restoration of growth hormone secretion in prolonged food-deprived rats depends on the level of nutritional intake and dietary protein | Neuroendocrinology | 1994 | 59 | 380—386 |
| 9. Growth hormone induces expression of the c-fos gene on hypothalamic neuropeptide-Y and somatostatin neurons in hypophysectomized rats | Endocrinology | 1994 | 135 | 2765—2771 |
| 10. Increased pituitary growth hormone-releasing factor (GRF) receptor messenger ribonucleic acid expression in food-deprived rats | Brain Res | 1996 | 742 | 355—358 |
| 11. The growth hormone-releasing peptide KP-102 induces c-fos expression in the arcuate nucleus | Mol Brain Res | 1996 | 39 | 153—159 |
| 12. ACTH independent Cushing's syndrome occurring in siblings | Clin Endocrinol | 1996 | 44 | 483—488 |
| 13. Growth hormone receptor gene is expressed in neuropeptide Y neurons in hypothalamic arcuate nucleus of rats | Endocrinology | 1996 | 137 | 2109—2112 |
| 14. Intracerebroventricular administration of the growth hormone-releasing peptide KP-102 increases food intake in free-feeding rats | Endocrinology | 1996 | 137 | 5155—5158 |
| 15. Clinical case seminar: Reduced growth hormone receptor messenger ribonucleic acid in an aged man with chronic malnutrition and growth hormone resistance | J Clin Endocr Metab | 1999 | 84 | 2320—2323 |
| 16. Effect of insulin-like growth factor-I on growth hormone-releasing factor receptor expression in primary rat anterior pituitary cell culture | Neurosci Lett | 1999 | 276 | 87—90 |
| 17. Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression | Endocrinology | 2000 | 141 | 4797—4800 |
| 18. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and agouti-related protein mRNA Levels and body weight in rats | Diabetes | 2001 | 50 | 2438—2443 |
| 19. Role of ghrelin in streptozotocin-induced diabetic hyperphagia | Endocrinology | 2002 | 143 | 4934—4937 |
| 20. Ghrelin stimulates GH but not food intake in arcuate nucleus ablated rats | Endocrinology | 2002 | 143 | 3268—3275 |
| 21. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity | J Clin Invest | 2002 | 109 | 1429—1436 |
| 22. Hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway activated by a reduction in circulating leptin, but not by an increase in circulating ghrelin, contributes to hyperphagia associated with triiodothyronine-induced thyrotoxicosis | Neuroendocrinology | 2003 | 78 | 321—330 |
| 23. The role of pituitary ghrelin in Growth Hormone (GH) secretion: GH-releasing hormone-dependent regulation of pituitary ghrelin gene expression and peptide content | Endocrinology | 2004 | 145 | 3731—3738 |
| 24. Effects of insulin, leptin, and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach | Regul Peptides | 2004 | 119 | 77—81 |

- | | | | | |
|---|--------------------------|------|-----|-----------|
| 25. Growth hormone-releasing hormone (GHRH) neurons in the arcuate nucleus (Arc) of the hypothalamus are decreased in transgenic rats whose expression of ghrelin receptor is attenuated: Evidence that ghrelin receptor is involved in the up-regulation of GHRH expression in the Arc | Endocrinology | 2006 | 147 | 4093—4103 |
| 26. Association of serum apolipoprotein B48 level with the presence of carotid plaque in type 2 diabetes mellitus | Diabetes Res Clinical Pr | 2008 | 81 | 338—344 |
| 27. Comparison of pituitary-adrenal responsiveness between insulin tolerance test and growth hormone-releasing peptide-2 test: A pilot study | Peptides | 2010 | 31 | 657—661 |
| 28. The effects of ghrelin/GHSs on AVP mRNA expression and release in cultured hypothalamic cells in rats | Peptides | 2011 | 32 | 1281—1288 |
| 29. Identical germline mutations in the TMEM127 gene in two unrelated Japanese patients with bilateral pheochromocytoma | Clin Endocrinol | 2012 | 77 | 707—714 |
| 30. Selective breeding of mice for different susceptibilities to high fat diet-induced glucose intolerance: Development of two novel mouse lines, Selectively bred Diet-induced Glucose intolerance-Prone and-Resistant | J Diabetes Invest | 2012 | 3 | 245—251 |
| 31. Effect of impaired glucose tolerance on atherosclerotic lesion formation: An evaluation in selectively bred mice with different susceptibilities to glucose intolerance | Atherosclerosis | 2013 | 231 | 421—426 |
| 32. Characterization of pancreatic islets in two selectively bred mouse lines with different susceptibilities to high-fat diet-induced glucose intolerance | PLoS ONE | 2014 | 9 | e84725 |
| 33. Evaluation of right adrenal vein cannulation by computed tomography angiography in 140 consecutive patients undergoing adrenal venous sampling | Eur J Endocrinol | 2014 | 170 | 601—608 |
| 34. Usefulness of the growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) test for diagnosing insulinoma | ICE/ENDO 2014 | 2014 | | SAT0311 |
| 35. Comparison of three α -glucosidase inhibitors for glycemic control and bodyweight reduction in Japanese patients with obese type 2 diabetes | J Diabetes Invest | 2014 | 5 | 206—212 |
| 36. Repetitive glucose spikes accelerate atherosclerotic lesion formation in C57BL/6 mice | PLoS ONE | 2015 | 10 | e0136840 |
| 37. Transgenerational changes of metabolic phenotypes in two selectively bred mouse colonies for different susceptibilities to diet-induced glucose intolerance | Endocri J | 2015 | 62 | 371—378 |
| 38. Preventive effect of ipragliflozin on nocturnal hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin therapy: An open-label, single-center, parallel, randomized control study | J Diabetes Invest | 2017 | 8 | 341—345 |
| 39. Frequency of achilles tendon xanthoma in patients with acute coronary syndrome | J Atheroscler Thromb | 2017 | 24 | 949—953 |
| 40. Levels of glucose-regulatory hormones in patients with non-islet cell tumor hypoglycemia: Including a review of the literature | Endocri J | 2017 | 64 | 719—726 |
| 41. Postprandial increase in energy expenditure correlates with body weight reduction in patients with type 2 diabetes receiving diet therapy | J Atheroscler Thromb | 2017 | 24 | 422—429 |
| 42. Effect of glycemic control on chylomicron metabolism and correlation between postprandial metabolism of plasma glucose and chylomicron in patients with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin therapy with or without vildagliptin | J Atheroscler Thromb | 2017 | 24 | 157—168 |
| 43. ACTH stimulation test and computed tomography are useful for differentiating the subtype of primary aldosteronism | Endocri J | 2017 | 64 | 65—73 |
| 44. Severity and multiplicity of microvascular complications are associated with QT interval prolongation in patients with type 2 diabetes | J Diabetes Invest | 2018 | 9 | 946—951 |
| 45. Basal-bolus insulin therapy with Gla-300 During hospitalization reduces nocturnal hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled Study | Diabetes Therapy | 2018 | 9 | 1049—1059 |
| 46. Painless destructive thyroiditis in a patient with resistance to thyroid hormone: A case report | Thyroid Res | 2019 | 12 | 8 |

- | | | | | |
|--|---------------------------|------|------|-----------|
| 47. Metformin attenuates early-stage atherosclerosis in mildly hyperglycemic Oikawa-Nagao mice | J Atheroscler Thromb | 2019 | 26 | 1075—1083 |
| 48. Different pathogenesis of glucose intolerance in two subtypes of primary aldosteronism: Aldosterone-producing adenoma and idiopathic hyperaldosteronism | J Diabetes Invest | 2020 | 11 | 1511—1519 |
| 49. Leptin production capacity determines food intake and susceptibility to obesity-induced diabetes in Oikawa-Nagao Diabetes-Prone and Diabetes-Resistant mice | Diabetologia | 2020 | 63 | 1836—1846 |
| 50. Insulin and heparin challenge tests are useful for choosing an optimal insulin regimen in a case of subcutaneous insulin resistance | J Diabetes Invest | 2020 | 11 | 1370—1373 |
| 51. New-onset graves' disease after the initiation of nivolumab therapy for gastric cancer: a case report | BMC Endocr Disord | 2020 | 20 | 132 |
| 52. Potential protection against type 2 diabetes in obesity through lower CD36 expression and improved exocytosis in β -cells | Diabetes | 2020 | 69 | 1193—1205 |
| 53. Sitagliptin improves plasma apolipoprotein profile in type 2 diabetes: A randomized clinical trial of sitagliptin effect on lipid and glucose metabolism (SLIM) study | Diabetes Res Clinical Pr | 2020 | 162 | 108119 |
| 54. Glucocorticoid induces human beta cell dysfunction by involving riborepressor GAS5 LincRNA | Mol Metab | 2020 | 32 | 160—167 |
| 55. Selectively bred diabetes models: GK rats, NSY mice, and ON mice | Methods Mol Biol | 2020 | 2128 | 25—54 |
| 56. Preoperative growth hormone (GH) peak values during a GH releasing peptide-2 test reflect the severity of hypopituitarism and the postoperative recovery of GH secretion in patients with non-functioning pituitary adenomas | Endocri J | 2020 | 67 | 167—175 |
| 57. Prenatal nicotine exposure induces low birthweight and hyperinsulinemia in male rats | Front Endocrinol | 2021 | 12 | 694336 |
| 58. A survey of surgically resected pituitary incidentalomas and a comparison of the clinical features and surgical outcomes of non-functioning pituitary adenomas discovered incidentally versus symptomatically | Endocri J | 2021 | 68 | 561—571 |
| 59. Multiple daily insulin injections ameliorate QT interval by lowering blood glucose levels in patients with type 2 diabetes | Ther Adv Endocrinol Metab | 2021 | 12 | |
| 60. Diagnostic potential of miR-483 family for IGF-II producing non-islet cell tumor hypoglycemia | Eur J Endocrinol | 2021 | 184 | 41—49 |



田中 信之 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|-----------|----------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| 1983年 3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 1993年 5月 | 大阪大学細胞生体工学センター 講師 |
| 1983年 3月 | 日本医科大学第三内科学教室入局
研修医 | 1995年 4月 | 奈良先端科学技術大学院大学
バイオサイエンス研究科 助教授 |
| 1983年 4月 | 東京大学大学院医学研究科博士課程
(第一生化学教室) 入学 | 1997年 10月 | 東京大学医学部免疫学教室
助教授 |
| 1985年 4月 | 東京大学大学院医学研究科博士課程
修了 (医学博士) | 1998年 4月 | 東京大学大学院医学系研究科 助教授,
同大学医学部 助教授 併任 |
| 1989年 4月 | 日本医科大学第三内科学教室
研究生 | 2001年 5月 | 日本医科大学大学院医学研究科 教授,
同大学老人病研究所 教授 |
| 1989年 11月 | 大阪大学細胞工学センター
非常勤講師 | 2016年 4月 | 日本医科大学先端医学研究所 教授 |
| 1990年 4月 | 大阪大学細胞工学センター 助手 | 2022年 3月 | 日本医科大学定年退職 |

主な研究領域

がん, がん抑制因子 p53 によるがん化の抑制機構

所属学会

日本癌学会, 日本分子生物学会

受 賞

1996年 日本癌学会奨励賞

記念講演会要旨

p53 によるがん化の抑制メカニズム

田中 信之

遺伝子制御学分野 (先端医学研究所 遺伝子制御学部門)

はじめに

私は日本医科大学卒業後、日本医科大学第三内科学教室に入局、血液グループに所属した。当時はヒトがん遺伝子が同定され、分子生物学的手法による生命科学の解明が進み始めた頃であり、生命現象制御の要である遺伝子の転写制御に興味を持って東京大学医学部生化学・村松正實教授のもとで研究を開始した。大学院ではリボソーム RNA の転写開始点から Pol I が正確に転写開始するのに必須の転写因子 TFID (後年、Pol II の基本転写因子 TBP そのものと判明) を低温室にこもって精製を続け、最終的に転写開始点上流に結合するタンパクを単一化した。卒業後、大阪大学細胞工学センター・谷口維紹教授に呼ばれ、転写因子による自然免疫系およびがん化の制御の解析を開始した。その研究の流れで、理化学研究所で樹立したばかりの p53 欠損マウスを用いて 1992 年頃から p53 の解析を開始した。本講演では、それから 30 年かけて到達した p53 によるがん化制御の機構について紹介する。

p53 によるがん化の抑制：ゲノムの守護神およびがん化の監視者としての働き

p53 は代表的ながん抑制遺伝子であり、p53 遺伝子欠損マウスが極めて高い頻度で腫瘍が発生することから、強力ながん抑制機能を持つことが証明されている。p53 は非常に不安定なタンパクであるが、DNA 損傷などのストレスに応答して活性化し、様々な遺伝子の転写を活性化して細胞周期停止、アポトーシス誘導、DNA 修復などを行う。このことから、p53 は DNA 損傷の際に活性化して細胞増殖を停止して DNA 修復を促すと共に、修復しきれない細胞を排除することで遺伝子の変異が蓄積しないように働くゲノムの守護神として機能すると考えられた。その後、p53 はがん遺伝子が活性化して過度の DNA 複製が誘導されたがん化初期の細胞を積極的に排除する、がん化の監視者として働いていることが明らかとなった。

p53 によるがん抑制機構の解析

私は、大阪大学の谷口教授のもとで IFN- β 遺伝子の転写制御因子候補として同定された IRF-1 がアポトーシス誘導や細胞増殖抑制を行うことを発見した (Cell 1996, Nature 1996)。これらの論文で、当時作成されたばかりの p53 欠損マウスの解析を行い、p53 欠損マウスから調整した胎児線維芽細胞は、がん遺伝子 *HRAS* 単独でトランスフォームし造腫瘍形成能を獲得することを発見し報告した。当時は、p53 のがん化抑制機構は明らかではなく、ゲノムの守護神およびがん化の監視者として DNA の変異を防ぐ、異常細胞を排除するという防御的・排除的な機構が示されてからも、なぜ p53 が働かないと積極的に腫瘍を作る能力を獲得しやすくなるかは説明出来なかった。東京大学に移ってからは研究の中心を p53 にして、p53 のがん化の抑制機構を明らかにする目的で p53 誘導遺伝子の同定を進め、アポトーシス実行分子 NOXA を同定した (Science 2000)。NOXA はアポトーシス制御に重要な BCL2 ファミリーの中で、アポトーシスを誘導する BH3 only 因子に属する新たな分子であった。我々の NOXA の発見の後、同じ BH3 only 因子に属する新たな p53 誘導因子 PUMA が同定され、p53 によるアポトーシスの誘導機構が明らかとなった。一方で、我々は NOXA 欠損マウスを作成したが、p53 誘導性細胞周期抑制因子 p21 欠損マウスと同様に、p53 欠損マウスのような高頻度の腫瘍発生を認めなかった (Genes Dev 2003)。従って、p53 によるがん化の抑制には、p53 による細胞の監視機構とは別の機構が関与していると考えた。

p53 によるグルコース代謝の制御とがん抑制

その後、p53 欠損マウスの細胞では転写因子 NF- κ B が恒常的に活性化していることを発見した。NF- κ B 活性化は多くの種類のがんで見られることから、p53 欠損細胞ががん遺伝子 *HRAS* 単独で腫瘍形成能を獲得する現象に NF- κ B が関与するのではないかと想像した。そこで、p53 と NF- κ B p65 を同時に欠損した細胞に *HRAS* を発現さ

せたが、p53が無いにも関わらずトランスフォームしなかった。更に解析した結果、p53欠損細胞ではNF- κ B依存的にグルコース消費量が増大していた。がん細胞が代謝系の変化により解糖系を主なエネルギー源としていることはワールブルグ効果と呼ばれ1920年代に発見された。グルコース代謝は好氣的条件下ではミトコンドリアで酸素を消費してエネルギー(ATP)に変換される。一方で、がん細胞では好氣的解糖によるATP産生が亢進して、ミトコンドリアでの呼吸が低く抑えられている。この現象によりがんは血管から離れたところでも増殖できると共に、解糖系産物によるアシドーシスによって正常組織を破壊しながら増殖できる利点を有している。我々の研究に先行してp53欠損細胞では酸素消費量が減少していることが報告されていたが、この研究でp53欠損細胞がHRAS単独でトランスフォームする現象には酸素消費量減少でなくグルコース消費量の増大そのものが重要なことを明らかにした(Nat Cell Biol 2008)。同時に正常細胞でp53を活性化するとグルコース代謝が抑制されたことから、p53はグルコース代謝のリミッターとして機能していると推測した。更に、p53欠損細胞での解糖系亢進に伴うヘキソサミン合成経路亢進の結果、O-GlcNAc修飾が増大してNF- κ Bを恒常的に活性化すること、p53のリミッターとしての機能が外れるとポジティブフィードバックによる自己増幅的なグルコース代謝の増大が起こり、膨大なエネルギーを作り出すことを見出した(PNAS 2009)。それではp53が働かないことによるグルコース代謝経路の暴走がどのようにしてがん化を誘導しているのか。

がん幹細胞の発生と p53

がん組織中には少数のより未分化な幹細胞の性質を持つがん幹細胞が存在し、この細胞が分化して増殖の速いがん細胞となり腫瘍を形成すると考えられている。がん幹細胞は非常にゆっくりと自己複製を行い、多くの抗癌剤に抵抗性を示す。また、がん幹細胞は幹細胞状態と非幹細胞状態との間で可逆的に移行する可塑性を有している。このことによって、化学療法で腫瘍が消失しても残存するがん幹細胞によってがんが再発する、あるいはがん幹細胞を標的として特異的に除去しても、残存するより分化した非腫瘍形成性がん細胞からがん幹細胞が発生することによって、がんの再発が起こると考えられている。正常の分化した細胞がリプログラミング因子である4つの転写因子(c-MYC, KLF4, SOX2, OCT4)を強制発現することで多能性幹細胞(iPS細胞)に変わることが山中教授らによって示された。なぜ細胞の運命がリプログラムされるかについては、これらの転写因子が作用するDNA周辺のクロマチンをクロマチン修飾因子群が段階的にエピジェネティックに改変することで起こると考えられている。正常の分化した細胞ががん幹細胞になる過程は、iPS細胞が出来る過程とよく似ていると考えられている。これに関連して、p53が欠損した細胞ではiPS細胞の発生効率が上昇すること、p53の機能的喪失が脱分化を誘導して細胞の幹細胞性(stemness)の維持に働くことが報告されている。

がん幹細胞の発生における代謝経路の役割

生体の様々な幹細胞と同様に、がん幹細胞は微小環境内の特定のnicheと呼ばれる至適の環境を提供する支持細胞群に囲まれて存在している。慢性的な炎症ががんを誘発することは実験的にも広く知られており、炎症の微小環境ががんの発生、即ちがん幹細胞の発生に重要だと推測される。我々は培養がん細胞には常に同じ割合で幹細胞が存在すること、単一細胞にしても継代中に幹細胞が常に同じ割合で出現することを見出し、幹細胞はそれ自身が産生する液性因子によってその数及びstemnessが維持されているのではないかと、言い換えればそのような性質を獲得した細胞が培養がん細胞として存在し得たのではないかとの仮説を立てた。そこで培養がん細胞の幹細胞を解析したところ、共通してIL-8(CXCL8)が産生されていること、IL-8がグルコースの取り込み亢進と同時に、ヘキソサミン合成経路の律速酵素を誘導してO-GlcNAc修飾を亢進させることを見出した。加えて、これらのがん細胞をO-GlcNAc修飾阻害剤で処理すると造腫瘍能を喪失することを見出し、グルコース代謝の亢進によるO-GlcNAc修飾の亢進ががん幹細胞の発生・維持に必要なことを示した(Oncogene 2019)。更に、p53欠損細胞にHRASを発現させるとリプログラミング因子SOX2の発現が誘導され、引き続いてOCT4等が誘導されること、SOX2をノックアウトするとがん幹細胞が発生しないことを見出した。同時にp53欠損状態でのHRASによるSOX2の発現誘導には、ERK-CDK1活性化の下流で起こるO-GlcNAc修飾の亢進が重要であることを明らかにした(Sci Rep 2022)。

p53 によるがん化の抑制機構

一連の研究から、我々は p53 がグルコース代謝のリミッターとして働くことを明らかにした。一方、がん化の際に p53 の機能が失われるとリミッターが外れて、グルコース代謝経路が暴走して膨大なエネルギーを作り出す。同時にグルコースフラックスの増加は O-GlcNAc 修飾を亢進させ、これがリプログラミング因子の発現を誘導してがん幹細胞発生を誘発することを明らかにした。一方、正常細胞では p53 によるグルコース代謝のリミッター機能がリプログラミング因子の発現を抑制して細胞のがん幹細胞へのリプログラミングのバリアーとなっていると推測される。従って、p53 が生理的に作用する程度の代謝の調節（完全な抑制ではない）で十分ながん化の抑制、がんの再発の予防が可能ではないかと考えている。現在我々は糖代謝、ヘキソサミン生合成経路の阻害剤、特に改変したアロステリック阻害因子によるがんの治療法の開発を目指している。

謝辞

サイエンスの楽しさを常に語り研究を鼓舞して頂いた村松正實先生、研究の厳しさと実験の細部や結果の解釈を考え尽くすことの重要性を教えて頂いた谷口維紹先生、研究を指導して頂いた小南凌、高橋直樹、濱田博司、藤田尚志各先生、東京大学医学部 1 号館で深夜まで研究を語り合った小池智、近藤滋、近藤隆、井上聡各先生、大阪大学・東京大学で必死の思いで研究を共にした澁谷浩司、原田久士、南康博、北川元生、瀧伸介、高岡晃教各先生、研究を共にしたここに書ききれない多くの研究者の皆様へ感謝いたします。更に本学で研究を共にした織田恵理、川内敬子、中嶋亘、阿部芳憲、上原郁野、清水幹容をはじめとする多くの研究者の皆様と、研究を支えて頂いた日本医科大学の皆様へ改めて感謝申し上げます。

主たる研究業績

- | | | | | |
|--|----------------------------------|------|-----|-------------|
| 1. Transcription factor(s) of Ehrlich ascites tumor cells having affinity to the 'TATA' box and a further upstream region of the adenovirus 2 major late gene | Biochim Biophys Acta | 1986 | 868 | 243—248 |
| 2. Structural determinant of the species-specific transcription of the mouse rRNA gene promoter | Mol Cell Biol | 1989 | 9 | 349—353 |
| 3. Sequence-specific binding of a transcription factor TFID to the promoter region of mouse ribosomal RNA gene | J Biol Chem | 1990 | 265 | 13836—13842 |
| 4. Structure of the core promoter of human and mouse ribosomal RNA gene. Asymmetry of species-specific transcription | J Mol Biol | 1991 | 218 | 55—67 |
| 5. Cytokine gene regulation: regulatory cis-elements and DNA binding factors involved in the interferon system | Adv Immunol | 1992 | 52 | 263—281 |
| 6. Recognition DNA sequences of interferon regulatory factor 1 (IRF-1) and IRF-2, regulators of cell growth and the interferon system | Mol Cell Biol | 1993 | 13 | 4531—4538 |
| 7. Deletion of IRF-1, mapping to chromosome 5q31.1, in human leukemia and preleukemic myelodysplasia | Science | 1993 | 259 | 968—971 |
| 8. Anti-oncogenic and oncogenic potentials of interferon regulatory factors-1 and-2 | Science | 1993 | 259 | 971—974 |
| 9. Involvement of the IRF-1 transcription factor in antiviral responses to interferons | Science | 1994 | 264 | 1921—1924 |
| 10. Suppression of c-myc or fosB-induced cell transformation by the transcription factor IRF-1 | Cancer Lett | 1994 | 83 | 191—196 |
| 11. Accelerated exon skipping of IRF-1 mRNA in human myelodysplasia/leukemia; a possible mechanism of tumor suppressor inactivation | Oncogene | 1994 | 9 | 3313—3320 |
| 12. Cellular commitment to oncogene-induced transformation or apoptosis is dependent on the transcription factor IRF-1 | Cell | 1994 | 17 | 829—839 |
| 13. An IRF-1-dependent pathway of DNA damage-induced apoptosis in mitogen-activated T lymphocytes | Nature | 1995 | 376 | 596—599 |
| 14. Cooperation of the tumour suppressors IRF-1 and p53 in response to DNA damage | Nature | 1996 | 382 | 816—818 |
| 15. Identification and characterization of nucleophosmin/B23/numatrin which binds the anti-oncogenic transcription factor IRF-1 and manifests oncogenic activity | Oncogene | 1997 | 15 | 1275—1281 |
| 16. A critical role for cyclin C in promotion of the hematopoietic cell cycle by cooperation with c-Myc | Mol Cell Biol | 1998 | 18 | 3445—3454 |
| 17. Type I interferons are essential mediators of apoptotic death in virally infected cells | Genes Cell | 1998 | 3 | 29—37 |
| 18. Involvement of the IRF family transcription factor IRF-3 in virus-induced activation of the IFN- β gene | FEBS Lett | 1998 | 425 | 112—116 |
| 19. Positive feedback regulation of type I IFN genes by the IFN-inducible transcription factor IRF-7 | FEBS Lett | 1998 | 441 | 106—111 |
| 20. Functionally inactivating point mutation in the tumor-suppressor IRF-1 gene identified in human gastric cancer | Int J Cancer | 1998 | 77 | 522—527 |
| 21. Transcription factor IRF-1 and its family members in the regulation of host defense | Cold Spring Harb Symp Quant Biol | 1999 | 64 | 465—472 |
| 22. Loss of transcription factor IRF-1 affects tumor susceptibility in mice carrying the Ha-ras transgene or nullizygoty for p53 | Genes Dev | 1999 | 13 | 1240—1245 |
| 23. Protein tyrosine kinase Pyk2 mediates the Jak-dependent activation of MAPK and Stat1 in IFN- γ , but not IFN- α , signaling | EMBO J | 1999 | 18 | 2480—2488 |
| 24. Activation of the transcription factor ISGF3 by interferon- γ | Biol Chem | 1999 | 380 | 699—703 |
| 25. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis | Science | 2000 | 288 | 1053—1058 |
| 26. Cross talk between interferon-gamma and -alpha/beta signaling components in caveolar membrane domains | Science | 2000 | 288 | 2357—2360 |
| 27. Distinct and essential roles of transcription factors IRF-3 and IRF-7 in response to viruses for IFN- α/β gene induction | Immunity | 2000 | 13 | 539—548 |

- | | | | | |
|---|----------------------------|------|-----|-------------|
| 28. Reprimo, a new candidate mediator of the p53-mediated cell cycle arrest at the G2 phase | J Biol Chem | 2000 | 275 | 22627—22630 |
| 29. Antiviral response by natural killer cells through TRAIL gene induction by IFN- α/β | Eur J Immunology | 2001 | 31 | 3138—3146 |
| 30. IRF family of transcription factors as regulators of host defense | Annu Rev Immunol | 2001 | 19 | 623—655 |
| 31. Cross talk of the interferon- α/β signalling complex with gp130 for effective interleukin-6 signalling | Genes Cells | 2001 | 6 | 631—640 |
| 32. Constitutive IFN- α/β signal for efficient IFN- α/β gene induction by virus | Biochem Biophys Res Commun | 2001 | 285 | 518—525 |
| 33. Integral role of Noxa in p53-mediated apoptotic response | Genes Dev | 2003 | 17 | 2233—2238 |
| 34. Synergistic induction of apoptosis by p53-inducible Bcl-2 family proteins Noxa and Puma | J Nippon Med Sch | 2007 | 74 | 148—157 |
| 35. 5-Aza-2'-deoxycytidine restores proapoptotic function of p53 in cancer cells resistant to p53-induced apoptosis | Cancer Invest | 2008 | 26 | 680—688 |
| 36. Hedgehog signaling overrides p53-mediated tumor suppression by activating Mdm2 | Proc Natl Acad Sci USA | 2008 | 105 | 4838—4843 |
| 37. p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF- κ B pathway and inhibits cell transformation | Nat Cell Biol | 2008 | 10 | 611—618 |
| 38. Activated p53 induces NF- κ B DNA binding but suppresses its transcriptional activation | Biochem Biophys Res Commun | 2008 | 372 | 137—141 |
| 39. IKK/NF- κ B signaling pathway inhibits cell-cycle progression by a novel Rb-independent suppression system for E2F transcription factors | Oncogene | 2008 | 27 | 5696—5705 |
| 40. Loss of p53 enhances catalytic activity of IKK β through O-linked beta-N-acetyl glucosamine modification | Proc Natl Acad Sci USA | 2009 | 106 | 3431—3436 |
| 41. Hepatitis C virus and disrupted interferon signaling promote lymphoproliferation via type II CD95 and interleukins | Gastroenterology | 2009 | 137 | 285—296 |
| 42. Interleukin 6 enhances glycolysis through expression of the glycolytic enzymes hexokinase 2 and 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3 | J Nippon Med Sch | 2010 | 77 | 97—105 |
| 43. Noxa is necessary for hydrogen peroxide-induced caspase-dependent cell death | FEBS Lett | 2010 | 584 | 681—688 |
| 44. Noxa induces apoptosis in oncogene-expressing cells through catch-and-release mechanism operating between Puma and Mcl-1 | Biochem Biophys Res Commun | 2011 | 413 | 643—648 |
| 45. Noxa determines localization and stability of MCL-1 and consequently ABT-737 sensitivity in small cell lung cancer | Cell Death Dis | 2014 | 5 | e1052 |
| 46. p53-mediated activation of the mitochondrial protease HtrA2/Omi prevents cell invasion | J Cell Biol | 2014 | 204 | 1191—1207 |
| 47. Cisplatin-induced apoptosis in non-small-cell lung cancer cells is dependent on Bax- and Bak-induction pathway and synergistically activated by BH3-mimetic ABT-263 in p53 wild-type and mutant cells | Biochem Biophys Res Commun | 2016 | 473 | 490—496 |
| 48. Chaperone-mediated autophagy promotes lung cancer cell survival through selective stabilization of the pro-survival protein, MCL1 | Biochem Biophys Res Commun | 2017 | 482 | 1334—1340 |
| 49. Role of p53 in the Regulation of the Inflammatory Tumor Microenvironment and Tumor Suppression | Cancers | 2018 | 10 | 219 |
| 50. IL-8-induced O-GlcNAc modification via GLUT3 and GFAT regulates cancer stem cell-like properties in colon and lung cancer cells | Oncogene | 2019 | 38 | 1520— |
| 51. MEP50/PRMT5-mediated methylation activates GLI1 in Hedgehog signalling through inhibition of ubiquitination by the ITCH/NUMB complex | Commun Biol | 2019 | 2 | 23 |
| 52. WNK regulates Wnt signalling and β -Catenin levels by interfering with the interaction between β -Catenin and GID | Commun Biol | 2020 | 3 | 666 |
| 53. Cochlear supporting cells function as macrophage-like cells and protect audiosensory receptor hair cells from pathogens | Sci Rep | 2020 | 10 | 6740 |
| 54. Fine-tuning of GLI activity through arginine methylation: Its mechanisms and function | Cells | 2020 | 9 | 1973 |
| 55. MYD88 signals induce tumour-initiating cell generation through the NF- κ B-HIF-1 α activation cascade | Sci Rep | 2021 | 11 | 3991 |

- | | | | | |
|--|------------------------|------|----|----------|
| 56. Krüppel-Like Factor 4 and Its Activator APTO-253 Induce NOXA-Mediated, p53-Independent Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer Cells | Genes | 2021 | 12 | 539 |
| 57. Virus-infection in cochlear supporting cells induces audiosensory receptor hair cell death by TRAIL-induced necroptosis | PLOS one | 2021 | 16 | e0260443 |
| 58. Epigenetic Priming with Decitabine Augments the Therapeutic Effect of Cisplatin on Triple-Negative Breast Cancer Cells through Induction of Proapoptotic Factor NOXA | Cancers | 2022 | 14 | 248 |
| 59. 2-Deoxy-D-glucose induces deglycosylation of proinflammatory cytokine receptors and strongly reduces immunological responses in mouse models of inflammation | Pharmacol Res Perspect | 2022 | | Accepted |
| 60. Enhanced O-GlcNAc modification induced by the RAS/MAPK/CDK1 pathway is required for SOX2 protein expression and generation of cancer stem cells | Sci Rep | 2022 | | Accepted |

—グラビア—

陽電子放出断層撮影 (PET) を用いたうつ病に対する 電気けいれん療法の治療機序解明研究

坂寄 健 増岡 孝浩 館野 周

日本医科大学精神神経科

Research on the Therapeutic Mechanism of Electroconvulsive Therapy for Depression Using Positron Emission Tomography

Takeshi Sakayori, Takahiro Masuoka, Amane Tateno

Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School

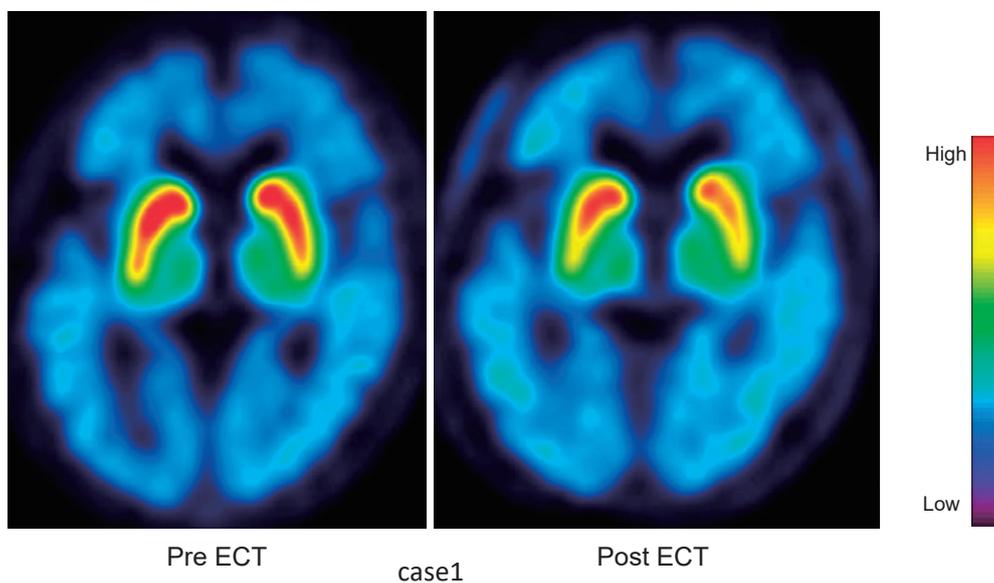


図 1

電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy : ECT) は治療抵抗性の精神障害に対し広く用いられており、精神科身体療法の切り札的な治療法として位置付けられている。ECT の歴史は 1938 年の Cerletti らの報告に始まるが¹⁾、近年作用機序についても徐々に明らかとなっており、セロトニン、ノルアドレナリン、Gamma-Amino Butyric Acid などの様々な神経伝達物質系に影響を与えると報告され²⁾、ドパミンの放出が増加すること³⁾や、前部帯状回のドパミン D2 受容体を低下させること⁴⁾などから特にドパミン神経系との関連が指摘されている。われわれが研究に用いている陽電子放出断層撮影 (PET) は、これらの神経伝達物質の脳内動態を可視化・定量化できる検査である。われわれは、シナプス間隙でのドパミンクリアランスにドパミントランスポーター (DAT) が重要な役割を果たしていることから、「ECT の治療効果には DAT の変化をもたらす作用が重要である」と考えている。

われわれが、うつ病患者の ECT 前後の DAT 結合能の変化を調べた PET 研究の結果を示す (図 1)。ECT によりすべての症例で精神症状は改善し、線条体の DAT 結合能は治療終了時に平均 13.1% 減少し、その程度は回数依存性であった (図 2)⁵⁾。

ECT は薬剤抵抗性の症例に対しても有効であるが、改善を維持することが困難で、症状の再発をしばしば認める。現在、経時的な DAT 結合能の変化など、再発にいたるメカニズムの解明研究について取り組んでいる。

図 1 case1 の ECT 前後での PET 画像。ECT 前に比べて ECT 後では線条体部の結合能が低下していることがわかる。

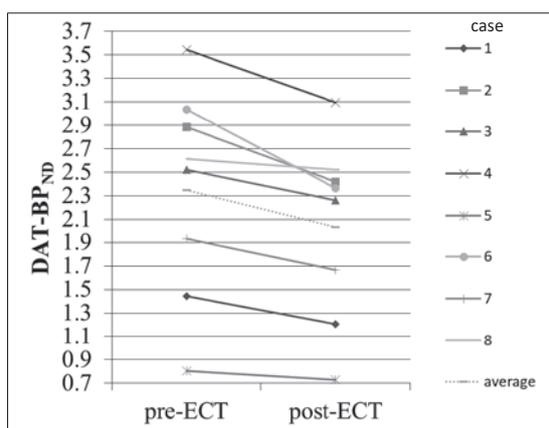
図 2 本調査での結果。すべての症例において DAT の結合能低下が認められ、その低下は ECT の試行回数に依存的であった。⁵⁾の図を一部改変。

連絡先：坂寄健 〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学精神神経科

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

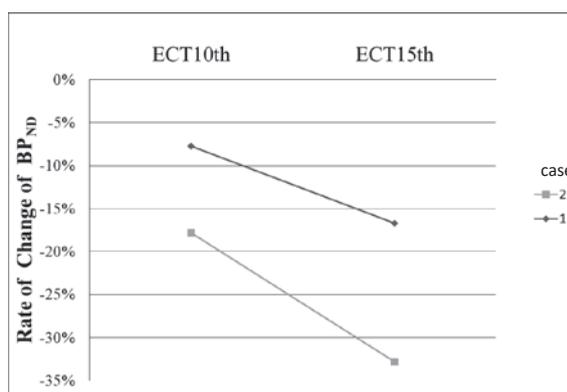
Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/shijmanms/>)

ECT前後でのDAT結合能の変化



DAT結合能の平均変化率: 13.1 ± 5.6%

ECT回数とDAT結合能の変化



回数依存性にDAT結合能が低下

図 2

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし.

文 献

1. Cerletti U BL: Un nuevo metodo di shockterapia "Elettro-shock". Bollettino Accademia Media Roma 1938; 64: 136-138.
2. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, et al.: Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. Am J Psychiatry 2003; 160: 577-579.
3. Nomikos GG, Zis AP, Damsma G, Fibiger HC: Electroconvulsive shock produces large increases in interstitial concentrations of dopamine in the rat striatum: an in vivo microdialysis study. Neuropsychopharmacology 1991; 4: 65-69.
4. Saijo T, Takano A, Suhara T, et al.: Electroconvulsive therapy decreases dopamine D₂

5. Masuoka T, Tateno A, Sakayori T, Tiger M, Kim W, Moriya H, Ueda S, Arakawa R, Okubo Y: Electroconvulsive therapy decreases striatal dopamine transporter binding in patients with depression: A positron emission tomography study with [¹⁸F] FE-PE2I. Psychiatry Res Neuroimaging. 2020; 301: 111086.

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

早産と炎症

—無菌性炎症を中心とした新たな早産メカニズム—

根岸 靖幸

日本医科大学微生物学免疫学教室

日本医科大学産婦人科学教室

Inflammation in Preterm Birth

—The Mechanisms by Which Sterile Inflammation Causes Preterm Birth—

Yasuyuki Negishi

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School

Abstract

Preterm birth (PB) is a common complication of pregnancy and is associated with neonatal morbidity and mortality. The major cause of PB has long been considered to be the presence of acute chorioamnionitis (aCAM), which is characterized by neutrophil infiltration into the chorioamniotic membranes induced by bacterial infection. However, recent studies have revealed that PB often occurs in the absence of aCAM and bacterial infection. Attention has focused, therefore, on sterile inflammation as a possible cause. Sterile inflammation has been implicated in various conditions, including cancer, diabetic kidney disease, cardiovascular disease, and pulmonary disorders, and it is also suspected to play a role in the pathogenesis of many obstetric complications, such as PB, infertility, recurrent pregnancy loss, and preeclampsia. Sterile inflammation is induced by such endogenous molecules as high mobility group box 1 (HMGB1), IL-1 α , IL-33, heat shock protein, and S100 protein, which are released as a result of tissue and cellular damage in the absence of infection. Exogenous particles like nanoparticles, silica, and asbestos also facilitate sterile inflammation. Collectively, these molecules are called alarmins. Recent studies have suggested that alarmins (particularly HMGB1, IL-1 α , and cell-free fetal DNA) are closely associated with the occurrence of PB without apparent infection. Moreover, innate immune cells, such as dendritic cells, macrophages, and invariant natural killer T (iNKT) cells, are also considered to be important players in PB caused by sterile inflammation. The immunostimulatory activity of dendritic cells and macrophages in the placenta is enhanced by stimulation with alarmins, and these cells may activate downstream effector cells, iNKT cells, NK cells, neutrophils, and T cells, leading to excessive sterile inflammation and PB. This review focuses on the role of inflammation in PB, and particularly the mechanisms by which sterile inflammation causes PB. (日本医科大学医学会雑誌 2022; 18: 194-201)

Key words: preterm birth, sterile inflammation, innate immunity, chorioamnionitis, alarmin

Correspondence to Yasuyuki Negishi, Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: negi@nms.ac.jp

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

緒言

炎症とは外敵に対する宿主の防御反応である。自然免疫系である好中球、マクロファージ、樹状細胞、獲得免疫系のT細胞、B細胞は共同して細菌やウイルスの排除に寄与する。しかしながら近年、この炎症という概念は病原体感染の有無に関係なく引き起こされる生体反応として認識されるようになった。実際糖尿病や代謝性疾患、さまざまな自己免疫疾患、心血管病変、癌などで認められる炎症では通常病原体感染は関与せず、これらは「無菌性炎症」とよばれ注目されている。このように病原性/非病原性の炎症は、生体の様々な異常を引き起こす。

生殖免疫の分野でも異常炎症は様々な疾患の原因、病態となる¹。新生児周産期死亡の最大の原因である早産には、細菌感染に由来する絨毛膜羊膜炎(chorioamnionitis: CAM)がその原因として重要視されているが、近年明らかな病原体感染を伴わない、すなわち無菌性炎症に惹起される早産も少なからず存在することが報告されるようになった。

本総説では炎症と早産、特に無菌性炎症に起因する早産発症メカニズムについて焦点を当てる。

1. 急性絨毛膜羊膜炎と早産

細菌感染に由来する急性絨毛膜羊膜炎(acute CAM: aCAM)は羊膜、絨毛膜への好中球浸潤を特徴としBlanc分類、近年ではAmsterdam分類などの分娩後胎盤の組織診断により評価される。このaCAMは早産の原因として重要であり現在でも多くの研究、治療の対象となっている。早産は分娩時の妊娠週数より超早産(28⁺⁰週未満)、極早産(28⁺⁰~31⁺⁶週)、中等度早産(32⁺⁰~33⁺⁶週)、後期早産(34⁺⁰~36⁺⁶週)に分類されるが、全体として早産胎盤の約20~60%に組織学的aCAMの所見を認める²。特に超~極早産ではaCAMの有病率が高くなることが知られており、妊娠週数の早い早産はaCAMが主な原因であると考えられている³。原因菌としてはマイコプラズマ、ウレアプラズマを始めとする様々な細菌群が知られており、上行性感染により子宮内感染、早産、新生児敗血症など重篤な疾患を引き起こす。感染時局所ではIL-1β, TNF-αなどの炎症性サイトカイン、IL-8などのケモカイン、炎症性メディエーターの産生が促進され胎盤に強い炎症が惹起される⁴。これらは脱落膜や羊

膜からのプロスタグランジン産生を促進させ、子宮内感染の増悪、子宮収縮および陣痛開始の誘因となる。

このようにaCAMには細菌感染が関与すると考えられてきたが、近年aCAMや羊水中のサイトカイン過剰症例では、必ずしも病原体感染を伴わないことが報告されるようになった^{5,6}。すなわち、aCAMで認められる好中球浸潤は微生物以外の原因によっても引き起こされ、細菌感染は必ずしもaCAMと関連しない。早産治療に対して抗菌薬の使用は必ずしも奏功せず(時には増悪因子になる⁷)、このことは病原体感染が関与しないaCAMの存在を示唆する。

2. 慢性絨毛膜羊膜炎と早産

最近、CAMは急性炎症であるaCAMと慢性CAM(chronic CAM: cCAM)に分類して解析する報告が散見するようになってきた。前者は前述のように絨毛膜・羊膜への好中球の浸潤を伴うもので、これまで一般的に「CAM」といえばこのaCAMを意味するものであった。後者はリンパ球、形質細胞、マクロファージなど単球系細胞の浸潤を特徴とし、ここ10年で定義された概念である⁸。aCAMは分娩週数が早い早産の主原因となるが、cCAMは後期早産などで多く認められる^{9,10}。また一般的にaCAMは病原体感染に起因することが多いが、cCAMは感染だけでなく非感染性、免疫学的な原因による可能性が示唆されており¹¹、aCAMとcCAMには時間的、要因的違いがある(図1)。Arenas-Hernandezらは、エフェクターおよび活性化T細胞が、好中球の浸潤なしに胎児-母体境界面で異常な炎症を引き起こし、早産を惹起することを示唆した¹²。最近では、cCAMと無菌性炎症(後述)の関係も議論されており、その中で樹状細胞(dendritic cell: DC)、マクロファージ、invariant natural killer T (iNKT)細胞などの自然免疫系の関与が注目されている。自然免疫細胞およびエフェクター細胞の動態を含むaCAMおよびcCAMの病理学的評価が今後必要になると考えている。

3. 無菌性炎症

3.1. アラーミンとPRRs

近年、病原体感染を伴わない「無菌性炎症」は、心血管病変¹³、糖尿病性腎障害¹⁴、肺障害¹⁵、癌¹⁶など多くの疾患と密接な関係があることが指摘されている。無菌性炎症は、細胞に何らかの損傷が生じた時に核内

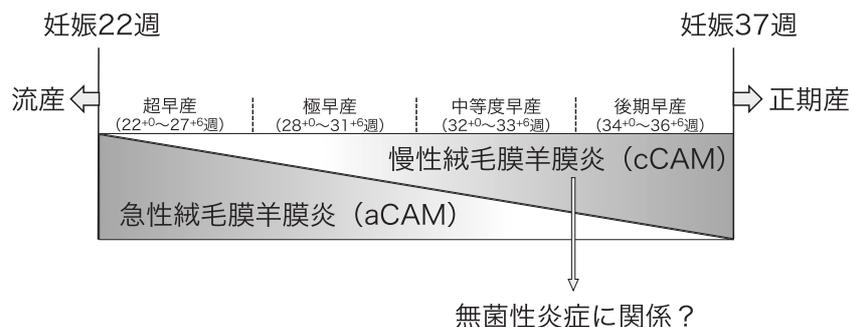


図1 早産における組織学的絨毛膜羊膜炎の割合

妊娠週数が早い早産ほど急性絨毛膜羊膜炎の存在は多くなり、遅いほど慢性絨毛膜羊膜炎の割合が多くなる。

から細胞質、細胞外に放出される HMGB1 (high mobility group box 1) や IL- α , IL-33, 熱ショック蛋白質, S100 蛋白などの内因性分子がトリガーとなり誘導される。これらはダメージ関連分子パターン (damage-associated molecular pattern : DAMPs) と称され、さらに炎症を惹起するアラミンとして総称される。アスベスト、シリカ粒子、ナノ粒子などの非病原性外来物質もアラミンとしての機能を有する¹⁷ (ただし病原体の菌体成分である lipopolysaccharide (LPS), ペプチドグリカン, フラジュリン, またウイルス粒子などの病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns : PAMPs) もアラミンの一つである)。これらのアラミンは、主に DC やマクロファージなどの抗原提示細胞 (antigen-presenting cells : APCs) に発現しているパターン認識受容体 (pattern recognition receptors : PRRs) によって認識される。PRRs には toll-like receptor (TLR), NOD-like receptors (NLR), C 型レクチン受容体 (C-type lectin receptor : CLR), 終末糖化産物受容体 (receptors for advanced glycation end-products : RAGE) などがあり、これらを介して内因性、外因性異物を認識する。アラミンによって免疫刺激活性が亢進した APCs は、他の免疫細胞、T 細胞、好中球、NK 細胞、NKT 細胞を直接的、間接的に刺激し、炎症性サイトカイン、ケモカインの産生亢進など炎症惹起に寄与する¹⁸。

産婦人科領域において炎症過程は着床、胎盤形成、外来病原体からの保護、分娩など妊娠に不可欠ではあるが¹⁹、過剰な炎症は不妊症¹⁹、不育症²⁰、早産^{5,21}、子癇前症²²など様々な妊娠合併症を誘発する。その中で無菌性炎症はこれら妊娠合併症の発症に関与することが指摘されている²³。実際日常診療では明らかな病原体感染を伴わない原因不明流産、子宮内胎児発育不全、子癇前症などを多く経験する。また TLRs, NLRs,

CLR など様々な PRRs は APCs だけでなく脱落膜、胎盤、羊膜、子宮筋層にも発現していることも知られており、アラミンはこれら母児間インターフェイスの直接的な標的である可能性もある。

3.2. 早産とアラミン

近年、無菌性炎症に関連した早産研究が増えている。これまで aCAM が早産の主要な原因と考えられてきたが、実際は病原体に関連した炎症よりも無菌性炎症の頻度が高く、切迫早産患者羊水には 7 割近くが病原微生物が陰性であることも報告されている⁷。その中で、アラミンは早産発症と深い関わりを有する。DAMPs の一つである HMGB1 は、全ての細胞の核内に偏在し、クロマチンの構造維持に関与する非ヒストン蛋白である。細胞障害時に放出された HMGB1 は TLR2, TLR4, TLR9, RAGE, CD24 などの複数の受容体に結合し炎症を惹起する^{17,24}。近年早産患者において、Romero らは羊水内の炎症と HMGB1 濃度には相関があり、その際ストレス細胞から放出された HMGB1 が子宮内の無菌性炎症に関与することを示している²⁵。筆者らは aCAM を有さない原因不明早産胎盤の解析を行っており、陣痛や卵膜破綻 (破水) を生じた症例では、これらを認めないものに比して APCs の細胞質中に放出された HMGB1 濃度が高いことを見出している²⁶。さらにマウスモデルでは、HMGB1 を羊水中に注入すると早産が惹起される²⁷。これらの結果は、HMGB1 が aCAM を介さない早産のトリガーあるいは誘発因子であることを示している。さらに筆者らは、出生後早産児の慢性肺疾患発症と血中 HMGB1 が相関することも示しており²⁸、HMGB1 は母児ともに周産期の重要な因子の一つである。

サイトカイン IL-1 は炎症と深い関係がある。サブタイプである IL-1 β は代表的な炎症性サイトカインで

あり、マクロファージなどのインフラマソームを介して厳密に制御されている。対照的にIL-1 α は細胞質に普遍的に発現しているが、ネクローシスやアポトーシスの際に細胞外に放出され、アラミンとして機能する²⁹。子宮内の無菌性炎症や早産発症にはIL-1 α の増加が関与することが見いだされており³⁰、早産発症にはIL-1 α が寄与する可能性がある。

胎盤を介して母体循環に流入する胎児成分 cell-free fetal DNA (cffDNA) についても、早産発症（および陣痛開始）との関係が示唆されている。実際このcffDNAは母体血漿中に観察され、早産の予測マーカー、リスクファクターとなりうる³¹。

以上の様に、アラミンによって惹起された無菌性炎症が早産発症の要因、増悪因子になり得る可能性があり、その産生機構や受容体の検索が必要である。

3-3. 無菌性炎症に起因する早産と自然免疫

近年、無菌性炎症に起因する早産には自然免疫系細胞が重要な働きをもつ可能性が示唆されている³²。DCやマクロファージなどのAPCsは、抗原の認識とT細胞への提示のみならず様々なサイトカイン、ケモカイン産生を介して児への免疫寛容、胎盤形成、異物排除など妊娠維持に関与する^{33,34}。これまで筆者らのグループでは、自然免疫細胞に属するiNKT細胞に着目している。これはあまり一般には聞き慣れない細胞群であるが、生体に占める割合は少ないものの抗原に対して迅速且つ大量のサイトカイン、細胞障害性因子を放出し強い炎症反応を惹起する。そのT細胞受容体は遺伝子再構成を伴わず固定型 (invariant) であり、主に脂質、糖脂質を認識し、T細胞、B細胞、NK細胞に続く第4のリンパ球とも言われる非常に興味深い免疫細胞である³⁵。胎盤・脱落膜中のこれら自然免疫系細胞は、互いに共同し妊娠維持に寄与するが、その機能異常は妊娠維持に対して負の効果を示す。筆者らはaCAMを伴わない早産胎盤には、DCやiNKT細胞が脱落膜に有意に集積すること、またaCAMを伴わない破水/陣痛発来起点には異常活性化したDC、マクロファージ、iNKT細胞、またHMGB1が関与する可能性を見出している^{26,36}。St Louisらは、非感染性のヒト早産脱落膜では、活性化したiNKT様細胞が集積している結果を報告している³⁷。一方Rinaldiらは、陣痛を伴う早産と伴わない早産ではiNKT細胞数に統計的な差はないが、iNKT細胞が認識するCD1dの発現が陣痛を伴う早産で増加することを報告している³⁸。

これらのヒト胎盤解析は、どれも分娩後の胎盤を解

析したものであり、iNKT細胞やAPCsの動態は早産の原因となるのか、または単に結果なのかは不明である。これを補完するため、筆者らはiNKT細胞の活性化剤である糖脂質 α -galactosylceramide (α GC)に着目した。これは海洋天然物の海綿から抽出したスフィンゴ糖脂質の一種であり、APCs上のCD1d分子より提示されiNKT細胞を非常に強く活性化させる。実際妊娠マウスに α GCを投与すると、胎盤に強い炎症を惹起しマウス流産を誘導する^{39,40}。そこでDCが直接マウス流産を誘導するかを検討するため、 α GCで活性化させたDCやiNKT細胞を妊娠マウスへ養子免疫したところ、いずれも胎盤局所に強い無菌性炎症が惹起され、強力なマウス流産が誘導された⁴¹(**図2**)。これらの結果は、ヒト早産胎盤脱落膜で異常活性化が認められたAPCsやiNKT細胞は、炎症発症の要因になる可能性をサポートするものである。

4. 新しい早産発症のメカニズム考察

以上のように従来早産は細菌感染に由来するaCAMがその主な原因と考えられてきたが、最近では明らかな感染やaCAMを伴わない早産事例が意外にも多いことが明らかになってきた。そこにはDC、マクロファージ、iNKT細胞といった自然免疫系の活性化およびHMGB1などのアラミンが、そのトリガーもしくは増悪因子となる可能性がある。そこでわれわれは少々over speculationではあるが、次のような自然免疫を中心とした新しい早産発症メカニズム仮説を考えている(**図3**)。何らかの抗原刺激によって免疫刺激活性が亢進したDC、マクロファージなどのAPCsは、直接的もしくは間接的にiNKT細胞を活性化する。活性化したiNKT細胞からは大量の炎症性サイトカイン、細胞障害性物質が放出され、胎盤局所に強い炎症と早産が誘導されるというものである。しかしながら生体におけるiNKT細胞の割合は実際は非常に少なく、且つ頻回の刺激に対してすぐに不応状態(アナジー)に陥ってしまう⁴²。そこでわれわれは、活性化したiNKT細胞の細胞障害性によって、母体、胎児、胎盤の組織障害が生じ、そこからHMGB1などの内因性抗原が放出、これらをAPCsが再認識しさらに炎症が亢進していく、炎症サイクルが生じているのではないかと仮説を立てている。そしてこのサイクルが進むにつれ、iNKT細胞以外のNK細胞、好中球、またT細胞などの獲得免疫系も動員され、胎盤により強い炎症、早産が誘導されるのではないかと考えている。これまで、aCAMの存在は病原体感染に

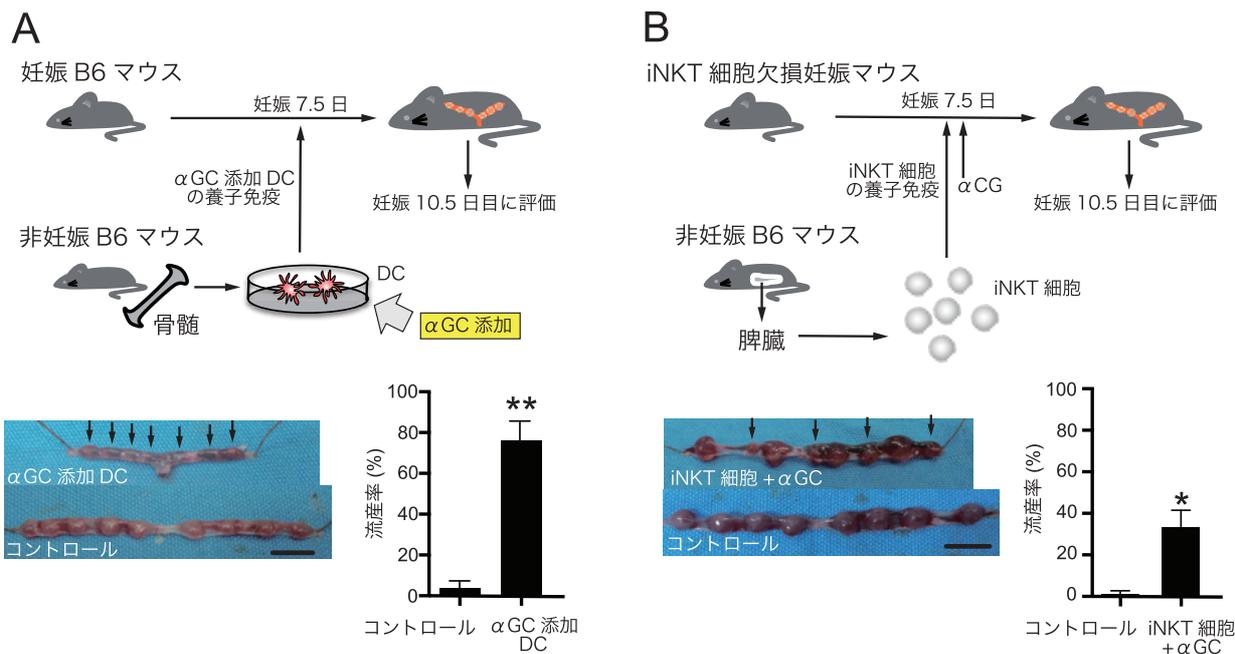


図2 妊娠マウスへの養子免疫実験

(A) 妊娠マウスへのDC養子免疫実験. 非妊娠マウス骨髄より, IL-4, GM-CFSを添加してDCを誘導する. この際 α GCも加えあらかじめDCにロードしておき, これを妊娠マウスに養子免疫する. (B) 妊娠マウスへのiNKT細胞養子免疫実験. 非妊娠マウス脾臓より, iNKT細胞を磁気ビーズ法にて分離, これをiNKT細胞欠損妊娠マウスに養子免疫する. それぞれ流産は妊娠10.5日目で評価.

European Journal of Immunology. より改変・翻訳して転載 ©2018 John Wiley & Sons

よるものとされてきたが, 実際病原体感染を認めないCAMの存在も指摘されており⁶, もしかしたらaCAMの一部はこれら無菌性炎症サイクルのなれのはてかもかもしれない.

この炎症の最初のトリガーは不明であるが, われわれはHMGB1やIL-33, IL-1 α などの内因性抗原, アスベスト, シリカ粒子, ナノ粒子, 喫煙の影響などの非病原性外来抗原の可能性を考えている. 無菌性炎症とはいうものの, 母体に顕性感染を引き起こさないレベルのPAMPsも最初のトリガーになるかもしれない. 妊娠初期の胎盤形成不全に起因する低酸素状態も組織, 細胞ストレスを誘導し内因性アラミン放出に寄与する可能性もある. 今後胎児・母体を取り巻く様々なアラミンの環境解析が重要になると推察している.

5. 自然免疫, アラミンをターゲットとした治療作用点

このような炎症サイクルを考えると, いくつか治療作用点が浮かび上がってくる. われわれは流産を繰り返す不育症で使用されるヘパリンは, HMGB1とその受容体との結合を阻害してiNKT細胞の増殖抑制を

誘導する可能性を見出した²⁶. また早産ハイリスクに対して使用されるプロゲステロンは, APCsの免疫刺激活性を抑制し得る可能性も認めている(未発表データ, 図3). さらに興味深いことに, α GCによって誘導された無菌性マウス流産は, 婦人科領域でよく使用される当帰芍薬散や, Peroxisome prolifer-activated receptor γ agonistであるRosiglitazoneで予防し得る報告もある^{37,43}.

現在様々なグループでアラミンを標的とする治療法が試みられている. その多くはHMGB1/RAGE, IL-1 α /IL-1R, 尿酸, cell-free DNA/TLR9などの阻害による, 過剰炎症の抑制を目的としている⁴⁴. 漢方薬である芍薬甘草湯の成分である甘草や一部の肝庇護薬に含まれるグリチルリチンはHMGB1の阻害薬として機能する. また香料として使用されるピルビン酸エチルもHMGB1を阻害する. このように身近なところにアラミンを制御する薬剤, 物質が存在していることは興味深い.

まとめ

本稿では炎症, 特に無菌性炎症と早産について最近の動向, 自件例を交えて述べた. 病原性/非病原性炎

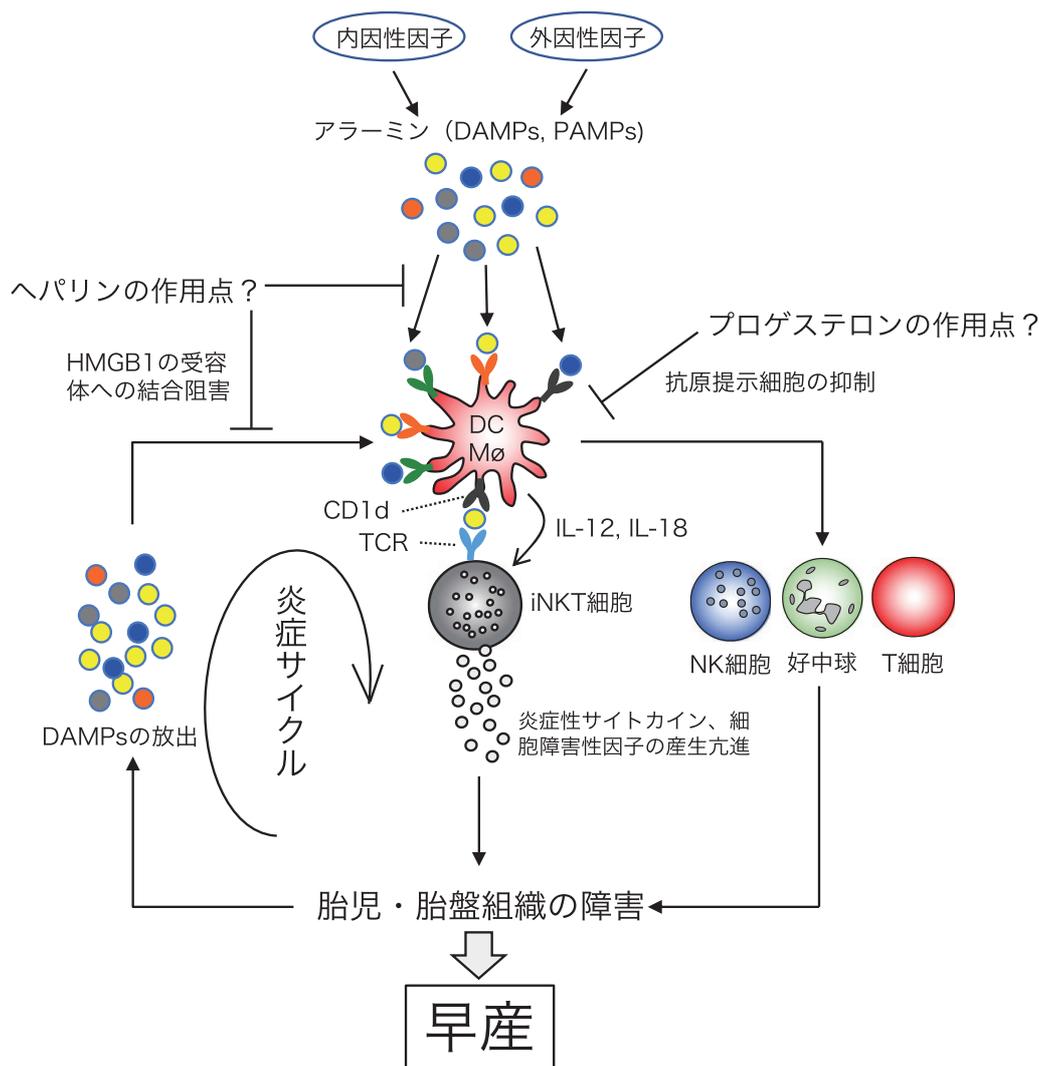


図3 無菌性炎症を中心とした新しい早産発症モデルの提案

アラミンなどの刺激を受けた抗原提示細胞は、iNKT細胞を刺激し炎症性サイトカイン、細胞障害性因子を放出する。これにより障害を受けた組織、細胞から内因性抗原としてのアラミンが放出され、再び抗原提示細胞に認識、炎症サイクルを形成する。

症はこれ以外に妊娠高血圧症候群、不妊症、慢性子宮内膜炎、子宮内胎児発育不全などに深く関与しており、それぞれの疾患でどのような炎症が生じているかを微視的に検索することは、新しい発症メカニズムおよび治療作用点の発見につながる可能性がある。

謝辞：研究開始当初より支えてくださった日本医科大学微生物学免疫学教室、高橋秀実名誉教授、同産婦人科学教室、竹下俊行名誉教授に心より感謝いたします。共同研究として常日頃タッグを組んでいる同武蔵小杉病院新生児内科の島義雄教授に深く感謝いたします。今後も同微生物学免疫学教室、森田林平教授をはじめとする諸先生、スタッフの皆様、同産婦人科学教室鈴木俊治教授および医局員の方々とともにこの分野をさらに発展させていきたいと思

ます。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Negishi Y, Shima Y, Takeshita T, et al: Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and pathogen-associated inflammation. *Immunol Med* 2020; 1-18.
2. Lahra MM, Jeffery HE: A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 147-151.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
4. Splichal I, Trebichavsky I: Cytokines and other

- important inflammatory mediators in gestation and bacterial intraamniotic infections. *Folia Microbiol (Praha)* 2001; 46: 345-351.
5. Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, et al: Inflammatory processes in preterm and term parturition. *J Reprod Immunol* 2008; 79: 50-57.
 6. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al: Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72: 458-474.
 7. Yoneda S, Shiozaki A, Yoneda N, et al: Antibiotic Therapy Increases the Risk of Preterm Birth in Preterm Labor without Intra-Amniotic Microbes, but may Prolong the Gestation Period in Preterm Labor with Microbes, Evaluated by Rapid and High-Sensitive PCR System. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 440-450.
 8. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, et al: The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol* 2010; 23: 1000-1011.
 9. Lee J, Kim JS, Park JW, et al: Chronic chorioamnionitis is the most common placental lesion in late preterm birth. *Placenta* 2013; 34: 681-689.
 10. Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, et al: Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213 (4 Suppl): S53-69.
 11. Gersell DJ, Phillips NJ, Beckerman K: Chronic chorioamnionitis: a clinicopathologic study of 17 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 10: 217-229.
 12. Arenas-Hernandez M, Romero R, Xu Y, et al: Effector and Activated T Cells Induce Preterm Labor and Birth That Is Prevented by Treatment with Progesterone. *J Immunol* 2019; 202: 2585-2608.
 13. Freigang S, Ampenberger F, Weiss A, et al: Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling elicits inflammasome-independent IL-1 α and sterile vascular inflammation in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2013; 14: 1045-1053.
 14. Tang SCW, Yiu WH: Innate immunity in diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020.
 15. Mossman BT, Churg A: Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (5 Pt 1): 1666-1680.
 16. Coussens LM, Werb Z: Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867.
 17. Andersson U, Tracey KJ: HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 139-162.
 18. Chen GY, Nuñez G: Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 826-837.
 19. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, et al: Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2008; 90: 247-257.
 20. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, et al: A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 163-174.
 21. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, et al: Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 317-326.
 22. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL: Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (2 Pt 1): 499-506.
 23. Nadeau-Vallee M, Obari D, Palacios J, et al: Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction* 2016; 152: R277-R292.
 24. Venereau E, Schiraldi M, Ugucioni M, et al: HMGB1 and leukocyte migration during trauma and sterile inflammation. *Mol Immunol* 2013; 55: 76-82.
 25. Romero R, Chaiworapongsa T, Alpay Savasan Z, et al: Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in preterm labor with intact membranes and preterm PROM: a study of the alarmin HMGB1. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1444-1455.
 26. Kato M, Negishi Y, Shima Y, et al: Inappropriate activation of invariant natural killer T cells and antigen-presenting cells with the elevation of HMGB1 in preterm births without acute chorioamnionitis. *Am J Reprod Immunol* 2020; e13330.
 27. Gomez-Lopez N, Romero R, Plazyo O, et al: Intra-Amniotic Administration of HMGB1 Induces Spontaneous Preterm Labor and Birth. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 3-7.
 28. Shima Y, Kumasaka S, Negishi Y: Sustained sterile inflammation is related to pulmonary morbidities in premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 1-5.
 29. Cohen I, Rider P, Carmi Y, et al: Differential release of chromatin-bound IL-1 α discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 2574-2579.
 30. Romero R, Grivel JC, Tarca AL, et al: Evidence of perturbations of the cytokine network in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 836 e1-836 e 18.
 31. Leung TN, Zhang J, Lau TK, et al: Maternal plasma fetal DNA as a marker for preterm labour. *Lancet* 1998; 352: 1904-1905.
 32. Negishi Y, Takahashi H, Kuwabara Y, et al: Innate immune cells in reproduction. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44: 2025-2036.
 33. Laskarin G, Kammerer U, Rukavina D, et al: Antigen-presenting cells and materno-fetal tolerance: an emerging role for dendritic cells. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 255-267.
 34. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, et al: The Role of Inflammation for a Successful Implantation. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72: 141-147.
 35. Kawano T, Cui J, Koezuka Y, et al: CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 1997; 278: 1626-1629.
 36. Negishi Y, Shima Y, Takeshita T, et al: Distribution of invariant natural killer T cells and dendritic cells in late pre-term birth without acute chorioamnionitis. *Am J Reprod Immunol* 2017; 77: e12658.
 37. St Louis D, Romero R, Plazyo O, et al: Invariant NKT Cell Activation Induces Late Preterm Birth That Is Attenuated by Rosiglitazone. *J Immunol* 2016; 196: 1044-1059.
 38. Rinaldi SF, Makieva S, Saunders PT, et al: Immune cell and transcriptomic analysis of the human

- decidua in term and preterm parturition. *Mol Hum Reprod* 2017; 23: 708–724.
39. Ichikawa T, Negishi Y, Shimizu M, et al.: alpha-Galactosylceramide-activated murine NK1.1+ invariant-NKT cells in the myometrium induce miscarriages in mice. *Eur J Immunol* 2016.
 40. Ito K, Karasawa M, Kawano T, et al.: Involvement of decidual Valpha14 NKT cells in abortion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 740–744.
 41. Negishi Y, Ichikawa T, Takeshita T, et al.: Miscarriage induced by adoptive transfer of dendritic cells and invariant natural killer T cells into mice. *Eur J Immunol* 2018; 48: 937–949.
 42. Parekh VV, Wilson MT, Olivares-Villagomez D, et al.: Glycolipid antigen induces long-term natural killer T cell anergy in mice. *J Clin Invest* 2005; 115: 2572–2583.
 43. Nagamatsu T, Fujii T, Schust DJ, et al.: Tokishakuyakusan, a traditional Japanese medicine (Kampo) mitigates iNKT cell-mediated pregnancy

- loss in mice. *Am J Reprod Immunol* 2018; e13021.
44. Nadeau-Vallée M, Obari D, Palacios J, et al.: Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction* 2016; 152: R277–r292.

(受付：2022年2月4日)

(受理：2022年3月10日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

臨床現場における薬剤師の役割 (10) ポリファーマシーに対する薬剤師の役割

田原 温 宮内 秀典 野口 周作 笠原 英城

日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部

The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (10):
The Role of the Pharmacist in Combating Polypharmacy

Atsushi Tahara, Hidenori Miyauchi, Shusaku Noguchi and Eijo Kasahara

Department of Pharmacy, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Abstract

The increased incidence of multiple concurrent medical conditions in elderly people means that this population is also at increased risk for polypharmacy and the adverse drug events (ADEs) it can lead to. The problem of polypharmacy cannot be solved without identifying and eliminating the inappropriately prescribed combinations of medications that lead to ADEs, of course, but the causes of polypharmacy also include factors related to daily life, such as patients' activities of daily living and the circumstances in which they live. Therefore, doctors cannot be expected to take full responsibility for protecting their patients from polypharmacy without the help of other medical staff. Pharmacists can play an important role in this respect by collaborating with other medical staff to identify unnecessary medication and to implement efforts to improve medication adherence.

(日本医科大学医学会雑誌 2022; 18: 202-211)

Key words: polypharmacy, adverse drug events, inappropriate prescriptions, team approach, pharmaceutical care

はじめに

高齢者、特に75歳以上の高齢者の増加に伴い、高齢者に対する薬物療法の需要はますます高まっている。一方、加齢に伴う生理的な変化によって薬物動態や薬物反応性が一般成人とは異なることや、複数の併存疾患をそれぞれ治療するために投与された薬剤同士で薬物相互作用が起きやすく、薬物有害事象が問題となりやすい。そういった中で、「高齢者の医薬品適

正使用の指針」が、ポリファーマシーにおける診療や処方の際の参考情報を医療現場等へ提供することを意図して作成された。また、ポリファーマシー対策として、平成28年度の診療報酬改定において、薬剤総合評価調整加算(250点)が新設された。さらに、令和2年度改訂では、ポリファーマシー解消に向け、段階的な報酬体系とし、「薬剤総合評価調整加算」を100点とし、残る150点を「薬剤調整加算」(退院時1回)に見直し改訂された。ポリファーマシー対策は、診療報酬でも認められ、社会全体で対応する必要がある。

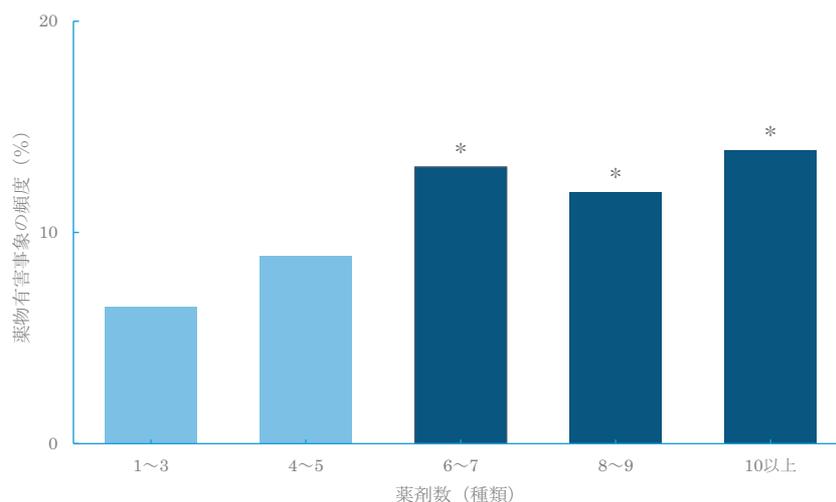


図1 多剤処方と薬物有害事象の発生リスク (文献2, 文献19より引用)

本稿では、ポリファーマシーの考え方や問題点、解決へ向けての薬剤師の関りを考えていきたい。

ポリファーマシーとは

ポリファーマシー (polypharmacy) は、ポリ (poly) + ファーマシー (pharmacy) から構成される造語で、多剤併用や多剤処方を表す言葉である。しかし、単に服用する薬剤数が多いことではなく、それに関連して薬物有害事象 (adverse drug events: ADE) のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランス低下等の問題につながる状態をいう。ADE は、「薬物投与により人体に有害な症状、理学所見、検査所見を呈したもの」と定義される。では、何剤からポリファーマシーとするか。それについては、明確な数の定義はなく、複数の薬剤を併用することにより、ADE のリスク増加など患者の不利益につながる状態をポリファーマシーとする考え方が一般的になってきている。例えば10種類が処方されていても、正当な論拠に基づく処方であればポリファーマシーに該当しない。本質的には、その中身が重要である。一方、ADE は、薬剤数にほぼ比例して増加し、6種類以上が特に ADE の発生増加に関連したというデータ²¹⁹もあり、6種類以上の場合、ハイリスクと考えるのが妥当とされている (図1)。

ポリファーマシーの原因

ポリファーマシーの形成に大きく関わっているのが、multimorbidity (多疾患罹患状態) で、2種類以上の病的状態が併存することを指す。平均年齢82.8

歳の70人を調査した研究において、61%で3つ以上の疾患を有し、26%で5つ以上の疾患を有していたとの報告³や、multimorbidity の頻度は年齢とともに上昇するとの報告⁴もあり、高齢者の多い本邦においても同様の問題が発生していると考えられる。具体的には加齢とともに合併疾患数が増加、それに伴い処方薬剤数が増え、1疾患あたり1.3剤増加することが示されている⁵。さらに、それぞれの疾患に対応する専門医が、疾患ごとに複数薬剤を処方すればポリファーマシー傾向になるのは明白である。処方医が1人増加すると ADE の発生リスクが30%増加するという報告⁶もあり、それぞれの疾患に対応する専門医を受診することが多い本邦では、特に発生しやすい問題と考えられる。また、多くのガイドラインには、病態悪化時の薬剤追加の方法は明記されているが、軽快した際の薬剤の減量や中止が明記されていることは稀であり、このことも服用薬剤数が減少しにくい要因と考えられる⁷。

また、処方された薬剤による ADE の対策として新たな処方が追加されるという処方カスケード (prescription cascade) も多くみられる。処方カスケードとは、A という症状に処方した B 剤で C という副作用が生じたが、それを薬の副作用と捉えず病態の悪化と勘違いし、さらに D 剤を処方する——といった処方の連鎖を指す。

さらに、アドヒアランス低下も原因となる場合がある。高齢者では、処方薬剤数の増加に伴う処方の複雑化や服用管理能力の低下などに伴い服薬アドヒアランスが低下することがある。服薬アドヒアランスの低下により病状が安定しない場合でも、処方医が薬剤の効果不十分と評価してしまえば、結果、処方薬剤数が増

表1 医薬品の無駄の5分類

種類	具体例
ノンコンプライアンス	用法用量の間違い.
故意的ノンアドヒアランス	副作用や思い込みによる服薬自己中断.
無意識ノンアドヒアランス	服用すること自体を忘れた. または, 正しい用法用量を忘れた.
回避できない無駄	死亡, 治療方法の変更, 治癒による無駄.
回避可能な無駄	念のために確保された常用薬. 服用していないのに処方され続けている.

えてしまう.

ポリファーマシーを解決する上で, その成因を整理することは重要である.

ポリファーマシーの問題点

ポリファーマシーには, QOL (Quality of Life : QOL) の低下, 運動障害の増加, 死亡率の増加, ADE の増加, フレイルのリスク増加, 不適切な処方が生じるリスクの増加, 入院期間が延長するリスクの増加, アドヒアランスが低下するリスク増加といったネガティブ作用が働くことが知られている⁸. その他にも, 5種類以上の薬剤を服用すると転倒傷害の危険度が増すという研究結果⁹も報告されている. また, 服用薬剤数の増加に従い, 3年後に低栄養あるいはそのリスクが増えるといったデータもある¹⁰. さらに, 処方薬剤の複雑化による医師の処方時におけるケアレスミス, 調剤の複雑化による薬剤師による調剤過誤, 服薬する患者の過誤 (服用間違い), そして, 薬剤副作用とポリファーマシーの問題点は多岐にわたる¹¹.

先にも述べたように, ポリファーマシーの問題点として注視されるべきは, ADE である. 高齢者の入院の1/6は, ADE によるもので, さらに75歳以上の高齢者の1/3に ADE が認められるとの報告¹²もあるなど, 特に高齢者では ADE の発生頻度が高い. 高齢者は, 代謝の低下もあり, 多剤服用による薬物相互作用や代謝機能が落ちているにも関わらず成人量が処方され, 臓器障害などの ADE を引き起こすと考えられる.

ポリファーマシーは, 経済的な側面にも影響を与える. Pharmaceutical waste (医薬品のムダ) に関する "Pharmaceutical waste reduction in the NHS" のレポート¹³では, 医薬品のムダは表1のようにまとめられている. ポリファーマシーであるがゆえに, 用法用量が複雑で遵守できない. 用法用量が理解できていない. ポリファーマシーの影響で ADE が発現し, 服用を自己中断した. 症状にあった処方になっていない. いずれも, 薬剤師が率先して対応すべきで課題であ

る. 残薬問題は日本でも話題となっており, 保険薬局薬剤師の調査によると, 薬剤師が関与し得る残薬削減効果は, 年間100億円~6,500億円にのぼるとされる. 日本薬剤師会による調査では, 潜在的な飲み忘れなどの年間薬剤費の粗推計が約475億円であり, ポリファーマシーが関与する経済損失も大きいと言える¹⁴.

ポリファーマシー対策

ポリファーマシーによる ADE を避けるためにはリスクとなり得る薬剤を減薬する必要がある. しかし, 有害事象のリスクのある薬剤がその患者の病状にとって必要である場合もある. 減薬が病状の新規発症や増悪につながりかねないため, 減薬を考慮するうえでは慎重な対応が必要である. では, 減薬対象となる薬剤がその患者にとって必要性の低い薬剤ならば間違いなく減薬可能であるだろうか. 答えは, いいえである. 病棟薬剤師が, 病棟で持参薬を鑑別し, 入院中継続の必要性を評価する中で, 同効薬を2剤服用しており, あきらかに1剤減薬できる場合であっても, 主治医の多くは紹介元の処方を変更したくないとの理由で, 減薬をとどまってしまう. では, どのようにポリファーマシー対策に取り組めばいいのであろうか.

先に述べた「高齢者の医薬品適正化のための指針」のなかで, ポリファーマシーは, 薬の管理にかかわる要因や腎機能, 栄養状態など日常生活における問題点が大きく関わっており, 医師のみではなく, 薬剤師を含む多職種で問題点に対する協議を行うことを推奨している. この多職種というキーワードが, ポリファーマシーの解決へのキーとなり得る. そこで, 多職種で協議するための目安となる指標, 評価法を紹介する.

ポリファーマシーへのアプローチ

ポリファーマシーに対するアプローチとして最も用いられている方法は, 潜在的に不適切な薬物 (potentially inappropriate medications : PIMs) を検

表2 特に慎重な投与を要する薬物のリストの一部 (文献19より引用)

分類	薬物	代表的な一般名	対象となる患者群 (全て対象となる場合は無記載)	主な副作用・理由	推奨される使用法	エビデンスの質と推奨度
抗精神病薬	抗精神病薬全般	定型抗精神病薬 (ハロペリドール, クロルプロマジン, レボメプロマジンなど) 非定型抗精神病薬 (リスペリドン, オランザピン, アリピプラゾール, クエチアピン, ペロスピロンなど)	認知症患者全般	錐体外路症状, 過鎮静, 認知機能低下, 脳血管障害と死亡率の上昇. 非定型抗精神病薬には血糖値上昇のリスク	定型抗精神病薬の使用はできるだけ控える. 非定型抗精神病薬は必要最小限の使用にとどめる. ブチロフェノン系 (ハロペリドールなど) は, パーキンソン病に禁忌. オランザピン, クエチアピンは糖尿病に禁忌.	エビデンスの質: 中 推奨度: 強
睡眠薬	ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬	フルラゼパム, ハロキサゾラム, ジアゼパム, トリアゾラム, エチゾラムなど すべてのベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬		過鎮静, 認知機能低下, せん妄, 転倒・骨折, 運動機能低下	長時間作用型は使用するべきではない. トリアゾラムは健忘のリスクがあり使用するべきではない. ほかのベンゾジアゼピン系も可能な限り使用を控える. 使用する場合最低必要量をできるだけ短期間使用に限る.	エビデンスの質: 高 推奨度: 強
	非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	ゾピクロン, ゴルピデム, エスゾピクロン		転倒・骨折, その他ベンゾジアゼピン系と類似の有害作用の可能性あり	漫然と長期投与せず, 減量, 中止を検討する. 少量の使用にとどめる.	エビデンスの質: 中 推奨度: 強
制吐薬	制吐薬	メトクロプラミド, プロクロルペラジン, プロメタジン		ドパミン受容体遮断作用により, パーキンソン症状の出現・悪化が起きやすい	可能な限り使用を控える.	エビデンスの質: 中 推奨度: 強
緩下薬	酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	腎機能低下	高 Mg 血症	高用量の使用は避ける. 低用量から開始し, 血清 Mg 値をモニターする. 血清 Mg 値上昇時は使用を中止する. 代替薬: 他の作用機序の緩下薬	エビデンスの質: 低 推奨度: 強

出す方法である。特に定期的に10剤以上を内服している場合は、PIMsが投与されている可能性が高くなるため内服薬の検討を行うことが推奨されている¹⁵。PIMsは高齢者においてADEが発現しやすい薬物とされており、減薬・中止することが望ましい。高齢者のPIMsを検出するための基準として、海外では65歳以上の高齢者を対象とした米国老年医学会のBeers criteria (2003年¹⁶, 2012年¹⁷にそれぞれ改定)や欧州のSTOPP¹⁸が用いられている。本邦においては、日本老年医学会から「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」¹⁹の特に慎重な投与を要する薬物のリスト(表2)がこれに該当する。これらの処方内容の評価法は、薬剤師としての習熟度や経験値に関係なくスクリーニングが可能であり、有効であったとの本邦の報告もある²⁰。しかし、米国では2003年にBeers criteriaが発表されて以降、PIMsに関する処方が減少していると複数の報告^{21,22}があるが、処方薬剤数は増加傾向にあることが示されている。これらのスクリーニングツールによる減薬は、リストに従った機械的なものであり、原疾患を悪化させる場合もある。そ

のため、処方薬の適正化はこれらのスクリーニングツールを活用しつつ、個々の薬剤について、現在の治療方法の継続または変更の必要性があるかどうか、服用中の薬剤で中止可能な薬剤はないか、適応疾患や適正用量など推奨される投与方法であるか、実際に服用患者の病状改善に有効であったか、より有効性の高い、あるいはより安全性の高い代替薬への変更は可能か、など医学的・薬学的観点により検討を行う必要がある。加えて、患者の意思・嗜好や生活環境、服薬管理能力や服薬アドヒアランスも考慮した総合的な評価に基づき、多職種でリスク・ベネフィットを協議したうえで減薬を含めた薬剤見直しを実施していくべきである。このことは、前述した2018年4月に厚生労働省が公表した「高齢者の医薬品適正使用の指針(総論編)」¹に明記されており、処方を見直す上での1つのファクターとして高齢者総合機能評価(comprehensive geriatric assessment: CGA)が用いられている。CGAの主な構成要素は、認知機能、日常生活動作(Activities of Daily Living: ADL)、生活環境、患者の薬剤選択嗜好、また服薬管理能力の把

握にまで及ぶ。この指針では、多剤服用患者は病状のみならず、CGAを行ったうえで、ポリファーマシーの問題点が存在する処方、例えば、不良な服薬アドヒアランス、PIMsの処方、同効薬の重複処方、腎機能障害に十分に配慮されていない処方薬の存在などがある場合には、処方を行っている医師のみならず薬剤師など多職種協働にて、該当薬の減量や中止を検討していくとしている。重要な点は、薬剤にのみスポットライトを当てただけではなく、ポリファーマシーに関連する医学・薬学的問題を評価すると同時に、患者の状態把握などの背景を、総合的に評価することが求められていることである。そのため、薬歴、病歴のほかには肝機能、腎機能、電解質などの検査値、患者の背景などの情報と医学的視点から患者における薬物療法の重要性、薬物療法の必要性、効果的であるかどうかの検討、薬学的視点から薬物相互作用、ADE、服薬アドヒアランスの評価検討が必要であり、医師だけ、または医師・薬剤師だけで評価することが不可能であり、医師・薬剤師を中心とした多職種で行うことが重要である。

そして、減薬した後の評価を適切にすることが求められる。すなわち、減薬・治療薬の変更後は、原疾患の増悪が認められないか、過剰な治療効果が出ていないかなど、慎重な経過観察が欠かせない。問題発生の有無を看護師などを含めた多職種間で情報共有・評価をしつつ、適宜処方の適正化を行っていくことが推奨される。また、他施設より処方された薬剤を減薬した場合には、医師の作成する診療情報提供書に加え、減薬に至るまでの経緯をお薬手帳などに記載したり、薬剤師同士の情報提供ツールとしての情報提供書を作成し、施設間での連携を図ることも大切である。これら一連のプロセスを医師のみで実施することは困難であるため、ポリファーマシーへの介入は、多職種でのアプローチが求められる。

診療報酬制度

近年、診療報酬の改定により医師・薬剤師などのポリファーマシーへの取り組みを評価する項目が、保険医療機関・保険薬局それぞれに対し新設されており、ポリファーマシーへの薬剤師の働きかけが求められている。

以下に、令和2年度改訂時点での薬剤師が関与するポリファーマシー関連の診療報酬の一部内容およびポリファーマシーへの介入手法について説明する。

1. 保険医療機関でのポリファーマシーに関連する診療報酬

医療機関においては「薬剤総合評価調整加算」が、平成28年4月に新設された。これにより入院前に6種類以上の内服薬を処方されていた患者において、処方内容を総合的に評価したうえで調整し、退院時に処方される内服薬を2種類以上減薬した場合に250点の算定が可能になった。

令和2年4月からは2段階構えの算定となり、加えて多職種によるカンファレンスが必須となった。また、チームで対応したが、2剤減薬に至らなくとも用法の変更などが行われていれば、薬剤総合評価調整加算(100点)は算定可能となり、一律の減薬ではなく、適切な処方を見極めることが重要であることが示された。薬剤総合評価調整加算を算定し、さらに退院時に2剤以上減薬となった際には、薬剤調整加算(150点)が上乘せ算定できる。入院前の処方薬の内容に変更、中止などの見直しがあった場合について、退院時の見直しの理由や見直し後の患者の状態などを文書で保険薬局に対し情報提供した場合退院時薬剤情報連携加算(60点)が追加になり、退院時の薬物療法サマリーの作成が必須となった(表3)。

2. 保険薬局でのポリファーマシーに関連する診療報酬

診療報酬では保険薬局におけるポリファーマシーへの取り組みについても多くの項目で評価されている。

複数の医療機関に通院している多くの患者において、処方元の医療機関が異なると、双方の処方情報を知りえない場合があり、同効薬が重複処方されることにつながる。理想はかかりつけ医が処方を一元化することであるが、専門性の問題などから一元化できないのが実際である。この問題の解決が期待されるのが平成28年度の診療報酬改定により新設された「かかりつけ薬剤師指導料」(かかりつけ薬剤師制度)である。かかりつけ薬剤師は、「患者の服薬状況を一元的・継続的に把握し、それに基づき患者へ指導等を行い、また、得られた患者情報に基づき、かかりつけ医に服薬情報等を報告するとともに、薬学的見地から処方内容の疑義照会や処方提案等を行う」とされ、24時間対応できる体制を整えている等の施設基準および算定要件を満たし、患者に文書を用いた説明を実施したうえで同意を取得した場合に算定が可能となる。かかりつけ薬剤師となった薬剤師は、当該患者の薬物治療に対し責任をもつ担当者となり、ほかの医療機関がかかりつけ薬剤師の情報を確認できるよう、患者のお薬手帳

表3 ポリファーマシーに関する診療報酬（保険医療機関において）

①薬剤総合評価調整加算（退院時1回） 100点
ア 患者の入院時に、関連ガイドライン等を踏まえ、特に慎重な投与を要する薬剤等の確認を行う。
イ アを踏まえ、多職種によるカンファレンスを実施し、薬剤の総合的な評価を行い、処方内容の変更または中止を行う。
ウ カンファレンスにおいて、処方変更の留意事項を多職種で共有したうえで、患者に対して処方変更に伴う注意点を説明する。
エ 処方変更による病状の悪化等について、多職種で確認する。
②薬剤調整加算（退院時1回） 150点
①に係る算定要件を満たしたうえで、次のいずれかに該当する場合に、さらに所定点数に加算する。
・退院時に処方する内服薬が2種類以上減少した場合
退院時薬剤情報連携加算 60点
入院前の処方薬の内容に変更、中止等の見直しがあった場合について、退院時に見直しの理由や見直し後の患者の状態等を記載した文書を薬局に対して情報提供を行った場合に加算

表4 処方の工夫と服薬支援の主な例

服用薬剤数を減らす	<ul style="list-style-type: none"> ◆力価の弱い薬剤を複数使用している場合は、力価の強い薬剤にまとめる ◆配合剤の使用 ◆対症療法的に使用する薬剤は極力頓用で使用する ◆特に慎重な投与を要する薬物のリストの活用
剤型の選択	<ul style="list-style-type: none"> ◆患者の日常生活動作（ADL）の低下に適した剤型を選択する
用法の単純化	<ul style="list-style-type: none"> ◆作用時間の短い薬剤よりも長時間作用型の薬剤で服用回数を減らす ◆不均等投与を極力避ける ◆食前・食後・食間などの服用方法をできるだけまとめる
調剤の工夫	<ul style="list-style-type: none"> ◆一包化 ◆服薬セットケースや服薬カレンダーなどの使用 ◆剤型選択の活用（貼付剤など） ◆患者に適した調剤方法（分包紙にマークをつける、日付をつけるなど） ◆嚥下障害患者に対する剤型変更や服用方法（簡易懸濁法、服薬補助ゼリー等）の提案
管理方法の工夫	<ul style="list-style-type: none"> ◆本人管理が難しい場合は家族などの管理しやすい時間に服薬をあわせる
処方・調剤の一元管理	<ul style="list-style-type: none"> ◆処方・調剤の一元管理を目指す（お薬手帳等の活用を含む）

にかかりつけ薬剤師の氏名、保険薬局名と連絡先を明記することとなり、医療機関からの患者に関する問い合わせ窓口としても機能することが求められる。

かかりつけ薬剤師制度を有効活用することで、複数の医療機関からの処方情報の一元管理が実現する。また、重複処方が発生した際に、かかりつけ薬剤師がどちらの医療機関の処方を中止し、どちらを継続させるかの調整役を担うことで、重複処方やそれに起因するADEを防止することが可能となる。

さらに、平成30年度の診療報酬改定により新設された「服用薬剤調整支援料1」も保険薬局におけるポリファーマシーへの取り組みを評価するものである。これは、保険医療機関における「薬剤総合評価加算・管理料」と同様に、6種類以上の内服薬を処方されていた患者において、2種類以上の減薬を実施した場合が算定条件となる。薬剤を減らしたいという患者の意向を確認し、一定期間服用している薬剤の必要性を患

者と相談したうえで、薬剤師が文書を用いて処方医に処方提案を行う必要がある。さらに、令和2年度改訂では、「服用薬剤調整支援料2」が新設された。これは、保険薬局において患者の服薬情報を一元的に把握し、重複投薬の有無の確認を行ったうえで、処方医に重複投薬等の解消にかかわる提案を行う取り組みを評価したもので、3カ月に1回、100点算定できる。「服用薬剤調整支援料1」と同様に、文書による提案が条件となる。従来、保険薬局でのポリファーマシーを含めた処方内容の適正化への取り組みは、薬の受け渡し時に、患者からの服薬情報等に基づいて薬の重複、残薬調整や薬物療法の安全性に直結する内容に対する疑義照会をし、処方変更された場合に「重複投薬・相互作用等防止加算」として診療報酬上で評価されていたが、「服用薬剤調整支援料」の新設により、薬の受け渡し時以外でも、処方内容の適正化への取り組みが評価されることとなった。

ポリファーマシー回避への薬剤師の介入

1. 病棟薬剤業務

入院患者に対するポリファーマシーへの介入点として、病棟薬剤業務の1つである入院時持参薬確認を行う際に挙げられる。持参薬確認は、薬剤師が持参薬の内容と問題点を確認したうえで、医師に対し服薬計画を提案する。具体的には、患者状況、入院時病名、持参薬情報をもとに問題点を検討し、持参薬鑑別書を作成すると同時に、服薬計画を示し、医師に継続や中止などの処方提案を行っている。持参薬服用計画変更提案時における服薬薬剤数が減少したという報告²³もあり、持参薬鑑別時にCGAを考慮しつつ、適切な薬物治療が行えているかを評価することは、ポリファーマシー対策に有用と思われる。

また、前述したとおり令和2年度の診療報酬改定で、多職種でのカンファレンスにおいて、患者の薬物治療について評価を行い、中止や変更を行うと、100点の加算が認められた。当院では、救命救急センターにおける病棟カンファレンスや、抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team : AST)、栄養サポートチーム (Nutrition Support Team : NST)、呼吸ケアチーム (Respiratory care Support Team : RST)、心不全チーム、緩和ケアチーム (Palliative Care Team : PCT)、褥瘡対策チームなどのチーム医療のなかでのカンファレンスも、薬物治療を評価する場として活用するように努めている。

病棟業務の1つである入院患者の投薬状況確認を行う際にもポリファーマシー対策への取り組みを行うことができる。例えば、急性期患者では、必要性から複数の薬剤が追加されることが多いが、急性期症状が安定してきた段階で、急性期に追加された薬剤の減量・中止および急性期に中止された薬剤の再開を含め、処方内容の見直しを実施する。また、慢性期患者においては、長期的な安全性と服薬アドヒアランスの維持、患者のQOLと服薬支援を行う介護者のQOL向上の観点から、より簡便な処方を心がけ、漫然と処方継続されることがないように定期的に処方見直しを行う。

退院処方についても、CAGを評価したうえで、飲みやすく、服薬アドヒアランスが保たれるような処方の提案と、服薬支援を行う(表4)。退院後、自宅での服薬アドヒアランスが維持でき、病状の安定化が継続することで、不要な薬剤の追加を回避することができる。

2. ポリファーマシー対策チーム

ポリファーマシー対策チームを組織し、対策を行っている施設^{24,25}がある。処方を検討する際に詳細な薬歴など薬に関する情報を収集し、医師や薬剤師だけでなく、患者の生活状況の把握、服薬状況の把握、ADEが疑われるような症状、非薬物療法の介入の必要性、嚥下機能、患者・家族の治療に対する思いといった情報を収集し、多職種で処方を見直すことを目的としている。主な職種は、医師、薬剤師、看護師、管理栄養士、言語聴覚士、医事課職員などである。チームからの提案内容は、主に、①削減候補薬の選定、②服薬支援、③非薬物療法の提案である。削減候補薬に関しては、ADEの被疑薬やPIMsなどを中心に積極的に削減候補薬を選定する。候補薬選定協議の際は、各診療科と十分なディスカッションをするのは当然のことながら、減薬の必要性を丁寧に患者に説明することもチームの重要な役割である。そして、ポリファーマシーの適正化において、処方変更が正しかったのか評価するため、薬剤師は退院時の薬物療法サマリーの作成を行い、退院後も継続的な取り組みが行われるように情報提供を行っている。

3. お薬手帳

お薬手帳は重複投与および相互作用の防止のため、患者の薬剤服用歴、副作用歴および薬剤服用時の注意事項などを記録するものであるが、重複投与回避の72.0%および併用薬の情報収集の71.6%にお薬手帳が有用であったとしている²⁶。お薬手帳の活用は、患者情報の共有を可能とし、適切な薬物療法を確認するために重要な役割を担っており、患者やその家族に対しお薬手帳の重要性について説明することが大切である。診療報酬上においても、お薬手帳の活用実績の低い保険薬局において「薬剤服用歴管理指導料」を減算するなど、お薬手帳の有効活用が推し進められている。

4. レーシングレポート

薬剤情報提供書とはトレーシングレポートとも呼ばれ、平成28年度の診療報酬改定以降、「服薬情報提供料」が算定可能となったことから、注目を浴びている。トレーシングレポートとは、保険薬局で患者から聴取した情報のうち、疑義照会には至らず緊急性は低いものの、医師が知らないであろう、患者の薬物療法を実施する上で重要なものを提供し、次回の診察時に活用してもらうことを目的とした文書である。

保険薬局においては、患者より薬剤による副作用を

疑っていること、服薬アドヒアランス、残薬状況、他院の受診情報、OTC医薬品や健康食品の有無、治療に対する不安や不信など、医師には伝えていなくても薬剤師に相談するというケースが多々あるため、薬剤師だけでは解決できない問題を医師と共有するツールとしてトレーシングレポートは非常に有用である。そして、貴重で有意義な内容のトレーシングレポートを通じたやり取りを繰り返すことで、医師との信頼関係を築くことが、より複雑なポリファーマシー対策につながる。

5. ブラウンバック運動

残薬等への取り組みとして、「ブラウンバック運動」と呼ばれる活動も知られてきている。ブラウンバック運動とは、患者が日常的に服用している薬剤（医療用医薬品、OTC医薬品、サプリメント等）を保険薬局に持参し、副作用や相互作用の危険性などを保険薬局薬剤師が点検することで、潜在的な問題を早期発見、早期対策につなげる活動である。1980年代のアメリカではじまり、茶色の紙袋に薬を入れて薬局に持ってくるように働きかけたことから「ブラウンバック運動」と名付けられた。イギリスでも医療用医薬品、OTC、サプリメントの相談は Medicines Use Review と呼ばれ、薬局薬剤師の業務として確立された。日本では、日本薬剤師会が支援しているほか、地域薬剤師会や地方自治体で行われている活動である。

症例

当院薬剤師がポリファーマシーに対し介入した症例を紹介する。

<症例1>

70歳女性。急性虫垂炎に対し入院加療した患者。持参薬確認時、薬剤師が訪問し、初回面談を実施した。入院時の持参薬の内容を以下に示す。

- ・エルデカルシトールカプセル 0.75 μ g 1カプセル 1日1回 朝食後
- ・アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠 2.5 mg 1錠 1日1回 朝食後
- ・ボノプラザンフマル酸塩錠 20 mg 1錠 1日1回 朝食後
- ・ピタバスタチンカルシウム口腔内崩壊錠 1 mg 1錠 1日1回 夕食後
- ・クロナゼパム錠 0.5 mg 1錠 1日1回 就寝前
- ・トラマドール塩酸塩徐放錠 (1日 2回投与型) 0.5

錠 1日1回 就寝前

- ・ドンペリドン錠 10 mg 3錠 1日3回 毎食前
- ・ビフィズス菌錠 12 mg 3錠 1日3回 毎食後
- ・トリメブチンマレイン酸塩錠 100 mg 3錠 1日3回 毎食後
- ・テプレノンカプセル 50 mg 3カプセル 1日3回 毎食後
- ・ミロガバリンベシル酸塩錠 5 mg 4錠 1日2回 朝夕食後

線維性筋炎の既往があり、近医ペインクリニックにてトラマドール塩酸塩徐放錠、ミロガバリンベシル酸塩錠 5 mg を処方されており、両剤による副作用と考えられる嘔気が出現したため、ドンペリドン錠、ビフィズス菌錠、トリメブチンマレイン酸塩錠が追加処方されていた。ここで、薬剤師が目にした点は、徐放錠であるトラマドール塩酸塩徐放錠を 0.5 錠に分割して服用している点である。トラマドール塩酸塩徐放錠であるワントラム[®]錠 100 mg のインタビューフォームによると「本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり又はかみ砕いたりしないように指示すること。」と記載がある。薬剤師は、トラマドール塩酸塩徐放錠を分割して服用したことで、急激に血中濃度が上昇し、嘔気が発現した可能性が高いと考え、主治医に提案、担当看護師とも協議し、トラマドール塩酸塩徐放錠の服用を中止し、徐放製剤ではないトラマドール塩酸塩口腔内崩壊錠 25 mg 3錠 1日3回毎食後服薬とした。併せて、主治医より看護師に対し、薬剤変更による患者の疼痛症状悪化がないか注視するよう指示があった。変更後、嘔気が消失したため、嘔気の副作用に対し処方されていたドンペリドン錠、トリメブチンマレイン酸塩錠は中止となった。

退院時は、トラマドール塩酸塩口腔内崩壊錠 25 mg 3錠 1日3回毎食後、ミロガバリンベシル酸塩錠 5 mg 4錠 1日2回朝夕食後にて疼痛管理が可能となり、嘔気に対し服用していたドンペリドン錠、トリメブチンマレイン酸塩錠についても中止継続であった。入院時は 11 剤服用していたが、退院時は 2 剤減薬することができた。

この症例では、薬剤師が持参薬の内容、患者の訴え、製剤特性を総合的に判断し、処方カスケードを改善し、減薬に至った。

<症例2>

60歳男性。腹膜透析関連腹膜炎に対し入院加療し

た患者. 入院時持参薬の内容を以下に示す.

- ・エボカルセト錠 1 mg 1錠 1日1回 朝食後
- ・エボカルセト錠 2 mg 1錠 1日1回 朝食後
- ・トリクロルメチアジド錠 2 mg 2錠 1日1回 朝食後
- ・アジルサルタン錠 20 mg 1錠 1日1回 朝食後
- ・フェブキソスタット錠 10 mg 1錠 1日1回 夕食後
- ・アトルバスタチン錠 10 mg 1錠 1日1回 夕食後
- ・フロセミド錠 40 mg 2錠 1日2回 朝昼食後
- ・ニフェジピン徐放錠 20 mg (24時間持続) 2錠 1日2回 朝夕食後
- ・大建中湯エキス顆粒 (2.5 g/包) 2包 1日2回 朝夕食前
- ・沈降炭酸カルシウム錠 500 mg 6錠 1日3回 毎食直後
- ・炭酸ランタン水和物口腔内崩壊錠 250 mg 6錠 1日3回 毎食直後

入院前の血液浄化法は、週3回の血液透析を実施。腹膜透析カテーテルは洗浄のみ行っていたが、入院後無尿状態となっていた。薬剤師は、無尿状態の患者に利尿剤が持参薬の継続として処方されていることを疑問視。主治医に無尿の患者には禁忌であるトリクロルメチアジド錠とフロセミド錠の2剤の利尿剤の中止を提案し、受諾された。入院時は11剤服用していたが、退院時は2剤減薬することができた。

この症例では、薬剤師が持参薬の内容と入院後の患者の状態を把握し、実施されている薬物治療の問題点を検討し、医師に対し服薬計画を提案することができ、減薬に至った。

結 語

ポリファーマシーは、薬の専門家である薬剤師にとって、積極的に関わっていくべき問題である。また、処方全体を俯瞰できる強みも持ち合わせている。診療報酬についても、薬剤師が実施する業務として認められており、社会全体から期待されていると言える。しかし、機械的に削減を目指すのではなく、ポリファーマシーの問題点を患者に説明し、また、患者の社会的背景などを考慮し、丁寧な説明を行った上で、初めて減薬に向けた活動が始められる。また、多職種で取り組むことが重要であるのは、本稿で強調してきたとおりである。このポリファーマシーの問題を解決するた

めに、薬剤師は、薬学的観点から積極的に関与することが求められる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 厚生労働省：高齢者の医薬品適正使用の指針，総集編，2018. https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/kourei-tekisei_web.pdf
2. Taro Kojima, Masahiro Akishita, Yumi Kameyama, et al.: High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 761-762.
3. Doron Garfinkel, Derelie Mangin: Feasibility Study of a Systematic Approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults. *ARCH INTERN MED* 2010; 170: 1648-1654.
4. Concepció Violan, Quintí Foguet-Boreu, Gemma Flores-Mateo, et al.: Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLOS One* 2014; 9: e102149.
5. Yusuke Suzuki, Masahiro Akishita, Hidenori Arai, Shinji Teramoto, Shigeto Morimoto, Kenji Toba: Multiple consultations and polypharmacy of patients attending geriatric outpatient units of university hospitals. *Geriatr Gerontol Int* 2006; 6: 244-247.
6. Richard W Pretorius, Gordana Gataric, Steven K Swedlund, John R Miller: Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician* 2013; 87: 331-336.
7. Taro Kojima: The Need for Actions Against Polypharmacy in Older People With Frailty. *Annals of Geriatric Medicine and Research* 2018; 22: 111-116.
8. Anne Halli-Tierney, Catherine Scarbrough, Dana Carroll: Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician* 2019; 100: 32-38.
9. Taro Kojima, Masahiro Akishita, Tetsuro Nakamura, et al.: Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 425-430.
10. Johanna Jyrkka, Hannes Enlund, Piia Lavikainen, Raimo Sulkava, Sirpa Hartikainen: Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2011; 20: 514-522.
11. 鳥羽研二, 秋下雅弘, 水野有三ほか：薬剤起因性疾患. *日本老年医学会雑誌* 1999; 36: 181-185.
12. Richard W Pretorius, Gordana Gataric, Steven K Swedlund, John R Miller: Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician* 2013; 87: 331-336.
13. NHS England: Pharmaceutical waste reduction in the NHS. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/06/pharmaceutical-waste-reduction.pdf>
14. 益山光一：厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）「医薬保険財政への残薬の影響とその解消方策に関する研究」平成 27 年度研究報告 2008. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-H>

- okenkyoku-Iryouka/0000103268.pdf
15. Martin Duerden, Tony Avery, Rupert Payne: Polypharmacy and medicines optimization. Making it safe and sound. The King's Fund 2013.
 16. Donna M Fick, James W Cooper, William E Wade, Jennifer L Waller, J Ross Maclean, Mark H Beers: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med 2003; 163: 2716-2724.
 17. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 616-631.
 18. Denis O'Mahony, David O'Sullivan, Stephen Byrne, Marie Noelle O'Connor, Cristin Ryan, Paul Gallagher: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2015; 44: 213-218.
 19. 日本老年医学会, 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班: 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. メジカルビュー社 東京.
 20. 小島史愛, 木村丈司, 宇田篤史ほか: STOPP criteria を用いた高齢者のポリファーマシーに対する薬剤師による介入. 医療薬学 2016; 42: 78-86.
 21. Christina J Charlesworth, Ellen Smit, David S H Lee, Fatimah Alramadhan, Michelle C Odden: Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2015; 70: 989-995.
 22. Kristine Thorell, Patrik Midlöv, Johan Fastbom, Anders Halling: Use of potentially inappropriate medication and polypharmacy in older adults: a repeated cross-sectional study. BMC Geriatr 2020; 20: 73.
 23. 中山佳代子, 米澤 淳, 杉本充弘ほか: 病棟薬剤師の持参薬服薬計画提案によるポリファーマシー改善と医療者負担軽減効果. 日本病院薬剤師会雑誌 2017; 53: 1109-1114.
 24. 溝上文博: 急性期病院での取り組み. 医学の歩み 2020; 275: 323-328.
 25. 佐々木忠徳, 嶋村弘史, 赤川圭子, 白井 敦, 古田康之, 百 賢二: ポリファーマシー対策チーム. 老年内科 2020; 1: 217-222.
 26. 飯嶋久志, 安藤秀人, 井伊正巳, 伊藤 均, 石井一昭: 千葉県薬剤師会会員薬局における医薬品情報源とお薬手帳の活用に関する調査. 医療薬学 2003; 29: 544-551.

(受付: 2021年10月5日)

(受理: 2021年12月14日)

日本医科大学医学会雑誌は, 本論文に対して, クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した. ライセンス採用後も, すべての論文の著作権については, 日本医科大学医学会が保持するものとする. ライセンスが付与された論文については, 非営利目的の場合, 元の論文のクレジットを表示することを条件に, すべての者が, ダウンロード, 二次使用, 複製, 再印刷, 頒布を行うことができる.

—症例報告—

IMPELLA 補助管理中に脳内出血をきたし開頭血腫除去術を施行した1例

古梅 香^{1,2} 中江 竜太¹ 中田 淳³ 五十嵐 豊¹
増野 智彦¹ 山本 剛³ 横堀 将司¹

¹日本医科大学付属病院高度救命救急センター

²和歌山県立医科大学付属病院麻酔科教室

³日本医科大学付属病院心臓血管集中治療科

A Case of Intracerebral Hemorrhage during IMPELLA Support and Craniotomy for
Hematoma Removal

Kaori Kobai^{1,2}, Ryuta Nakae¹, Jun Nakata³, Yutaka Igarashi¹,
Tomohiko Masuno¹, Takeshi Yamamoto³ and Shoji Yokobori¹

¹Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School

²Department of Anesthesiology, Wakayama Medical University

³Division of Cardiovascular Intensive Care, Nippon Medical School Hospital

Abstract

IMPELLA[®] (Abiomed) is a catheter-type left ventricular assist device (LVAD) with a built-in micro axial flow pump that removes blood from the left ventricle and delivers it to the ascending aorta. Use of this device for severe heart failure has recently increased. Here, we report a case of intracerebral hemorrhage occurring during the introduction of IMPELLA support which was successfully treated by craniotomy. The patient was a 23-year-old man who was admitted to another hospital with the diagnosis of low cardiac output syndrome associated with dilated cardiomyopathy. He was treated with respiratory management, including noninvasive positive pressure ventilation, and circulatory management with inotropic drugs and an intra-aortic balloon pump. His respiratory and circulatory condition worsened, however, and he was transferred to our hospital for advanced heart failure treatment. After admission, an IMPELLA CP was inserted via the right femoral artery and his hemodynamics were stabilized. However, weaning from the IMPELLA CP failed due to a lack of cardiac recovery, and ventricular support was escalated from the IMPELLA CP to IMPELLA 5.0 via the right subclavian artery. On the 36th day after admission, the patient suddenly developed intracerebral hemorrhage in the temporal and parietal lobes with midline shift, and craniotomy was performed under IMPELLA support. The postoperative course was good and he was able to walk with assistance. He was transferred to a rehabilitation hospital on the 105th day of hospitalization. Few reports of IMPELLA-related hemorrhagic stroke have appeared, and the incidence is not precisely known. To our knowledge, craniotomy under IMPELLA support has not been previously reported, and the accumulation of additional cases is required.

Correspondence to Kaori Kobai, Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: kobai.k.0910@gmail.com

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

(日本医科大学医学会雑誌 2022; 18: 212-215)

Key words: Impella, ventricular assist device, anticoagulation, intracerebral hemorrhage, craniotomy

緒言

IMPELLA® (Abiomed) は、左室内から血液を脱血し上行大動脈に送血する超小型軸流ポンプを内蔵したカテーテルタイプの左室補助装置 (left ventricular assist device ; LVAD) であり、近年重症心不全に対して使用されることが増えているデバイスである。本邦には IMPELLA 2.5, CP, 5.0 の3種類があり、IMPELLA 2.5 と IMPELLA CP は大腿動脈穿刺によって挿入され、流量の大きい IMPELLA 5.0 は外科的カットダウンで人工血管を介して挿入される。IMPELLA による治療中の主な合併症として出血性合併症が知られている。今回我々は IMPELLA 補助管理中に脳内出血をきたし、開頭血腫除去術施行し良好な転帰を辿った症例を経験したので報告する。

症例

患者：23 歳，男性

主訴：労作時息切れ，易疲労感

既往歴：アトピー性皮膚炎

現病歴：6 カ月前からの労作時息切れと易疲労感を主訴に前医を受診し、拡張型心筋症に伴う低心拍出量症候群の診断で入院となった。非侵襲的陽圧換気療法による呼吸管理、強心薬と大動脈内バルーンパンピング (intra-aortic balloon pump ; IABP) による循環管理を継続していたが、呼吸循環状態が悪化したため、気管挿管を施行し、第 9 病日に当院へ搬送となった。

経過：来院時は鎮静剤を使用しており意識レベル Glasgow Coma Scale 3 (E1VTM1), BP 129/78 mmHg, HR 98 であった。身体所見では頸静脈怒張を認め、胸部 Xp では心胸郭比 63% と心拡大を認め、胸水貯留と肺うっ血を認めた。転院同日に IABP を抜去し IMPELLA CP とスワングアンツカテーテルを挿入し、IMPELLA パージ液含有ヘパリン持続投与により活性化凝固時間 (activated clotting time ; ACT) 160~180 秒を目標に管理した (Fig. 1)。第 8 病日に気管切開術を施行した。IMPELLA CP により循環管理を継続したが、心不全が改善しなかったため、第 10 病日

に右鎖骨下動脈に人工血管を装着し、IMPELLA 5.0 に入れ替えした。その後は循環動態は軽快し、徐々に鎮静剤を減量し、第 13 病日には指示入力可能となり、第 25 病日から経口摂取も開始した。

植込み型補助人工心臓や心臓移植を念頭に管理を継続していたが、第 36 病日朝から発熱、血圧低下を認め、カテーテル感染による敗血症を考え、血液培養を採取し、抗菌薬を開始した。同日夕に突如意識レベルが GCS 6 (E1VTM4) に低下するとともに瞳孔不同が出現した。頭部 CT を撮影すると、左側頭葉から頭頂葉にかけて正中偏位を伴う脳内出血を認めた (Fig. 2)。三次元脳血管造影では異常血管や脳動脈瘤は認めなかった。同日の血液検査では、血小板 $311 \times 10^9/L$, APTT 81.2 秒であった。救命救急科医師と心臓血管集中治療科医師と協議の上、IMPELLA の中断は循環動態の破綻をきたす可能性があり、更なる出血を予防するために IMPELLA パージ液含有ヘパリン持続投与を一旦中止とし、IMPELLA 補助下で開頭血腫除去術を行う方針とした。

手術は左前頭側頭開頭を行った。脳腫脹が強く、血腫を除去するも止血に難渋した。可能な限り血腫を除去し、頭蓋内圧 (intracranial pressure ; ICP) 管理目的に脳室ドレーンと ICP センサーを挿入し、人工硬膜により硬膜を閉鎖し、外減圧として手術を終了した (Fig. 3)。術中に赤血球を 10 単位、新鮮凍結血漿を 10 単位輸血した。術中 ACT は 129~138 秒で推移したが、IMPELLA 軸流ポンプ及びカテーテル内の血栓形成による補助流量の低下等を示唆する所見は認めず、安定した血行動態下で施術を行うことができた。術翌日から IMPELLA パージ液含有ヘパリン持続投与を再開した。術後 ICP は 20~25 mmHg で経過し、脳室ドレーンからの髄液ドレナージと体温管理、浸透圧利尿剤で治療を行った。第 36 病日に採取した血液培養からは *Staphylococcus aureus* が検出された。その後、血行動態は安定しており、第 38 病日に IMPELLA から離脱した。脳浮腫の軽快と共に ICP は低下し、第 46 病日に脳室ドレーンと ICP センサーを抜去した。その後は徐々に意識障害は軽快し、右不全片麻痺と失語症、高次脳機能障害を認めるものの装具歩行可能となり、第 105 病日にリハビリ病院に転院した。

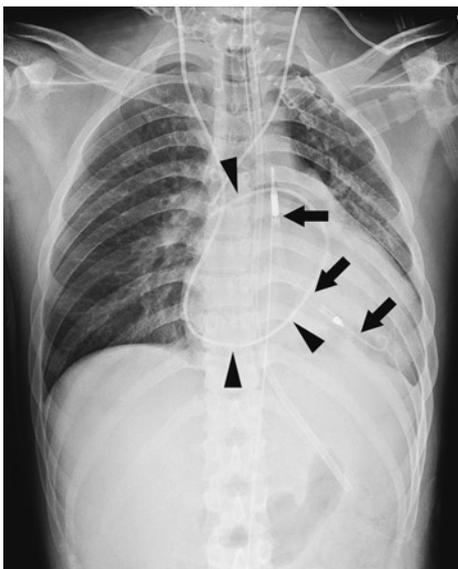


Fig. 1 Chest X-ray showed cardiomegaly with a cardiothoracic ratio of 63%, pleural effusion and pulmonary congestion, and presence of IMPELLA CP (arrows) and Swan-Ganz catheter (arrowheads).

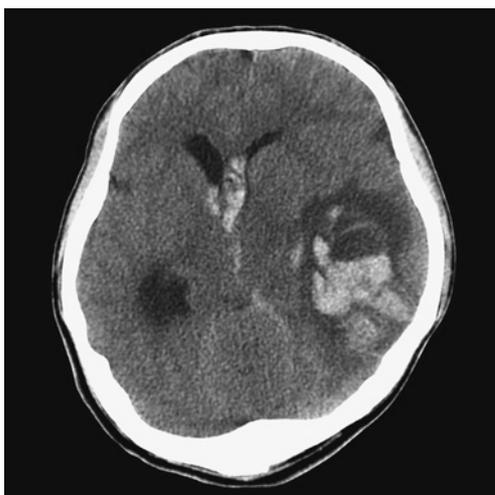


Fig. 2 Head CT scan showed intracerebral hemorrhage in the temporal and parietal lobes with midline shift.

考 察

近年、欧米では心原性ショックバイタルに対する標準的なLVADとしてIMPELLAが用いられている。IMPELLAは、左室内に位置する吸入孔からカテーテル内に植え込まれた超小型軸流ポンプにより血液を吸い上げ、上行大動脈に位置する吐出孔から順行性に血液を駆出する。循環補助効果とともに左室減負荷の効

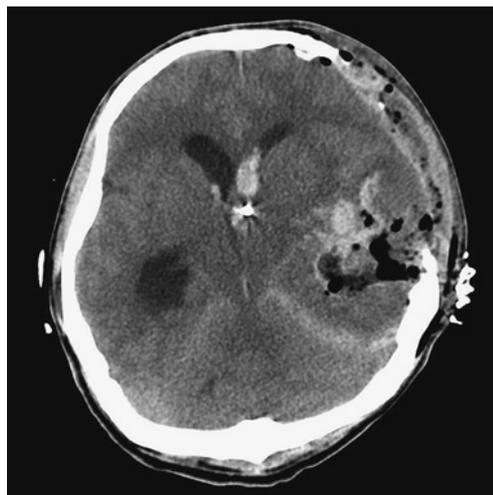


Fig. 3 Postoperative CT scan showed significant removal of the hematoma and external decompression.

果をもち、左室拡張末期圧減少による壁ストレス減少、心筋酸素消費量減少および冠血流増加を得ることができる¹⁴。

出血性および虚血性脳卒中は、植込型左室補助人工心臓使用患者の死亡の主な原因であり、周術期に多く発生することが知られているが⁵⁻⁹、短期的なLVADであるIMPELLAの出血性および虚血性脳卒中に関する報告は少なく、正確な発生率は不明である。HassettらはIMPELLAを挿入した79例の前向き研究において、6名(7.6%)に中央値5日(範囲1~8日)の時点で脳卒中を発症し、うち2名が脳内出血であったと報告した¹⁰。脳内出血の原因は抗凝固薬の使用と血小板減少症に起因すると述べている。IMPELLAの留置は、軸流ポンプ及びカテーテル内血栓形成による塞栓症のリスクを予防するためにヘパリンの持続投与が必要である一方、出血性合併症のリスクにもさらされることになる。また、急性心筋梗塞による心原性ショックの症例をIABP導入群と経皮的LVAD導入群に割り当てた無作為化試験では、新鮮凍結血漿輸血と血小板輸血は経皮的LVAD導入群で有意に多く、播種性血管内凝固症候群の発症率も経皮的LVAD導入群に多かったと報告されており¹¹、さらに経皮的LVADの4日間を超える長期間の使用は出血性合併症のリスクが増加することも報告されている^{11,12}。本邦では心臓移植の適応となっても、LVADの装着期間が長くなる傾向にあるため、より留意する必要がある。本症例は脳内出血発症時の血小板値は基準値内であり、播種性血管内凝固症候群の診断基準も満たさなかったことから、脳内出血の発症機序として

はヘパリン投与に伴う脳内出血や脳血栓塞栓症に伴う出血性梗塞が考えられた。血液培養から *Staphylococcus aureus* が検出されたことから感染性脳動脈瘤破裂の可能性も考えられたが、三次元脳血管造影で脳動脈瘤は認めなかったことから否定的であった。

補助人工心臓や体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation; ECMO) などによる機械的循環補助を受けている患者に発症した脳内出血に対する開頭術の報告は少数の観察研究がある。Factora らは機械的循環補助を受けている患者が脳内出血をきたした場合、死亡率は 92.3% にまで上昇し、開頭術に際しては術中出血と術後出血のリスクを減らすために抗血栓療法を直ちに中止することが不可欠であり、患者が受けていた治療法に応じた中和薬を使用するべきであると述べている¹³。一方、IMPELLA 補助下で開頭術を行った報告は、我々が渉猟した限りなかった。

結 語

IMPELLA 補助管理中に脳内出血をきたし、IMPELLA 補助下に開頭血腫除去術を施行した 1 例を経験した。経皮的 LVAD における脳卒中の危険因子と予測因子を特徴づけるために、今後症例の蓄積やさらなる研究が必要である。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- Engstrom AE, Sjauw KD, Baan J, et al: Long-term safety and sustained left ventricular recovery: long-term results of percutaneous left ventricular support with Impella LP2.5 in ST-elevation myocardial infarction. *EuroIntervention* 2011; 6: 860-865.
- Griffith BP, Anderson MB, Samuels LE, Pae WE Jr, Naka Y, Frazier OH: The RECOVER I: a multicenter prospective study of Impella 5.0/LD for postcardiotomy circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 548-554.
- O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DH, et al: The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. *J Interv Cardiol* 2014; 27: 1-11.
- Rommelink M, Sjauw KD, Henriques JP, et al: Effects of left ventricular unloading by Impella recover LP2.5 on coronary hemodynamics. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 532-537.
- Acharya D, Loyaga-Rendon R, Morgan CJ, et al: INTERMACS Analysis of Stroke During Support With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices: Risk Factors and Outcomes. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 703-711.
- Cho SM, Hassett C, Rice CJ, Starling R, Katzan I, Uchino K: What Causes LVAD-Associated Ischemic Stroke? Surgery, Pump Thrombosis, Antithrombotics, and Infection. *ASAIO J* 2019; 65: 775-780.
- Cho SM, Moazami N, Frontera JA: Stroke and Intracranial Hemorrhage in HeartMate II and HeartWare Left Ventricular Assist Devices: A Systematic Review. *Neurocrit Care* 2017; 27: 17-25.
- Frontera JA, Starling R, Cho SM, et al: Risk factors, mortality, and timing of ischemic and hemorrhagic stroke with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 673-683.
- Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al: Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1495-1504.
- Hassett CE, Cho SM, Hasan S, et al: Ischemic Stroke and Intracranial Hemorrhages During Impella Cardiac Support. *ASAIO J* 2020; 66: e105-e109.
- Thiele H, Sick P, Boudriot E, et al: Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2005; 26: 1276-1283.
- Hall SA, Uriel N, Carey SA, et al: Use of a percutaneous temporary circulatory support device as a bridge to decision during acute decompensation of advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 100-106.
- Factora FN, Bustamante S, Spiotta A, Avitsian R: Intracranial hemorrhage surgery on patients on mechanical circulatory support: a case series. *J Neurosurg Anesthesiol* 2011; 23: 30-34.

(受付: 2022 年 1 月 13 日)

(受理: 2022 年 1 月 20 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

一話 題一

消化器癌・化学療法のゆくえ

日本医科大学消化器内科学
河越 哲郎

消化器癌・化学療法 今と昔

私が医師になりたての頃、今から25年くらい前の切除不能胃癌の治療というと、本人はさておき、家族だけ呼び出して「胃癌の末期です。手の施しようがありません。」とムンテラし、本人には「胃におおきな潰瘍があって具合が悪いようです。入院して治療しましょう。」と告知は行わず、症状緩和のみを行い、患者は「良性潰瘍と聞いているのに、どんどん具合が悪くなってきて、みんな癌を隠しているのかも。」と疑心暗鬼となり数カ月で亡くなっていくという状況でした。当時は、癌というと、「治らない、死に直結する病気」と考えられていたので、本人に告知すべきか否かという問題は、医学部受験の小論文など、さまざまな局面で議論されましたが、一般に本人には告知をしないケースが多かったように思います。

あれから25年、今はどうでしょう。2人に1人が癌に罹患し、3人に1人が癌で亡くなる時代となり、癌は今やなじみ深い国民病となりました。早期発見してきちんとした治療を行えば癌で亡くなる患者はほとんどなくなり、転移性進行癌であっても、細胞障害性の抗癌剤に加えて分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬など、さまざまな薬剤の登場により、あきらかに生存期間は延長しました。例えば、切除不能胃癌では25年前の3カ月程度から現在では15カ月を超える生存期間になってきました。また、多くの人が癌に罹患するということや、抗癌剤は骨髄抑制や吐き気、倦怠感など、つらい副作用がつきものなので、きちんとした情報を本人に伝えないと治療継続は困難になってしまう状況があり、現在ではほとんど、癌を告知しないという選択肢はありません。時代を経て癌告知の問題は解決されたのだと思います。

切除不能消化器癌の化学療法は間違いなく進歩してきましたが、現在も多くの課題が残されています。まず、第一に未だ化学療法だけでは癌が根治することはほとんどないということです。化学療法の多くは、治療開始初期は一定の効果を認めますが、その後は効果が減弱するという経過をたどります。したがって、患者にとってみると、いくら最初に化学療法が効いてよかったと言っても「一体いつまでこの治療が継続するのか?」「再増悪したらどうしよう」と言った不安が付いて回るのです。薬剤の副作用も問題です。細胞障害性薬剤の骨髄抑制、末梢神経障害、脱毛、吐き気、倦怠感、分子標的薬の皮膚障害、血栓症、腸穿孔、

肝機能障害、間質性肺炎、免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象（甲状腺機能障害、腸炎、関節炎など）など、副作用は今や非常に多岐にわたり、化学療法を行ったことで新たな病気を作り出してしまうこともあります。そのため、多くの専門分野の医師の助言を参考にしながら治療に臨む必要があります。また、経済的な問題も大きいです。新規薬剤は軒並み高額であり、1カ月の治療に実費で100万円以上かかることは珍しくない状況です。個人の懐も国の懐も大変な状況になっています。

今後のゆくえ

このような問題に直面しながらも今、癌医療革命というべき変化が起きつつあると言われています。その中心がゲノム医療です。ゲノム医療とは、それぞれの患者、癌によって異なる遺伝子情報を調べて効率よく効果的に行う医療です。2015年当時、米国のオバマ大統領は癌患者1人1人に適した治療を施す「プレジジョン・メディシン（個別化治療）」の必要性を提唱し、2016年米国政府は癌研究のスピードを5年間で倍増させる「癌ムーンショット計画」を宣言、目標は延命でなく治癒である、としました。この計画の中心がゲノム医療であり、その周囲を（artificial intelligence：人工知能）AIや血液や尿など体液を用いて癌の診断や治療効果予測を行うリキッド・バイオプシー、免疫治療が固めています。

本邦においても2018年内閣府は「AIホスピタルによる高度診断治療システム」を発足し医療へのAIの導入（AIに電子カルテへの入力を任せる、画像や病理診断をAIに任せるなど）を検討しています。また、2019年6月から標準治療が終了した症例や希少癌症例において癌組織による癌遺伝子パネル検査が保険適用となり実臨床でゲノム医療が始まりました。2019年8月には本邦で初めて血液中に遊離した微量な腫瘍由来DNAからRAS遺伝子変異を検出するというリキッド・バイオプシーによる大腸癌のRAS遺伝子変異検査が実臨床で可能となり、2021年8月には全血を用いた新たな遺伝子パネル検査が保険収載されました。免疫治療に関しては、2017年以降、抗programmed cell death (PD)-1抗体であるnivolumabやpembrolizumabを条件が合えば胃癌、食道癌、大腸癌の治療として実臨床で使用することが可能となってきております。

このように、まだまだ道半ばではありますが、着実に切除不能消化器癌治療は延命から治癒に向かって進歩しつつあります。われわれ、日本医科大学消化器内科学では全ての消化器癌症例に対して上記のような最新、最適の治療を行えるように日々研鑽しております。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

(受付：2021年9月10日)

(受理：2021年10月7日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

—関連施設だより—

近隣の甲状腺専門病院として

小野瀬裕之

医療法人社団金地病院

Thyroid Specialty Hospital near Nippon Medical School

Hiroyuki Onose

Kanaji Hospital

金地病院（写真1）は、昭和33年3月3日に伊藤病院に勤務していた故金地嘉夫が、甲状腺専門病院の初代院長として駒込の地に開業しました。開業後60年をすぎましたが、駒込駅東口徒歩1分という交通の便にも恵まれ、遠方からも多数の患者さまが通院されています。

病床数は38床（うち4床がアイソトープ治療室）で、主に甲状腺手術や放射性ヨウ素内用療法、重症バセドウ病症例などが入院しています。外科、内科、麻酔科、放射線科、耳鼻咽喉科の医師が勤務し甲状腺の専門医療にあたっています。各診察室に超音波検査装置を設置し医師自ら検査を行っています。特筆すべき設備としては、放射性ヨウ素内用療法を行うための放射線治療室、甲状腺癌に対する放射線外照射のためのリニアック、放射性ヨウ素内用療法後の撮像のためのSPECT-CT（写真2）を備えています。

日本医科大学とはつながりも深く、元第二外科主任教授で当院の名誉院長の清水一雄先生、元日本医科大学千葉北総病院院長で残念ながらお亡くなりになった井上哲夫先生が長く勤務され、そのご縁で、第三内科出身の私小野瀬と石井新哉先生、日本医科大学麻酔科出身の後藤真弓先生が勤務しています。また、日本医科大学千葉北総病院メンタルヘルス科の木村真人教授に週一回外来をお願いしています。2019年より日本医科大学の糖尿病内分泌代謝内科・内分泌外科からいらした若い先生方に、甲状腺診療の一翼を担っていただいています。

近年の甲状腺をめぐるトピックスとしては、頸部エコー検査をはじめとした画像検査の大幅な進歩により、甲状腺腫瘍の発見頻度が増加したことがあげられます。甲状腺腫瘍の進行は、多くの場合緩徐ですが、1 cmを超える充



写真1



写真2

連絡先：小野瀬裕之 〒114-0015 東京都北区中里1-5-6 医療法人社団金地病院

URL：<https://www.kanaji.jp>

E-mail：onose@nms.ac.jp

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

実性腫瘍や辺縁が不整で微小石灰化を伴い甲状腺乳頭癌が否定できない腫瘍などは細胞診が必要となります。担当の外科医師が週4日穿刺吸引細胞診を実施しています。手術症例は、原則造影CTで転移の有無を評価し、術前カンファランスで術式を決定し手術を行っています。当院は、放射性ヨウ素内用療法が可能な病室を4床備えており、進行癌症例を中心に積極的に放射性ヨウ素内用療法を実施しています。また、放射線ヨウ素内用療法に抵抗性の甲状腺癌患者では、レンピマをはじめとする分子標的薬による治療を導入しています。合併症のため当院で手術を行うリスクが大きい場合は、大学病院に手術を依頼しています。内科疾患では、難治性のバセドウ病や抗甲状腺薬の副作用症例を中心に、放射性ヨウ素内用療法もしくは外科手術をおこなっています。心房細動や心不全合併症例では、大学病院や近隣の施設と連携をとり診療を行っています。甲状腺疾患は女性に多く、妊娠合併症例ではきめ細かな甲状腺機能のコントロールが要求されるため、他院からご紹介いただくことも多くなりました。

甲状腺疾患の治療は生涯にわたることが多く、通院されている間にさまざまな合併症をおこす患者様が多くおられます。そのため、日本医科大学にも一部の患者様をご紹介しています。今後も、大学の近隣にある甲状腺専門病院として、日本医科大学と連携を取りながら努力していく所存ですのでどうぞよろしく願いいたします。

(受付：2021年4月27日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として簡潔にまとめたものです。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 87, No. 6 (2020 年 12 月発行) 掲載

Ultrasound Modulates Fluorescence Strength and ABCG2 mRNA Response to Aminolevulinic Acid in Glioma Cells

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 310-317)

超音波は神経膠腫細胞において蛍光強度とアミノレブリン酸に対する ABCG2 mRNA 反応を調整する

樋口直司¹ 山口文雄² 朝倉隆之¹ 吉田大蔵^{1,3}

大石由美子⁴ 森田明夫¹

¹日本医科大学脳神経外科

²日本医科大学脳神経外科地域医療システム学講座

³リハビリパーク板橋病院

⁴日本医科大学学生化学・分子生物学

目的：脳腫瘍の光線力学診断(PDD)は、手術中の腫瘍の検出に広く使用されている。5-アミノレブリン酸(5-ALA)蛍光診断は神経膠腫手術において残存腫瘍を検出するのに有効な方法である。5-ALA は細胞内で protoporphyrin IX (PpIX) に変換されヘムに代謝される。腫瘍細胞内ではヘムに代謝されず PpIX が蓄積し PDD に用いられる。しかし glioblastoma のような最も悪性な神経膠腫であっても蛍光強度はあらゆる場合で異なる。そして偽陰性の蛍光は腫瘍の残存をもたらす可能性がある。我々の研究では超音波効果について、細胞内の PpIX と PpIX を細胞質外に排出するトランスポーターである ATP 結合カセット輸送体 (ABCG2) の発現レベルについて調べた。

方法：悪性神経膠腫細胞樹立細胞株は SNB19, U87 MG, および T98G を in vitro 実験に使用した。各培養細胞を 1.0 mM の濃度の 5-ALA にて曝露し、超音波照射を行った (条件: 1 MHz, 3 W/cm², Duty cycle 10%)。光線力学療法の効果を実験を極力減らすため、暗室で実験を行った。培養細胞は 5-ALA 投与単独群と 5-ALA 投与に超音波照射を加えた群に大別し、それぞれの腫瘍細胞の形態を顕微鏡にて観察し、PpIX のレベルは分光計を用い蛍光スペクトルを検出した。ABCG2 の発現は定量 RT-PCR にて計測した。

結果：神経膠腫細胞は超音波照射により培養ケースから溶媒内に遊離したが、培養ケースへ再付着し、ほとんどの細胞は生存し 6 時間後までに元の形態に回復した。PpIX 発現レベルは全ての培養細胞において超音波照射群が 5-ALA 投与単独よりも早く発現した。ABCG2 発現について、超音波照射群では 5-ALA 単独投与群よりも各培養細胞において比較的抑制効果を認めた。

考察：超音波は多種多様な生物学的効果を有する (細胞溶解, 細胞分裂能の変化, 超微細構造の変化, 等)。顕微鏡での細胞の形態観察については、超音波の効果で最も影響が大きい細胞溶解がもたらされるかどうかを確認したが、ほとんどの細胞が生存し、本研究で用いた超音波強度は細胞溶解に至る影響はなく、安全に使用できた。

次に細胞間での PpIX 蛍光スペクトラムのレベルについては、T98G 細胞株が一番高かった。過剰な PpIX は活性酸素 (ROS) による DNA 損傷を生じる可能性があるため、多くの細胞において porphyrin の恒常性を維持する代謝経路を有する。中でも細胞質外へ排出する ABCG2 活性の増加は、5ALA 投与後の細胞質内 PpIX 発現を低下させ、PpIX 蛍光を低下させることが示されている。

本研究では時間依存的に 5ALA 投与後、ABCG2 発現のわずかな増加が認められた。外因的に投与された 5ALA が porphyrin の上昇を引き起こし、ABCG2 等の膜輸送体の活性を高めることにより過剰な porphyrin より細胞を保護するための機構ではないかと考えた。

最近、ABCG2 発現が変化することで、超音波が乳がん幹細胞の化学療法抵抗性を逆転させるという報告もあり、本研究でも ABCG2 発現について調査した。上述の通り、ABCG2 は porphyrin を細胞質外へ排出する膜輸送体であり、ATP 依存性に作用する。またミトコンドリア膜にも局在する。5ALA 投与後の ABCG2 mRNA の上昇に対して、超音波照射を行うと神経膠腫細胞の ABCG2 発現に対する抑制効果を示した。

本研究において超音波照射の条件は、以前の研究で用いた条件で設定した。腫瘍細胞内へ最も多い PpIX の蓄積と人体への安全性を求めた最適条件を見出すため、さらなる研究が必要と思われる。また臨床において超音波による正常細胞への影響を考慮する必要がある。この影響を解明するにも、さらなる研究が必要と考える。

結論：悪性神経膠腫への超音波照射は、細胞内 PpIX レベルを上昇させ、より強い 5-ALA 蛍光の誘導をもたらす。また超音波照射による ABCG2 発現の抑制は、神経膠腫細胞における PpIX 蓄積に寄与する要因の一つである可能性がある。

Association of Magnetic Resonance Imaging Features with Angioleiomyoma Histologic Subtype

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 318-324)

血管平滑筋腫の組織亜型と MRI 像との関連

北川泰之¹ 須藤悦宏² 角田 隆² 南野光彦³
新井 悟³ 高井信朗¹

¹日本医科大学整形外科

²日本医科大学多摩永山病院整形外科

³日本医科大学多摩永山病院病理部

背景および目的：血管平滑筋腫は典型的には有痛性で長径 2 cm 未満の小型軟部腫瘍である。その MRI 所見については十分に解明されておらず、組織亜型との関連はほとんど検討されていない。多数の平均的な大きさの血管平滑筋腫の MRI 像を検討し組織亜型との関連を調べることを目的とした。

方法：2007 年から 2013 年までに経験し、術前に MRI を施行し、信号強度を骨格筋のそれと比較することが可能であった 18 例を対象症例とし、その臨床像、MRI 像、組織像についてレトロスペクティブに検討した。

結果：MRI 像は T1 強調画像では均一で筋肉と等信号を示した。T2 強調画像では充実型、静脈型では不均一な等信号から軽度高信号を示し、海綿型では高信号を示した。ほとんどの病変は被膜を示唆する周辺低信号領域を認め、隣接する脈管を認めた。

結論：今回の結果は組織亜型によって MRI 像が異なることが示唆された。充実型と静脈型では T2 強調像で高信号を示さないことから比較的特徴的な像を示すことが明らかになり、臨床的特徴と MRI 像から術前の推定診断が可能であることが示唆される。

The Thrombopoietin Receptor Agonist Lusutrombopag Is Effective for Patients with Chronic Liver Disease and Impaired Renal Function

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 325-333)

慢性肝疾患患者におけるトロンボポエチン受容体作動薬（ルストロンボパグ）は腎機能障害時に強く作用する

竹内啓人¹ 古市好宏^{1,2} 吉益 悠¹ 笠井美孝¹
阿部正和¹ 杉本勝俊¹ 糸井隆夫¹

¹東京医科大学消化器内科

²新座志木中央総合病院消化器内科

背景：トロンボポエチン（TPO）受容体作動薬であるルストロンボパグは、慢性肝疾患（CLD）患者における血小板減少症の治療薬として開発されたが、その有効性は依然として不明である。

目的：本研究の目的は、ルストロンボパグの有効性を評価し、血小板数の増加に関連する予見因子を特定することである。

対象と方法：血小板減少症を有する CLD 患者 80 名を対象とした。主要評価項目はルストロンボパグ内服後、血小板輸血が不要な程、十分に血小板数が増加（ベースラインから $1.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上）する割合である。副次的評価項目は、奏効率（ベースラインから $1.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上増加）、血小板数増加に関する予見因子、および血小板輸血に対するルストロンボパグの優越性とした。

結果：主要評価項目は 93.8% (80 例中 75 例) であった。奏効率は 96.2% (80 例中 77 例) で、腎機能パラメータ（尿素窒素、クレアチニン、eGFR）は血小板数と有意に負の相関を示し ($p=0.033, 0.049, 0.0014$)、重回帰分析により独立予見因子として抽出された ($p=0.049, 0.0023, 0.0016$)。血小板数増加の中央値は、ルストロンボパグ群が血小板輸血群より有意に高かった ($41,000$ vs. $12,000 / \mu\text{L}$, $p=0.015$)。

結論：CLD に合併した血小板減少症に対するルストロンボパグは血小板輸血よりも有効であった。腎機能障害の有無が血小板数増加に関する独立した予見因子であった。

Interfacility Neonatal Transport for Convalescent Care: Improving Regionalized Care

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 334-338)

回復期にある病的新生児・早産児の施設間戻り搬送が地域の周産期医療に及ぼす効果

島 義雄¹ 松川昇平¹ 矢代健太郎¹ 右田 真²

¹日本医科大学武蔵小杉病院周産期小児医療センター新生児科

²日本医科大学武蔵小杉病院周産期小児医療センター小児科

背景: 新生児集中治療室 (NICU) における治療により回復を得て、専門的な管理の継続が不要となった病的新生児・早産児を、搬送元の病院やクリニックへ戻すことで、地域の NICU 急性期病床を有効に活用することができる。

方法: 当 NICU が稼働を始めた 2013 年 4 月から 2019 年 3 月までの 6 年間に収容した 1,503 例の診療録から、回復期の新生児の施設間戻り搬送の実態を分析し、地域の周産期の医療事情に与える影響について後方視的に検討した。

結果: 急性期の治療を終了して退院前の回復期の管理のために施設間で搬送された病的新生児・早産児は、他の高次 NICU から当 NICU への受け入れが 33 例、当 NICU から地域の病院あるいはクリニックへの戻り搬送が 103 例であった。受け入れ事例については、患児の出生から退院までの全入院期間の 39% が当 NICU での在院であった。反対に、当 NICU から地域の病院あるいはクリニックへの戻り搬送事例のうち、院内出生児であれば 81% は緊急母体搬送された地域の施設へ、院外出生児の場合は 94% を出生した搬送元の施設へそれぞれ帰院させた。

結論: 回復期にある病的新生児・早産児の退院前での施設間搬送は、限られた NICU 病床の有効活用だけでなく、高次施設と退院後の家庭での養護ギャップの橋渡しとしての意義も大きい。戻り搬送を推進して地域での周産期の医療体制をさらに充実させるために、明確な搬送基準と医療資源の適切な分配に関する議論を深めてゆく必要がある。

Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Glaucoma Patients in Japan: An Observational Study

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 339-345)

日本における緑内障患者における血清脳由来神経保護因子

五十嵐勉¹ 中元兼二¹ 小林舞香¹ 鈴木久晴¹

飛田悠太郎¹ 五十嵐徹² 奥田貴久³ 岡田尚巳⁴

高橋 浩¹

¹日本医科大学眼科

²日本医科大学小児科

³日本大学法医学

⁴日本医科大学生化学・分子生物学 (分子遺伝学)

目的: 原発性開放隅角緑内障 (POAG) および正常眼圧緑内障 (NTG) の日本人患者における脳由来神経栄養因子 (BDNF) の血清レベルを検討した。

方法: 白内障手術または線維柱帯切除術を受けた 78 人の患者 (対照として 27 人の緑内障患者と 51 人の非緑内障白内障患者) における血清 BDNF 濃度の前向き観察研究を行った。年齢は 68.8 ± 11.1 歳。POAG と NTG の患者数はそれぞれ 16 人と 11 人であった。POAG は、眼圧測定、隅角検査、視神経乳頭の変化、および視野欠損により診断された。

結果: 血清 BDNF 濃度は、緑内障群 (POAG と NTG の両方を含む) の方が対照群よりも有意に低かった (7.2 ± 3.6 ng/mL 対 12.2 ± 9.3 ng/mL, $p=0.004$)。血清 BDNF 濃度は、中等度の緑内障よりも初期の緑内障の方が低かった。血清 BDNF 濃度と年齢の間に相関関係はなかった。NTG と POAG の患者を比較すると、血清 BDNF 濃度は NTG の方が低かった。血清 BDNF 濃度は、光干渉断層撮影や視野欠損などの緑内障パラメーターに対し有意な相関はなかった。

結論: これは、日本の緑内障患者の血清 BDNF 濃度を調査した最初の研究である。今後の研究で、緑内障の潜在的なバイオマーカーとして BDNF を評価する必要があると考えられた。

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： _____ 投稿日： _____ 年 月 日
 著者名： _____ 所 属： _____
 表 題： _____

- 1. 日本医科大学医学会会員（共著者含む）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、個人情報保護法に準拠している。
- 4. 投稿論文が人間または動物を被験者として研究を記述している場合は、倫理審査委員会の承認を得ている証明および研究対象者からインフォームドコンセントが得られている。
- 5. 投稿論文は、下記の規定どおりである。

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	文字数に含む
話 題	2,200字以内	/	/

- 6. 原稿（文献も含む）にページを記載している。
- 7. 体裁が次の順に構成されている。
 ①表題 ②Title・著者名・所属（和文・英文） ③Abstract（英文） ④Key Words（英語） 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
- 8. Abstractはネイティブチェックを受けている。
- 9. Abstractはdouble spaceで400語以内である。
- 10. 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。
- 11. 文献の記載が正しくされている。（投稿規程記載見本参照）
- 12. 文献の引用が本文中順番に引用されている。
- 13. (1) 表・図は英文（推奨）で作成されている。
 (2) 表・図および写真は各1枚ずつにされている。
 (3) 表・図および写真の数は規定内である。
 (4) 表・図を電子媒体で作成する場合は、300dpi以上で作成されている。
 (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) 写真は鮮明である。
- 14. 誓約書・著作権委譲書がある。
- 15. 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：

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（全共著者を含む）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. 日本医科大学医学会雑誌、第16巻第2号（令和2年4月）以降に掲載するすべての論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。すべての論文の著作権については、論文が採用された場合、日本医科大学医学会に委譲されるが、ライセンス採用後も日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。営利使用または改変を行う場合は、編集主幹による利用許諾を要する。また、第16巻第2号（令和2年4月）以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する。
4. 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」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。
5. 投稿時点で施行されている個人情報保護法を遵守したものであること。
 なお、臨床研究を投稿する場合は、研究対象者を特定できる文面・写真を掲載しないことおよび人権を損なうことのないように配慮し、研究対象者からインフォームドコンセントが得られていること。
 また、動物実験の場合は、動物の維持・管理や実験操作に伴う疼痛の緩和に配慮したことを明記すること。
6. 法的あるいは倫理的に審査が必要とされている研究については、倫理審査委員会の承認を得ていることを証明する書類を提出または承認番号を明記する。
7. 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、(6) CPC・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	文字数に含む
話題	2,200字以内	—	—

*ただし、図・表・写真に関しては、1点400字に相当。

8. 論文の投稿は、電子投稿システム「ScholarOne Manuscripts」で行う。
 投稿ウェブサイト：
<https://mc.manuscriptcentral.com/manms>
 *事前にアカウント登録が必要。
9. 所定の「論文投稿チェック表」・「誓約書・著作権委譲書」・「利益相反（COI）自己申告書」（全共著者を含む）を添付する。
 なお、論文内に利益相反の状態（利益相反が無い場合もその旨）を明記する。
10. ネイティブではない著者が執筆した英文抄録については、事前にネイティブの者の校正を受けること。
11. 原稿の構成は、(1) 表紙、(2) 抄録、(3) Keywords（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。
12. 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、e-mail address）。以上を全て和文と英文で提出する。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“NLM Catalog: Journals referenced in the NCBI Databases”による。
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>
 i. 雑誌の記載例
 松谷 毅、藤田逸郎、金沢義一ほか：残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術。
 日医大医会誌 2014；10：178-181。
 Yokota H: Cerebral endothelial damage after severe head injury. J Nippon Med Sch. 2007; 74: 332-337.
 ii. 単行書の記載例
 横田裕行：救急医療における終末期医療。第10巻救急医療（シリーズ生命倫理学）。有賀 誠，手嶋

豊編. 2012; pp 79-100, 丸善出版 東京.
Ogawa R: Diagnosis, Assessment, and Classification of Scar Contractures. In Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery (Hyakusoku H, Orgill DP, Téot L, Pribaz JJ, Ogawa R, eds), 2010; pp 44-60, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin.

iii. オンラインジャーナルの記載例

Yoshida H, Tani N, Yoshioka M, et al.: The current status of laparoscopic hepatectomy. J Nippon Med Sch. 2019 Aug 15; 86: 201-206 https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2019_86-411

iv. Web サイトの記載例

National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer Ver. 2; 2018. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf

v. データベースの記載例

U.S National Institutes of Health. SEER Summary Staging Manual-2000. <http://seer.cancer.gov/tools/ssm/> Accessed Jan 26 2015.

(3) 図・表, 写真:

表題, 説明を含め英文 (推奨) 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箇所を明示する.

表の上には必ず表題, 図には図題を付ける. 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図・表・写真の下に簡単に記載することが望ましい.

(4) 見出し符号:

見出し符号を付ける場合は 1, (1), 1), i, (i),

i) を基本順位とする. ただし, 緒言, 結論には見出し符号は付けない.

(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.

13. 論文の採否は, 編集委員会が決定する.

14. 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)

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 投稿に関する問い合わせ・連絡先

〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号

日本医科大学医学会事務局内

日医大医会誌編集委員会

電話: 03-3822-2131 (内線 5111)

FAX: 03-5814-6765

E-mail: jmanms@nms.ac.jp

(令和 2 年 10 月 15 日)