

第29回

第29回日本癌病態治療研究会の 当番世話人を拝命して

～研究会延期のお知らせとお詫び～



第29回日本癌病態治療研究会当番世話人

群馬大学大学院総合外科学講座 講座主任
肝胆腫外科学分野 肝胆腫外科 教授
群馬大学医学部附属病院外科診療センター センター長

調 憲

この度、第29回の日本癌病態治療研究会の当番世話人を拝命した調 憲でございます。もとより浅学菲才の身に、このような機会を賜りましたこと、身に余る光栄に存じますとともに皆様心から感謝を申し上げます。日本癌病態治療研究会は千葉大学 名誉教授 磯野可一先生、東海大学 名誉教授 生越喬二先生方が立ち上げられた歴史と伝統ある研究会でありますので、今回当番世話人を仰せつかり身の引き締まる思いでございます。また、本研究会は前任の桑野博行先生が平成24年に第21回の会の当番世話人を務められた、私共としても思いの深い会です。

当初、令和2年6月24日(木)、25日(金)の日程で、前橋テルサにて開催を予定しておりま

したが、新型コロナウイルス感染症の拡大の影響により延期をさせていただきました。延期に関する判断に際しましては松原久裕理事長をはじめとした理事、世話人の先生方には温かいご指導を賜り、心から感謝を申し上げます。本来ならば拝眉の上皆様お一人お一人にお詫びを申し上げるべきところではありますが、何卒ご容赦、ご海容を賜りますようお願い申し上げます。

今回のテーマは「がん研究の一隅を照らす」とさせていただきました。天台宗の開祖の最澄の言葉に「一隅を照らす。これ即ち、国宝なり。」というものがございます。国全体を明るくする力はなくとも、人知れず努力をして社会の一隅を照らす人は、国の宝とすべきであると

ということだろうと思います。がんの病態は研究すればするほど複雑で、簡単ではありません。しかしながら、私はほんの片隅のように思われてもそれを深く追求することでがん病態の本質に近づくことができるのではないか、そのような研究を大切にしたいと常日頃から考えており、「がん研究の一隅を照らす」研究に光を当てる研究会にしたいという思いで、この言葉をテーマとして選ばせていただきました。

基礎研究を行う若手医師が減少している現状には大変危機感を覚えています。ある時期基礎研究に身を置き、科学的な考え方を身に着けることは臨床医にとっても大切だと思います。一方で、基礎研究よりも専門医取得が優先される傾向のある今日にも、懸命にがん研究に取り組んで、素晴らしい結果を出している若手研究者が全国におられます。今回の研究会では特に若手が行う研究の成果を取り上げ、応援したいと思っています。そこで本研究会では、40歳未満の研究者による特に優れた演題を集めその成果を聴くことができる「がん研究の未来を拓く若手研究者」というワークショップを企画いたしました。特に優れた研究者には young investigator awards を準備しております。新しい発想と知見に溢れた研究成果をご発表いただけるものと楽しみにしております。

そのほか、さまざまな切り口からがんの病態の一隅を照らす研究を取り上げるためにシンポジウム「腫瘍内微小環境研究の成果」、パネル

ディスカッション「癌治療抵抗性の機序解明に基づく新たな治療法の開発」、ワークショップとして「一歩先の癌免疫治療」、「癌集学的治療のこれまでとこれから」、「癌治療にリキッドバイオプシーがもたらすもの」、「腫瘍内ヘテロジェナイティーの意味するもの」を企画しました。また、症例報告のポスター発表もありますが特に若い先生方による発表が多いことと思いますので、座長の先生方におかれましては温かいご指導をいただきますようお願い申し上げます。これから研究を始めるような若手の皆さんにも研究に興味を持ってもらえるようぜひ特別講演、教育講演や主題の発表も聴講していただきたいと考えております。特別講演はがん遺伝子研究のトップランナーでいらっしゃる柴田龍弘先生（国立がん研究センターがんゲノミクス分野 分野長）に、教育講演はがん遺伝子を標的とした新たな創薬研究に成果を上げておられる永瀬浩喜先生（千葉県がんセンター研究所 所長）をお願いをいたしました。

今回新型コロナウイルス感染症の拡大もあり、演題が集まるか心配しておりましたが、公募締め切りまでに141題の多くの演題を賜りました。関係各位の皆様にご心から感謝を申し上げます。特に主題セッションに投稿されたものは優れた抄録ばかりでした。中でも「がん研究の未来を拓く若手研究者」のワークショップには22題の多くの演題をいただきました。珠玉の如き演題ばかりで、選定には大いに悩みました。

「がん研究の未来を拓く若手研究者」の選に漏れても優れた演題は他の主題セッションでご発表していただく機会を設けさせていただきました。本研究会は臨床系の施設からの発表が多いと思いますが、各施設で若い研究者が「一隅を照らす」がん研究に邁進され、素晴らしい成果を上げておられることが分かりました。そのような研究の発表の場に本研究会がなりますことを主催者として本当に嬉しく、開催を心から楽しみにしております。

この原稿を書いております5月中旬の段階では令和3年1月14日(木)、15日(金)を候補日に高崎Gメッセを会場にて開催を考えております。日程変更により、多くの皆様にご迷惑、ご不自由をおかけしますことを改めてお詫びを申し上げます。また、現在予定させていただいておりますプログラムも大幅に変更される可能性がございます。ただ、上記開催が不可能な場

合にはこれ以上の延期はいたしません。その場合誌上発表となる可能性もございますが、現時点では教室員一丸となって日本一のおもてなしの心で皆様をお迎えしたいと考えております。一人でも多くの先生方にご参加を賜り、その結果記憶に残る研究会となりますよう努力をしてみりますので何卒よろしく願いいたします。新型コロナウイルス感染の動向が予断を許さない状況ではありますが、感染が終息し改めて皆様をお迎えできますことを心から祈っております。

末筆ながら、皆様のご息災を心から祈念いたしております。また、本研究会の当番世話人としてご指名いただきました前理事長 竹之下誠一先生、理事長 松原久裕先生、副理事長 永瀬浩喜先生、柴田昌彦先生に心から感謝を申し上げます、ご挨拶とさせていただきます。

特定非営利活動法人
日本癌病態治療研究会 理事長
千葉大学 大学院医学研究院
先端応用外科学 教授

松原 久裕



日本癌病態治療研究会理事長を拝命し、あっという間に1年が過ぎ去りました。竹之下前理事長の強力なサポートと柴田昌彦編集委員長に活躍していただき、無事船出ができました。また、理事長として初めての研究会が埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科教授の石田秀行先生に当番世話人をお願いし、2019年6月27、28日に川越市で開催されました。石田先生の素晴らしいプログラムにより、非常に盛りある研究会となりました。石田先生並びに医局の皆様へ心より感謝申し上げます。「思索生知」というテーマに基づき、石田先生の原点に立ち返り、論理的思考を巡らせ、癌病態の解明、治療への新たな展開を目指したいという気持ちがいへん伝わってくる研究会でした。特別講演として慶應義塾大学の西原広史教授に「がん遺伝子パネル検査によるプレジジョンメディスンの現状と今後の方向性」、シンポジウムとして「消化器がんのゲノム・エピゲノム異常の最前線」という最近、最も注目されており、石田教授の専門に関連するテーマが選ばれ、その他上級セッション、セミナー、一般演題に至るまで充実し、非常に興味深く、ためになる講演、発表、討論が繰り広げられました。

今年の第29回研究会は群馬大学大学院医学系研究科総合外科学講座教授の調憲先生に当番世話人をお願いしています。調先生とは前任地の九州大学第2外科の時代からたいへん親しくお付き合いさせていただいており、その人柄、才能に敬服しており

ます。皆様、ご存じのとおり群馬大学の外科がたいへんな状況の中、まさに火中の栗を拾う心境だと思いますが、群馬大学に飛び込み、桑野博行教授とともに医療安全をキーワードに群馬大学外科を再構築され、さらなる飛躍への道程を歩み始めております。その心意気に頭が下がる思いです。もちろん、卓越した指導力を発揮され教室としても活発に活動されており、たいへん素晴らしい業績を上げております。6月25、26日に前橋に於いて開催が予定されている研究会テーマは「がん研究の一隅を照らす」ということですが、調先生の素晴らしい企画によりがん研究の進歩へ光り輝く様に照らす結果が導かれると信じております。会員の皆様の積極的な参加を心より切にお願い申し上げます。

しかしながら、現在世界的に新型コロナウイルスの感染 COVID-19が拡大し、各地で非常事態宣言も出されている様な状況です。昨年の研究会の時点では誰も予想していなかった状況に陥っています。今後の日本における感染の状況、政府の方針等により変更の可能性はありますが現時点（3月末）では、通常通りの開催を予定しております。われわれの英知により感染が終息し、落ち着いた状況になっていることを願ってやみません。昨日、英国のジョンソン首相が感染していることが判明しました。テレビでの報道を見る限り、ニューヨークがゴーストタウンの様な考えられない光景に陥り、欧米における爆発的な感染拡大は目を覆いたくなるような状況です。「医療崩壊」ということばが現実のものとなりつつある状況がイタリア、スペインでは拡がっているようです。日本でそのような状況が繰り広げられないように、少しでも力になれるよう協力していきたいと考えています。世界保健機関（WHO）のテドロス事務局長はG20開催の首脳会議で、すべての国で積極的な行動がなければ、数百万人



① 地下鉄構内のゲルニカ
② Madrid 繁華街
③ スペイン風オムレツ
(左)と名物冷製スープ
ガスパチョ (右)

が死亡する可能性がある」と述べている様です。一刻も早く収束を迎えられるよう、全世界を挙げて英知を結集する必要性が叫ばれ、今回のパンデミック感染ほど重要だと考えられる場面はこれまでで初めての人類の体験だと思えます。昨年の9月に国際肥満症外科治療学会 (IFSO) が Madrid で開催され、出席してきました。現在繰り広げられる光景とはまったく違う日常が拡がっており、美味しいスペイン料理やワイン、たいへん楽しい体験をしたことがまるで嘘のような状況が日々報道されています。

今年で60歳となりましたが、これまでいろいろな「事実は小説より奇なり」ということを経験してきた様な気がします。実際に体験したもの、テレビの画面にくぎ付けになったものなど、程度の差はありますが、阪神淡路大震災、雲仙の火砕流、三宅島の噴火による全島避難、東日本大震災での大地震とそれによって引き起こされた大津波、またその結果としての原子力発電所のメルトダウン、異常気象にともなう大雨による土石流災害、熊本地震、昨年の台風15号、19号による大災害など、この60年間戦争だけは日本に起こっていませんが本当

に多くの自然災害を目の当たりにしてきた気がします。technology は AI、5G など極めて進歩し、一時代前には考えられないような日常生活の中に入り込んでいる時代が到来していますが、一方でまさに「不確実性の時代」を生きてきている気がします。今回のパンデミックは世界を巻き込んでいたこれまででも最大のものだと思います。

拙文の最終チェックをと考えていると次から次へと big news が飛び込んできます。米国では感染者が16万人を超え、死亡数も3,000名を超えました。トランプ大統領が国防生産法により、何と GM に人工呼吸器の生産を命じました。始めて耳にするおどろおどろしい名前の法律ですが、1950年朝鮮戦争の際に制定された法律とのことで、それ以来の実施とのことです。また、日本では一般の人にとっては家族、知人に感染者が出ない限り、他人様の様な感じがありました。国民的なコメディアンである志村けんさんが感染、あつという間に亡くられるという事態を目の当たりにすることにより、国民にとっても身近な感染症という位置づけになった気がします。一刻も早く収束し、通常の診療、研究、教育活動、当たり前と思っていた日常に戻ることを心より願っています。そして、6月の前橋で会員の皆様と新たながん治療の進歩に資する様な熱い討論が実現していることを願っております。会員の皆様もくれぐれもご自愛ください。



④ 台風 15号による千葉大学医学部構内の倒木



巻頭言を書き上げ、校正が終了、発刊を待つ状況でしたが、まさに日々刻々と状況は変化し、4月7日に7都県に緊急事態宣言が出され、その後、全国へ拡げられました。そのような状況の中、当番世話人の調先生とご相談し6月に予定していた研究会の開催を断念することといたしました。たいへん残念であり、苦渋の決断となりました。調先生にはたいへんご面倒をおかけすることになりますが2021年1月14、15日に延期することを理事会にて決定いたしました。当初、5月6日ゴールデンウィーク終了までとされていた緊急事態宣言も延長されました。世界の状況を見るとイタリア、スペインが最もひどい状況でしたが、米国においてニューヨーク州を中心に感染拡大し、あっという間に感染者数、死亡者数が世界で1位になり、感染者数は150万人を超え、死亡者数も9万人を超えています。日本は最も患者数の多い東京ではしばらく日に100人を超える感染者を認めていましたが、ようやく緊急事態宣言の効果が現れてきた兆候があり、ここしばらく20名を切る感染者数になりました。「自粛」の成果により緊急事態宣言が8都道府県を除き解除されました。しかしながら、感染拡大阻止に成功したと思われた韓国において、規制を解除したとたんクラブでのクラスターが発生しており、経済の再生を含めどのように日常へ戻していくかも非常に難しい舵取りが要求されています。

マスク不足から始まり、医療材料の不足、感染者用病床確保のための通常診療の縮小などが拡がっており、当院でも良性疾患の手術の延期、ICU入室制限、リハビリテーションの制限、口腔ケアの制限など影響が出ております。医療関係者に対する言われなき嫌がらせの様なことも生じていると報道されています。まったく言語道断であり、正しい知識の普及、科学的なものの考え方がたいへん重要なことが再認識されます。未知なるものへの恐怖は生物としての本能とも思えますが、われわれは科学的に未知なるものを一つずつ解明し、克服していく努力を続けていきたいと思えます。残念ながら「6月の前橋で会員の皆様と新たながん治療の進歩に資する様な熱い討論が実現していることを願っております。」は実現なりません。ぜひ、来年1月に会場は高崎に変わりましたが、皆様とお目にかかり例年と異なり寒い時期に癌治療の進歩に向けた科学的な熱い討論を実現させたいと熱望しております。



2019年4月米国癌学会出席当時の Atlanta

Commentary

COVID-19パンデミック下における癌治療

2020.4.24

W'Waves 編集長 柴田 昌彦


Editor in Chief, Annals of Cancer Research and Therapy

福島県立医科大学医学部 消化管外科学講座・医療エレクトロニクス講座 特任教授

新型コロナウイルス感染症の急激な拡がりによって国民の行動変容が強く求められています。普段癌治療に専門的にかかわる医師たちも感染にかかわる多くの専門外の業務に時間と労力を費やさなければならなくなっています。さらに感染関連業務の最前線では自己の感染リスクを伴う業務に携わらなければならず、癌患者との治療上の接触にも大きな配慮が求められます。このような状況において、多くの病院では外科では良性疾患の手術を控え、悪性疾患でも手術の延期を視野に入れて治療の組みなおしを余儀なくされているのではないのでしょうか？

一般の COVID-19 のパンデミック状況下においても病院での多くの通常業務は継続しなければなりません。とりわけ癌治療に関してはその他の慢性疾患と違って、治療を手控えると癌が進行して治療の機会を失ってしまう可能性があります。細菌感染に関しては、例えば化学療法によって好中球減少を招き、感染に伴って重大な状況の変化をもたらす可能性があります。多くの化学療法によって出現

する好中球減少は細菌感染には重大な問題となり得ますが、実際には化学療法で好中球に比べてリンパ球の著しい減少は起こしにくいのでウイルス感染症にはそれほどの心配はいらないという意見があります。しかしながら、癌患者、とりわけ多くが化学療法の適応になる Stage IV の癌患者では、さまざまな全身性炎症がかかわる免疫抑制機構が癌局所のみならず全身性にも完成している可能性が高いと考えられます。この場合リンパ球が効率的に活性化され、あるいは抗体産生が健常に行われるとは考えにくいと思います。即ちこのような患者ではウイルス感染に伴い容易に全身性炎症が惹起されて Cytokine Storm のような状態を経て、さらに重症化へ進行する可能性が低いと考えられます。前述した癌患者が置かれている特有の状況を考えると、感染が拡大している状況で化学療法を手控えることも重要な選択です。しかしこの選択は患者の癌治療を受ける機会を一様に奪ってしまうことは倫理的にも許容されにくい対応でもあり、私たち癌治療に携わる医師としては葛



藤の場に立たされています。

ESMO (European Society of Medical Oncology) から、4月16日に“Cancer Patient Management during the COVID-19 Pandemic”と題したガイドラインが示されました。内容は各疾患領域に分けられており、E-Learningの形も取られています。現在癌治療に携わる医師にとって力強い指針となると考えられますのでご興味のある方はぜひご一読いただければと思います。欧州と本邦では感染の状況や都市封鎖などの行動制限において状況は大きく異なりますが、数多くの項目を読み進めていくとわれわれの現状でも参考になることが多く記載されています。例えば、可及的に病院を受診しないで治療を進めるために電話や Web-technology で患者とコンタクトを取り、自宅の近くの薬局で薬剤の処方を行う、あるいは現行の化学療法レジメンを経口抗癌剤を取り入れたレジメンに変更することなどです。また Therapy Holiday をこの機会に設けることや Stop and Go による休薬を取り入れることなどです。また治療に関

する Benefit/Risk Ratio を考慮して治療選択を行う指針が述べられています。治療レジメンの選択に関しては過去の治療歴を考慮した通常の実行が重要ですが、この機会にこのような柔軟な発想で新たな治療体系を導入することなどでこの時期を乗り切ることも重要と考えられます。いずれにしても世界の感染状況と患者さんご本人の置かれた状況をよく説明して、ご本人の希望を聞いて選択方法を提示することが重要と考えられます。参考にしました ESMO ガイドラインは ESMO HP → Guidelines → Cancer Patient Management during the COVID-19 Pandemic にお進みください (<https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>)。そのほかの癌専門雑誌、学会などからも提言などが最近になり多く掲載されています。ご参考にされればと思います。

皆様の不断の努力によって安全で効果的に癌治療が継続されることをお祈りいたします。ともに乗り切ってまいりましょう。

米国ACS NSQIPによるRed book 病院訪問から学んだこと

福島県立医科大学 肝胆膵・移植外科学講座 教授 丸橋 繁



はじめに

American College of Surgeons, National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP®) は ACS (米国外科学会) の組織として1994年に設立され、米国における外科手術のデータベース事業を展開しています。外科系専門医制度と連携した手術統計データベースの必要性から、2010年に一般社団法人 National Clinical Database (以下 NCD) が設立され、2011年より手術データ登録が開始されましたが、NCDにおける消化器領域のプラットフォームを構築する際に、NSQIPの術前・術後の変数の定義を多くはそのまま導入し、すでに彼らが確立している手術データベースの利点を活用するとともに、日米での国レベルでのデータベースの国際比較を可能とするものとなりました。

2011年には、当時の日本消化器外科学会理事長 杉原健一先生、同初代データベース委員会委員長 後藤満一先生と ACS Executive Director である Dr. David B. Hoyt によって協定書が交わされ、お互いの協力関係が確認されて、両国の国際比較研究に取り組んでいくこととなりました。

NCD は日本全国の一般外科手術の95%以上に当たる年間120万件以上の手術が毎年登録されており、登録病院は2020年3月11日時点で5,294病院に上ります。これまでに蓄積された手術データは約1,130万件 (2018年手術データまで) と

膨大なデータベースであり、さらに外科専門医、消化器外科専門医などの専門医制度とも連動しているため、大変重要なデータベースとなっています。このNCDのデータは、消化器外科分野では Annual report として公表されていて、消化器外科主要術式ごとの施行数、死亡率、合併症率などの年次推移や、年々進む手術患者の高齢化などの情報が得られる最新の全国データです (Hasegawa, et al. Ann Gastroenterol Surg. 3 (4):426-450, 2019)。また、NCDを利用した研究も盛んに行われており、これまで消化器外科学会で承認された研究は50課題以上あり、その成果がまとめられ多くの論文として発表されています。

私が、このNSQIPとの共同研究に携わるようになったのは、福島県立医科大学 (以下、福島医大) へ赴任後の2015年秋に、当時の福島医大第一外科 後藤満一教授の鞆持ちとして、東京大学医療品質評価学/慶應大学医療政策・管理学 宮田裕章教授とともにシカゴのACS事務局へ訪れたことが最初のかかりでした。

当時、Dr. Hoyt の部屋へ案内され、お話を伺った際、「米国 NSQIP が手本にしているのは、これです」と言って、本棚から分厚い本を持ち出して来られました。その本が「TOYOTA WAY」です。トヨタの工場管理方法がどれだけ革新的であったか、医療、手術においても、その品質

管理に依ってより良い外科医療が提供できるように、NSQIP が設立された背景を教えてくださいました。米国に行って、先進的かつ洗練されたシステムを学ぼうと訪れた場で、「われわれは、日本をお手本にしている」と Dr. Hoyt から言われたことは、余りにも予想外で、衝撃を受けた記憶があります。

NSQIP は、そのまま訳せば「米国外科医療品質改善プログラム」となります。NSQIP はデータベース事業を展開していますが、データベースの構築がその最終目標ではありません。NSQIP の目指すものとして「ACS Quality Model」を掲げており、これには4つの柱 (Four Pillars) があります。それは、1. Meet Standard (基準を定める)、2. Right Infrastructure (相応のスタッフと準備)、3. Rigorous Data (データベースとその活用)、4. Verification (結果の確認) となっています。正確なデータベースは、外科医療品質改善のうちの一つの柱に過ぎません。体系化された外科医療品質向上の取り組みを目の当たりに、彼らが何を思い、何を目指し、取り組んでいるのか、私たちにとって学ぶ意義が大きいように感じています。

2015年以降、毎年シカゴを訪れいくつかのプロジェクトを同時並行で行って来ました (Anazawa, et al. *Medicine* (Baltimore). 2015 Dec;94 (49):e2194. Marubashi, et al. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019 Apr 22;3 (4):343-351)。2017年より3カ年で行った、厚生労働科学研究費補助金「がんの医療提供体制および医療品質の国際比較：高齢者ががん医療の質向上に向けた医療体制の整備 (代表 丸橋 繁)」では、老人に対する消化器外科手術 (Geriatric Surgery) をテーマに、NSQIP の取り組みに倣い、日本でのパイロット研究と日米比較研究を行い、興味深い結果を得ました (現在論文執筆中)。

このような中、NSQIP の Director であり、UCLA の General surgery (Colorectal surgery) 教授でもある Dr. Clifford Ko が2019年4月に訪日された際に、福島医大を ACS Quality



図1 福島医大における ACS NSQIP による Red book 病院訪問・査察 (ポスター)

Verification Program の一環としてご訪問いただきました (図1)。本稿では、Dr. Ko 率いる NSQIP チームによる福島医大病院訪問 (Red book site visit) により学んだことについてご紹介したいと思います。

日米の医療システムについては異なるところは多々あるかと思いますが、米国が取り組んでいる医療品質向上への方策は、日本の外科医療を根拠から考え直す、良い機会であると感じました。細かい点については私見を交えたやや不正確な点があるかと思いますが、あくまでも一外科医の感想として受け止めていただき、ご容赦いただけましたら幸いです。

ACS Quality Verification Program (Red book site visit)

外科医療品質向上のためには、まずスタンダード (基準) を設定することから始まります。これは、外科医療はどうあるべきか、医療安全に対してどのように取り組むべきか、成績をどのように評価すべきか、など基本となるべき事柄をまとめあげ、スタンダードを作ることです。NSQIP ではこれを一冊の赤本 (Red book) 「Optimal Resources for Surgical Quality and Safety」にまとめ、これを Red book standards と名付けました。この Red book は、380ページに及ぶ大変内容の濃いもので、NSQIP が数年の歳月を費や



図2 福島医大における ACS NSQIP による Red book 病院訪問・査察



図3 Red book 病院訪問・査察修了証

して作成した、大変気合の入った教科書です。これを各施設に1冊約50ドルで購入していただき、施設内でそのスタンダードを満たすよう努力を促し、NSQIP 幹部が自ら病院訪問を行うことにより各病院を評価する「ACS Quality verification program」(Red book site visit) を米国で開始しました。2019年に Dr. Ko が訪日した際に、彼の発案で、米国で行われている Verification program での病院訪問・査察を、福島医大附属病院および大阪急性期総合医療センターの2病院で行っていただくことになりました。

福島医大では、鈴木弘行病院長、大竹徹副病院長(医療安全管理責任者)をはじめ、医療安全管理部、看護部、事務の皆さんのご協力をいただき、NSQIP から受け取った質問項目に事前回答し、福島医大での取り組みなどを整理しました。この病院訪問・査察に向けての準備の過程は私自身大変勉強になりましたし、Dr. Ko もこのように病院スタッフが外科医療安全について議論し準備する過程が最も重要である、と訪問時におっしゃっていました。

2019年4月の桜が満開の福島医大に Dr. Ko 率いる NSQIP 評価チームが訪れ、午前午後の1日をかけて病院訪問・査察を受けました(図2)。結果は、改善すべき点もありましたが、外科医療安全に対し十分な取り組みを行っていることを評価され、無事修了証をいただきました(図3)。

Red book standards

Red book standards は表1のように Standard 1から Standard 10まで10の大項目から構成されます。これらは Clinical Care Standards (臨床ケア基準)、Quality Improvement Standards (医療品質改善基準)、Infrastructure Standards (インフラ基準)の3分野に分けることができます(図4)。このなかで、Standard 1: Commitment (1.1 Commitment to a Surgical and Quality Safety Program、1.2 Commitment to Team Based Care) や Standard 2.1: Standardized Processes in Five Phases of Care、Standard 3: Leadership (3.1 Surgical Quality Officer) については、日米の共通点も多く、そのまま日本でも導入できる内容となっています。一方で、Standard 6.1: Credentialing and Privileging や Standard 8.1: Disease-Based Management は日本では概念が浸透していない基準であり、とても参考になりました。ここでは、私たちに馴染みが薄い、(1) Standard 6: Clinical Expertise (Credentialing and Privileging)、(2) Standard 4: Quality Processes (Case Review Process/Peer Review Process for the Individual Surgeon)、(3) Standard 8.1: Disease-Based Management について、私見を交えてご紹介したいと思います。

(1) Credentialing and Privileges

日本語に訳すとすれば、「資格と権限」という

表1 Red book standards (ACS NSQIP)

Standard 1	Commitment Standard 1.1: Commitment to a Surgical Quality and Safety Program Standard 1.2: Commitment to Team Based Care
Standard 2	Standardization Standard 2.1: Standardized Processes in Five Phases of Care
Standard 3	Leadership Standard 3.1: Surgical Quality Officer
Standard 4	Quality Processes Standard 4.1: Case Review Process Standard 4.2: Peer Review Process for the Individual Surgeon
Standard 5	Communication Standard 5.1: The Surgical Quality and Safety Committee
Standard 6	Clinical Expertise Standard 6.1: Surgical Credentialing and Privileging
Standard 7	Culture Standard 7.1: Culture of Patient Safety and High Reliability
Standard 8	Management Standard 8.1: Disease-based Management
Standard 9	Regulatory Integration Standard 9.1: External Regulations in Patient Safety
Standard 10	Database, Feedback, and Action Standard 10.1: Data Surveillance Standard 10.2: Data to promote a culture of high reliability and safety Standard 10.3: Data for Improvement



図4 Red book standards の分類

ことになるでしょう。米国ではこの Credentialing and Privileges はごく一般的です。Credentialing (資格) は、外科専門医 (American Board of Surgery) などが挙げられますが、健康であり薬物依存がないということも資格の一つとして考慮されるようです。また、Privileges (権限) が与え

られる、が意味するところは、何らかの手術手技を行うことが病院長に認められる、ということになります。この Privileges を与える基準は病院ごとに定めることができ、各病院長がそれぞれの外科医に許可します。例えば、肝切除では、レジデントプログラム責任者から適格性に関して

表2 腹腔鏡下肝切除を安全に行う為の術者要件と開腹移行基準
(福島県立医科大学 肝胆膵・移植外科)

<p>術者要件</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 完全腹腔鏡下肝部分切除、外側区域切除 術者または指導的助手が以下の条件を満たす <ul style="list-style-type: none"> - 消化器外科学会専門医 - 腹腔鏡下胆嚢摘出術の術者経験が豊富 - 開腹肝切除術の術者20例以上 ● 完全腹腔鏡下肝左葉切除 術者が以下の要件を満たす <ul style="list-style-type: none"> - 腹腔鏡下肝部分切除、外側区域切除の術者10例 - 腹腔鏡下肝切除50例（適応拡大手術20例を含む）以上の経験者が助手 ● 完全腹腔鏡下後区域切除、右葉切除 <ul style="list-style-type: none"> - ベストメンバーで行う - 術者は腹腔鏡下肝切除50例（適応拡大手術20例を含む）以上の経験者、かつ内視鏡外科学会技術認定医 <p>開腹移行の基準</p> <ul style="list-style-type: none"> - 術中偶発症 <ul style="list-style-type: none"> ● コントロール不能な出血（例 IVC や肝静脈損傷） ● 動脈損傷 ● 横隔膜損傷、他の臓器損傷 - 出血量 <ul style="list-style-type: none"> ● 肝硬変、再手術などの要因と共に、500ml 以上の出血 ● さらに出血が予想される - 手術時間 <ul style="list-style-type: none"> ● 17時の時点で、肝切除終了の目途が見えない（およそ8時間）

文書で証明されている、あるいは肝胆膵外科フェローシップの修了、が要件となっていたり、肥満手術であれば、外科専門医であって肥満手術を年間50例以上行っていること、などが Red book では例として挙げられています。

日本ではどうでしょうか？ 侵襲が高く死亡率も高い手術であっても、誰が術者を行うか、専門医を持っている外科医が必ず手術に入っているか、手術経験は十分か？ といったことは、病院長が把握することはなく、それぞれの部署の術前のカンファランスなどで、何となく決まる、といったことが多いのではないのでしょうか？ 大学などでは、科長や部長がしっかりと術者要件や助手要件を定める場合もあると思いますが、市中病院では少人数で手術を行うことが多く、必ずしも基準を設けていないこともあるかと思いますが、しかし、この要件の設定は、外科手術医療の質を担保するためには大切な仕組みです。

私たちがこの観点から早速、腹腔鏡下肝切除に対して術者基準を設けました（表2）。診療科として外科手術の質を担保するために、術者基準や開腹移行の基準を定めておくことは大変重要であると思います。

(2) Case Review Process/Peer Review Process

日本の病院では医療法により、医療安全管理部の設置が義務付けられています。各病院の医療安全管理部では、さまざまなインシデントやアクシデントが共有され、背景や原因、対応策などが検討され、より良い医療提供のため取り組まれていることと思います。しかし、外科手術に注目すると、現在一般に行われている日本の医療安全制度では、大きな欠陥があります。それは、医療安全管理部で収集する多くの情報が当事者あるいは関係者による自発的な報告によるものである、という点です。米国では、同様に病院内

に外科医療安全会議がありますが、共有する情報として、手術時間や出血量、合併症などの手術成績が自動的に集まる仕組みを導入しているようです。都合の悪い情報は、時に隠されることがあります。そのような意図的な隠蔽がなく、オープンにすることこそが、医療安全管理には重要なことです。

また、その情報の中には個人の手術成績も含まれます。そこで、成績の悪い外科医には、例えば問題症例に対する Case review を行い報告するよう指示する、といった個人指導を行うなどの Review システムがあります。場合によっては個人の Privileges を剥奪することもあり得ます。

日本はどうでしょうか？ 個人レベルまでの手術成績は持ち合わせていないのではないのでしょうか。全体の成績ももちろんですが、成績が芳しくない場合は何が原因か、個人の要素はないのか、といったことを考慮することはより良い外科医療のためには必要であると思います。

また、現在日本では各診療科の成績が、NCD のフィードバックシステムによって NCD ホームページで確認することが可能です。各施設の合併症や死亡率といった成績が、Risk Adjust された全国平均と容易に比較できることにより、問題点に気づきより良い外科医療を提供する結果が期待されます。

(3) Disease-Based Management

この Disease-Based Management (DBM) は当初 NSQIP の担当者から説明された際、とても理解しにくい概念でした。内科、外科、腫瘍内科、放射線科などで行う Cancer board とは異なります。DBM とは、疾患を対象とした、診療科を越えた「治療グループ」による医療、と理解するのが良いと思います。換言すれば、外科手術を受けるだけでなく、化学療法や放射線治療などを受ける場合、外科医が中心となるのではなく、外科医もメンバーの一員として動く、というシステムです。例えば、肺癌 DBM を一例として挙げてみます。通常、肺癌に対するチーム医療と

して、術前治療や栄養介入といった術前治療、手術後の補助療法や再発時治療、と一人の患者さんに対し手術以外のケアをしなければなりません。術前合併症で冠動脈狭窄が疑われれば、循環器内科にコンサルトの必要があるでしょう。日本では手術を行う場合、外科医が中心となっていていろいろな関連科にコンサルトを行い、治療計画を立てていくシステムが一般的だと思います。一方、この DBM では、外科医はあくまでもチームの一員で、チーム員それぞれが役割を果たし、チーム一丸となって患者の治療を行っていくことになります。この DBM の方が、医療の質がより高く保たれる、というわけです。

また DBM では、外科医に過度な負担がかからないため、外科医の働き方改革につながります。DBM に限らず、外科医でなくてもできる仕事は、どんどんタスクシフトすることで、外科医の過重労働が軽減されます。Dr. Ko の言葉を借りれば、「外科医は一番時給の高い職種で、1分当たり6ドルの費用がかかる。一方で単純な作業を事務職員を雇って行えば、格段に安い費用で賄える」、というわけです。

最後に

以上、ごく簡単ではありますが、NSQIP による Red book 病院訪問と、NSQIP Director Dr. Ko との交流を通じて学んだことについてまとめてみました。今回、日本における外科医療の質向上に向けたヒントを数多く教えていただいた様になります。日米の相違は、まず Standards の違いから始まります。これらは日本に於いても容易に導入できるものばかりではありませんが、日本独自の Standards を設定して、ACS Quality Model の Four pillars を応用して、外科医療品質向上の取り組みを行っていくことが望ましいと感じました。

これからも日米の学会間協力によって、国際比較、データベース事業、あるいは外科医療の質向上に向けてのさまざまなプロジェクトが生まれ、結果を出していけるようお手伝いできればと願っております。

NEJM 投稿体験談

埼玉医科大学国際医療センター 消化器外科（上部消化管外科）教授

櫻本 信一



私の論文が、The New England Journal of Medicine (NEJM) に掲載されたときの投稿体験談をお話したいと思います。投稿論文の構想、投稿から掲載まで、掲載後の反響などについてまとめてみました。論文タイトルは、“Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine (経口フッ化ピリミジン系薬剤 S-1 を用いた胃癌に対する補助化学療法)” で2007年11月1日号に掲載されました。多くの先生方がご存じの通り、2001年から2004年に実施された ACTS-GC 試験 (Stage II/III 胃癌治療切除症例に対する TS-1 vs 手術単独の第 III 相試験) の結果、胃癌術後補助化学療法として TS-1 を1年以内服することの有効性が証明され、これがわが国における標準治療となりました。

わが国では胃癌後補助化学療法が半世紀以上前から行われてきましたが、科学的に有効性が確認された治療レジメンは開発されませんでした。1999年に承認された TS-1 は進行再発胃癌に対して単剤で40%以上の奏効率が得られ、その効果が期待されて ACTS-GC 試験が実施されました。全国100以上の施設から1,000例以上が登録され、術後 TS-1 投与の安全性と生存率向上が証明され、その結果を NEJM に報告しました。

1. 投稿論文の構想

・論文執筆担当と投稿先

本臨床試験のプロトコルでは最も多く症例を登録した施設が論文執筆の権利を有する取り決めになっており、最多登録施設の北里大学東病院（私の前任地）が論文執筆を担当することになりました。また、共著者についても予め試験調整委員会で委員長の笹子三津留先生をはじめ委員の先生、アドバイザーの中島聰總先生、生物統計家の大橋靖雄先生および症例登録数上位10施設の施設責任医師とすることが決められていました。なお、投稿先については論文執筆者に委ねられていました。本試験は全国119施設が参加し、多くの医師、コメディカルの協力により得られた結果であり、論文執筆担当の責任は重大でした。可能な限りレベルの高い雑誌に掲載されるようにしなければならぬという思いで、世界で最も権威のある医学雑誌 NEJM に投稿することにしました。

・論文の構想

本試験は中間解析結果で有効と評価され、早期公表となりましたので、速やかに論文を投稿して掲載までこぎ着けなければなりません。また、多くの共著者に投稿論文の確認をお願いしなければならないので、じっくり腰を据えてと

いう状況ではなく、1日も早く論文を作成することに努めました。ベースとなる胃癌手術（D2リンパ節郭清）が、欧米で標準的に行われている郭清度と異なり、日本のみで実施された試験結果がNEJMに受け入れられるか不安でしたが、以下のことに留意して論文を作成しました。

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

欧米の臨床試験との違いに関しては、リンパ節郭清の違いが最も重要な要因でした。D0あるいはD1郭清が実施されている欧米の臨床試験結果に対して、日本ではD2郭清が実施され、同じ胃癌手術例でも試験の対象が異なることを述べました。なお、D2を標準としている日本および東アジアの手術成績は欧米のそれと比較して優れており、欧米の補助療法を付加したグループにおいても日本のD2郭清後の生存率に達していませんでした。このためD2郭清をベースとしたわれわれの結果は、より説得力のあるものと考えていましたが、笹子先生、中島先生からのアドバイスを踏まえ、本論文がリンパ節郭清に関する議論になることは好ましくないことや単語数の制約もあり、リンパ節郭清の手術成績に関する考察は避け、あくまでも対象が異なることのみ述べることにしました。

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

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

2. 論文投稿から掲載まで

・投稿時～査読結果入手まで

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

・査読結果対応～再投稿まで

投稿から1カ月ほどでエディターから査読結果をメールで受け取りました。3名のレビューワーカーからは、総評として好意的なコメント（よくデザインされた試験、説得力のある結果、日本などで多くの命が救われるであろう）をいただき、投稿前に日本のみで実施された試験結果が受け入れられるのか不安でしたが、払拭されました。個別の指摘事項として、統計家と思われるレビューワーカーから再解析（生存期間の起算日を手術日ではなく、割付日とすべき）の指摘があり、エディターもこの指摘に関して完全に同意するとのコメントが付記されていました。

手術後6週間以内に割付を行うことになっていましたので、起算日の変更が試験結果に影響することはほとんどないと思われましたが、エディターが同意している以上対応せざるを得ません。生存率成績が手術後でなく割付後生存率となることに関して、臨床的な意味合いに疑問を持たれる共著者もいましたが、笹子先生と大橋先生からランダム化試験として正論の指摘とのコメントがありましたので、再解析して対応することとしました。なお、共著者の疑問は臨床家として妥当なものであり、考察に手術日を起算日とした生存率（3年生存率）とハザード比を記載して割付日を起算日とした結果と同様であることを追記することにしました。また、別のレビューワーから欧米との手術成績の違いとTS-1の毒性が北米と日本や東アジアで異なる（北米で高くみられている）ことから一般化には限界があり、アブストラクトの結論で限定すべきとの指摘があり、「東アジアの患者に対して有効な治療」としました。

・再投稿～アクセプトまで

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

・アクセプト～掲載まで

アクセプトの連絡はメール（非公式：公式には後日郵送されるレター）で受け取りました。投稿した論文が原稿編集部門に回され、以降は原稿編集部門の編集担当者からのメールに対応することになりました。この時のメールに添付された“Embargo Guidelines”で掲載されるまでの規制事項があり、掲載されるまでアクセプトされたことも含めて情報の取り扱いに注意しました。その後、確認のためのゲラ刷り（galley proofs）が送付される時期（週）が連絡されましたので、スケジュールに入れておくこと

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

掲載予定の4週間前に掲載号の連絡と最終のゲラ刷りの確認があり、この時は24時間以内に回答（メール）する必要がありました。また、この回答後も数回メールで確認を求められました。再投稿以降のエディターや編集担当者からのメールによる確認は、日々の診療の中で対応することは結構大変でした。とくに掲載が近くなるにつれて、回答期限も短くなり、メールのチェックは欠かせませんでした。

3. 掲載後の反響

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

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

おわりに

10数年前を回顧しながらNEJM投稿体験談を執筆しました。若手の先生方には少しでも参考にしていただき研究結果を論文にまとめ発信していただきたいと思います。また、本研究会が益々発展されることを祈念しております。

臨床や研究における SNS (Social Networking Service) の活用

福島県立医科大学 消化器内科学講座 特任教授
 栞記念病院 内視鏡診療部長
 国立がん研究センター 中央病院 検診センター 客員研究員
 自治医科大学 放射線医学教室 非常勤講師
 NTT 東日本伊豆病院 客員主任研究員

永田 浩一

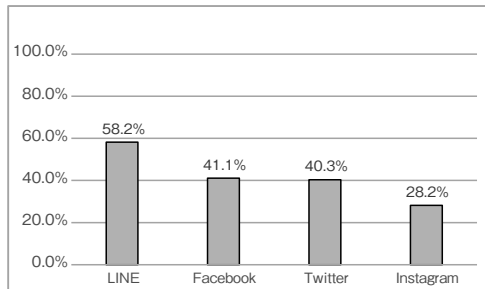


近年、SNS (Social Networking Service) が目覚ましい普及を遂げており、個人がメディアとして影響力を持つようになってきた。政治家などの著名人もマスメディアを介さず、ソーシャルメディアとして SNS を活用した発信が増えている。総務省の平成30年版情報通信白書によると、日本で少しでも SNS を利用している人の割合は LINE で58%、Facebook で41%、Twitter で40%、Instagram で28%となっている (図1)¹⁾。ただし、年代別でみると、Line の利用率は10代で79%、20代で96%であるのに対し50代では54%、60代では24%、Twitter の利用率は10代で61%、20代で60%であるのに対し50代では14%、60代では5%となっており世代間で大きく異なる²⁾。また、ソーシャルメディアとして自ら情報発信や発言を積極的に行っている人の割合は LINE を除き、日本よりもアメリカ、ドイツ、イギリスのほうが多い (図2)。SNS の情報を信用しないという人も少なくない一方で、SNS から発信される情報の速効性や政治家など著名人がメディアを媒介せずダイレクトに発信する情報としての利点も無視できない³⁾。国際的な情報の発信、若い世代への情報の伝達とその影響力の大きさという観点からも SNS を活用していく必要性は高まって

いるといえる。

医療の世界でも、医師、看護師、薬剤師といった医療関係者だけでなく、患者、あるいは医療や健康に関心のある個人からの発信も多い⁴⁾。欧米では多くの医師や医療従事者が、自身の学術的な努力や成果を向上する手段としてソーシャルメディアとしてのさまざまな SNS の活用が増えている。それは、医学論文の紹介とプロモーションをするための拡散と露出においてソーシャルメディアプラットフォームの役割が、近年、大きく進歩したためである。

さらに、個人だけではなく欧米では学会やジャーナルなどの組織でも、掲載論文を紹介することでより多くの読者に論文への接点を構築する目的で、SNS を積極的に活用するようになった。例えば、American Society for Gastrointestinal Endoscopy (アメリカ消化器内視鏡学会) はソーシャルメディアアカウントとして Facebook、YouTube、Twitter を開設しており、そのオフィシャルジャーナルである Gastrointestinal Endoscopy (GIE) は Facebook、Twitter、LinkedIn、およびジャーナルの公式ブログ Endoscopy (https://endoscopy.com/) などのソーシャルメディアプラットフォームにピックアップ論文を積極

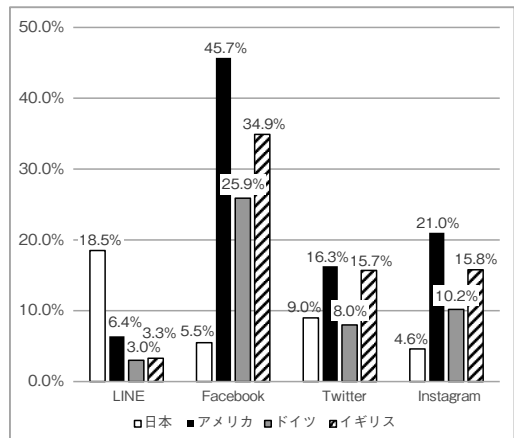


平成30年版 情報通信白書 ソーシャルメディアの利用状況/総務省

図1 日本のソーシャルメディアの利用状況
(少しでも利用している人を含めた利用者の割合)

的に紹介している。さらに、多くの SNS ユーザーがジャーナルの公式ソーシャルメディアアカウントとは無関係に GIE に掲載された論文を取り上げて紹介している。近年、アカデミアにおける SNS の影響力に関する解析されるようになってきた。

本稿では、消化器領域のトップジャーナルの一つであるジャーナル GIE におけるソーシャルメディア活動と論文引用の関連性を評価した研究を紹介する⁵⁾。既存研究から、ジャーナルの掲載論文の引用は活発なソーシャルメディア活動によって強い影響が出る可能性が示唆されており、Twitter で議論された消化器病学分野の発表論文は取り上げられていない論文と比較して高い引用率を生じる独立因子であることが判明した。Smith らは GIE に掲載された論文のソーシャルメディアへの露出とその論文が引用されることへの影響を評価している。方法は、2000年から2016年に GIE に掲載されたすべての原著論文を対象とし、ジャーナルの掲載論文の状況、論文ごとの引用状況、およびオルトメトリクスデータを使用した論文ごとのソーシャルメディア露出に関するデータを収集し



平成28年 情報通信メディアの利用時間と情報公道に関する調査/総務省

図2 ソーシャルメディアにおいて自ら情報発信や発言を積極的に行っている人の割合

た。多変量回帰分析にて時の経過とともに高い引用率の原因となった独立したオルトメトリクス予測因子を評価した。なお、オルトメトリクス (Altmetrics) とは「alternative (慣習伝統的方法をとらない代替の)」と「metrics (測定法、評価指標)」をあわせた造語であり、論文の評価指標として従来広く使用されてきた被引用数に基づく指標 (インパクトファクターなど) と異なり、WEB 上でのソーシャルメディア (SNS や Twitter) 等の反応から論文ごとの影響度を測定する手法である。また、ロジスティック回帰分析にて、さまざまなソーシャルメディアプラットフォームにおける論文に関する話題の影響と研究期間中にその論文が引用されたかどうかを評価した。結果として、トータル 2,361 の原著論文を対象とし、このうち 2,050 論文 (86.8%) はフォローアップ期間中に少なくとも 1 回他の論文で引用されていた。1 論文あたりの平均引用数は 16.8 であり、オルトメトリクスの平均スコアは 2.0 であった。論文が引用される最も大きな独立因子は、論文がツイートの有無である。そのオッズ比は 14.2 (95% CI、8.93-22.45) にも上った。その他の影響因子と

して、Facebookでの投稿ではオッズ比が1.08 (95% CI, 1.03–1.51)であり、Mendeley (PDFファイルの文献情報を管理するデスクトップアプリケーション)⁶⁾の登場数ではオッズ比が1.359 (95% CI, 1.28–1.45)となった。重回帰分析から、Twitterの数 (P = 0.022)、F1000レビュー (専門家が重要と考える論文を推薦する論文レビューサイト、P < .001)⁷⁾、政策文書 (P < .001)、およびMendeley数 (P < .001)が論文の引用頻度と有意な関連があった。つまり、GIEに掲載された原著論文は、SNS「Twitter」での露出と論文の引用率との間に強い相関があり、相関強度は弱いもののFacebookやMendeleyも論文の引用率に影響した。ソーシャルメディアへの露出と論文引用率の相関関係にはその原因と結果の両方をあらわしている可能性がある。レベルの高い良い論文は第三者がソーシャルメディアで頻繁に紹介しているととらえることもできる。因果関係を明らかにするためには個々の原著論文がソーシャルメディアに露出している程度を評価するためのランダム化比較試験を行う必要があると結論している。ただし、SNSで公開された論文が引用されるまでの観察期間が長期間となること、重要な交絡因子としてジャーナルがオープンアクセスであるか、SNSで宣伝を受けた個人またはその所属する機関がジャーナルを購読しているかを明らかにする必要があり、強固なエビデンスを出すのはなかなか難しい。

オルトメトリクスが論文の引用にどのように影響を与えるのか、また最終的にインパクトファクターなどの影響度指標にどのように影響するかについて結論はまだ出ていない。しかし、SNSでプロモーションを行うことによってジャーナルの引用頻度が増え、それによってインパクトファクターを高める可能性が指摘されている以上、SNSを積極的に活用していく必要はあろう。日本では紙媒体の学会誌から電子ジャーナルへの移行が急速に進んでいる。そのため、学会誌や論文の紹介はウェブサイトと会員

向けの電子メールに限定されていることが多い。個人の受け取る電子メールが膨大になっている中、電子メールを実際にどれだけ開封し読んでもらえているのか、論文を読むに至っているのか分析するとともに、論文をより読んでもらい影響力を増していくための努力が必要であるように感じている。一方で、研究者個人も、自身の研究論文を世界のより多くの人に届ける技術を着ける必要があるのかもしれない。科学的に大切な研究成果は注目されるはずではあるものの、注目を集める努力は世界への影響力に直結している可能性がある。

ソーシャルメディアとしてのSNSを戦略的に活用していく組織や個人が、医療分野でも社会により影響を及ぼす可能性がある。したがって、組織や個人をアピールする手段として、また交流・議論の場として、SNSを当然の手段・技術として身につけていく必要性を感じている。

参考文献

- 1) 平成30年版 情報通信白書 ソーシャルメディアの利用状況、総務省
<https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/h30/html/nd142210.html>
- 2) 平成28年 情報通信メディアの利用時間と情報行動に関する調査、総務省 情報通信政策研究所
http://www.soumu.go.jp/main_content/000492876.pdf
- 3) SNSのニュース「信用しない」87% 日本経済新聞 2017/1/26 2:00
<https://www.nikkei.com/article/DGXMZO12108970V20C17A1000000/>
- 4) WEB特集 健康・命を守るために～SNSの医療情報に注意、NHK NEWS WEB
<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20191213/k10012209341000.html>
- 5) Smith ZL, Longitudinal relationship between social media activity and article citations in the journal *Gastrointestinal Endoscopy*. *Gastrointest Endosc* 2019;90(1):77-83.
- 6) Mendeley
https://www.mendeley.com/?interaction_required=true
- 7) Faculty of 1000
<https://f1000.com/>

ある大腸がんの物語

川崎医科大学 臨床腫瘍学教室 准教授

永坂 岳司



高校受験を控える中学3年生の次女が15歳になったばかりの8月、お腹の痛みと微熱が続くため、近くの小児科医院を受診させました。血液検査では炎症もなく、お腹の診察も特に異常はありませんと言われ、取りあえずは漢方薬と胃薬で様子を見るようにとのことでした。受験のストレスのせいかもしれないと思い、様子を見ていたのですが、やはり痛い、娘はかなり痛い様子でしたので、10月に市民病院を受診しCT撮影を行っていただきました。CTをみた先生は大腸のカメラをしましょうと言われましたので、後日、大腸カメラ、内視鏡というのですか？、その検査を行いました。横行結腸というところの肝臓の近い方にかなり大きな腫瘍がありますと言われました(図1a)。入院はせずに家に帰りましたが、その後、お腹の痛みが強くなったため、再度受診しましたら、腸閉塞と言われ、そのまま大学病院に紹介となり緊急入院となりました。入院は金曜日です。大学病院でのCT検査では、横行結腸に腸重積が認められていますと言われ(図1b)、日曜日に緊急手術となりました。

国立がん研究センターがん情報サービスのがん統計によれば、がん死亡数の男性の第一位は肺がん、女性は大腸がん、男女合わせた場合、肺がんが一位となり、大腸がんは二位となっている(2018年)。がん罹患数では、男性の第一位は胃がん、女性は乳がん、男女合わせた場合、大腸がんが一位となる(2016年)。大腸がんの発症年齢は大腸がんと診断されてからの5年相対生存率(2006~2008)をみると、男性の大腸がん5年相対生存率は72.2%、女性は69.6%。大腸がんは「治るがん」と考えることができる。また、大腸がんと診断された女性57,210名の中で、0~19歳の女性が大腸がんとして診断されたのは、たった2名である(0.003%、表1)。

【術式】右半結腸切除(D3)+大網切除

【病理診断】T, muc, pT4b(SI:大網), pN2(28/67), M0, pStageIIIc, cur A

こんなに若い子が mucinous adenocarcinoma……。手術は自画自賛できるほどきれいに郭清も十分行い、腫瘍にほぼ触ることなく、大網もしっかり切除することができた。リンパ節転移は多いが、病理、腫瘍の大きさや部位から Lynch syndrome ではないか？ただ、家族歴はないが……。とにかく、Lynch syndrome かどうかを確認することと、妊孕性の問題もあるが、補助化学療法は oxaliplatin を加え悔いのないようにしっかりと入れるようにしないと……。

表1 消化器がん年齢別罹患患者数

原発巣	性別	0～19歳	20～29歳	30～39歳	40～49歳	50歳以上
食道がん	男性	0	2	44	362	18175
	女性	0	4	39	88	3251
胃がん	男性	7	45	505	1820	88629
	女性	9	91	482	1501	39070
大腸がん	男性	12	149	787	2857	77560
	女性	2	114	611	2266	54217
肝臓がん	男性	19	19	144	608	27833
	女性	39	29	60	146	14780
膵臓がん	男性	6	6	98	416	17550
	女性	7	16	82	151	16315
胆道がん	男性	0	0	36	142	11756
	女性	0	1	33	89	11566

(国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」2012)

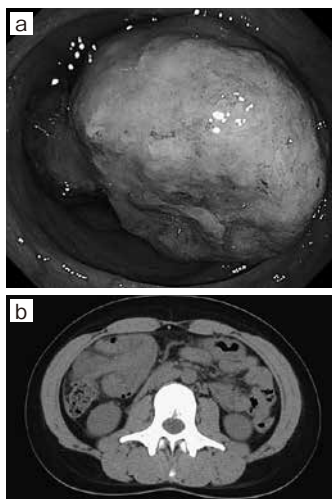


図1 a) 内視鏡所見、b) 単純CT

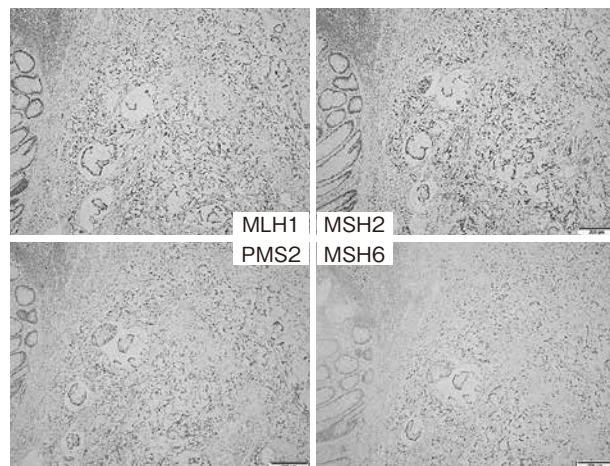


図2 ミスマッチ修復タンパク (MLH1/PMS2/MSH2/MSH6) 免疫染色

化学療法による妊孕性へ影響について、50歳以下の Stage II または III の結腸がん術後に対し、oxaliplatin、5FU/LV (FOLFOX) 療法による術後補助化学療法を実施した73 例の検討では、評価可能な49例中20例 (41%) で化学療法中に無月経を認め、うち8例 (16%) では化学療法終了1年後にも無月経が持続していたと報告されている⁴⁾。また、Stage II または III の結腸・直腸がん患者の検討では、術後補助化学療法 (FOLFOX、XELOX、capecitabine) を実施した結腸がん72例中7例 (9.7%) で化学療法中に無月経を認め、うち3例 (4%) で化学療法終了1年後にも無月経が持続していたと報告されている。その他、消化器がんで使用される抗がん薬の影響として、cisplatin は中間リスク、5FU は低リスクとされている (ASCO ガイドライン) が、結腸直腸がんの患者において、-FU/LV による化学療法終了後に閉経状態となり、胚 (受精卵) 凍結保存により挙児が可能であった症例が報告されている。

日本癌治療学会がん診療ガイドライン「妊孕性温存」<http://www.jSCO-cpg.jp/fertility/> より抜粋

マイクロサテライト不安定性は認めない。4つのミスマッチ修復タンパクもすべて免疫染色で陽性 (図2) ……、Lynch syndrome の可能性は低い。補助化学療法は XELOX をお勧めしよう ……、どこまで告知したらいいのか……。

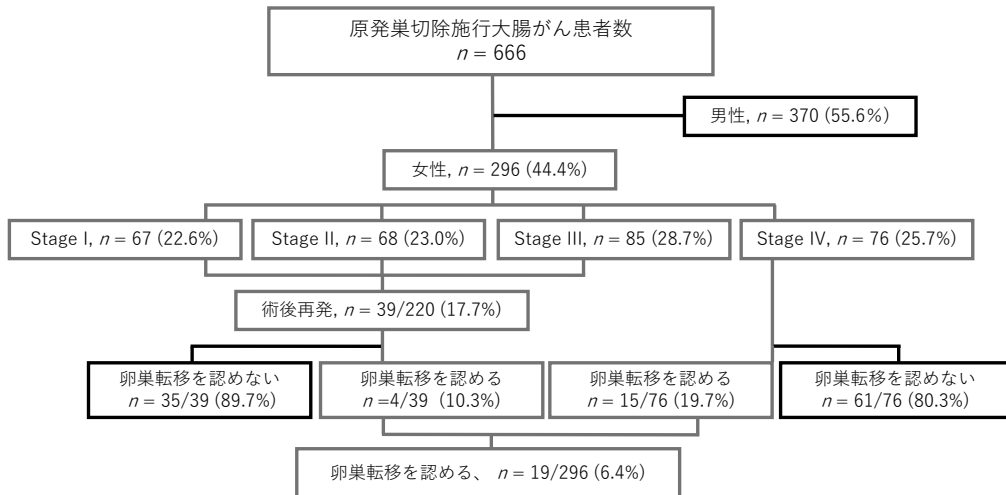


図3 原発巣切除施行大腸がん患者666例の内訳（卵巣転移の有無を中心に）

主治医の先生と相談して、娘には明確な告知は行わないまま、師走から補助化学療法を受けました。途中、受験もあり、かなり大変だったと思います。吐き気はあまりなさそうでしたが、手足がピリピリすると言っていました。疑問に思うところもあったと思いますが、娘は（病気については）あまり深く聞かないようにしていたみたいです。おかげさまで、無事に高校に入学することができました。チアリーダー部に入りたいと言うのですけどいいのでしょうか？ もちろん、まだ4回残っている化学療法は受けさせます。再発したらどうしようかと、本当に心配で心配で……。

XELOXの8回目投与終了後（8月）、CA19-9の軽度上昇を認めるもCTでは再発増無し。

10月：CA19-9の上昇とCTにて両側卵巣転移を認める。

卵巣転移は、すべての卵巣悪性腫瘍の5%~30%を占めると推定され、本邦では胃がんからの転移が多いが、世界的に最も多いのは大腸がんであり、続いて子宮内膜、胃、虫垂、乳房と推測されている¹⁾。転移性卵巣がんの12.5%~49%は大腸がん由来と見積もられているが、大腸がんの転移臓器として肝臓が最も転移しやすく、卵巣は「まれな臓器」である。大腸がん患者の50%~60%は転移再発を経験し、そのうちの80%~90%は切除不能の肝転移と報告されている^{2, 3)}。大腸がん転移が「まれな」卵巣への転移に関しては、大腸がんの同時性・異時性卵巣転移は、女性大腸がん患者の約9%~7%程度におのおの認められると報告されている¹⁾。

以前、われわれが報告した論文では、Stage I~IVの女性大腸がん患者296例中19例（6.4%）が、結果的に卵巣転移+他臓器転移を伴っていた¹⁾。この大腸がん卵巣転移19例すべては、卵巣転移のみでなく、卵巣転移+他臓器転移を伴い、かつ、卵巣転移切除を行った症例である（図3）。治癒切除後に、何らかの転移再発を認めた39例の女性大腸がん患者のうち、4例（10.3%）に卵巣転移を認めた（画像上、卵巣転移のみが疑われた症例は1例のみであったが、手術により腹膜播種を認め、全例とも卵巣転移+他臓器転移を認めた）。そのうち2例がBRAF V600E変異を伴っていた。また、診断時にStage IVであった、39例の女性大腸がん患者76例のうち、卵巣にも転移を伴っていた症例は15例（19.7%）であった（その中で異時性に卵巣転移を認めた症例は7例、8例は診断時に卵巣転移+他臓器転移を認めていた）。なお、図4のKaplan-Meyers曲線は2016年までの追跡調査結果を元に描かれ

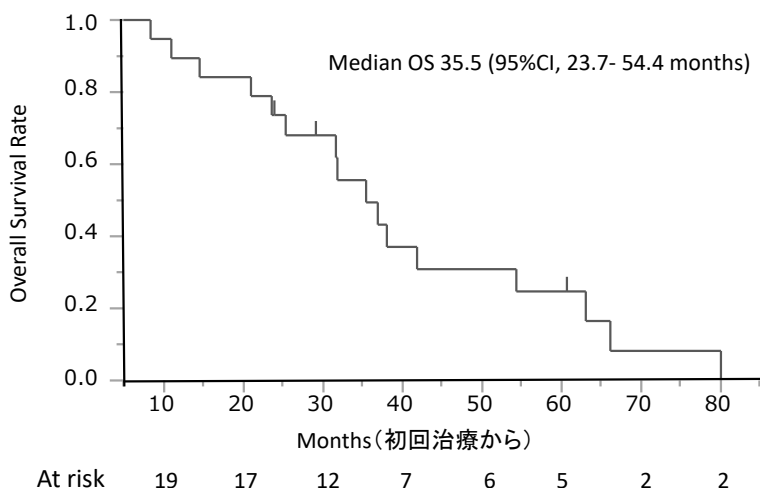


図4 卵巣転移を認めた19例の大腸がん初回切除日を起点とした全生存期間に対する Kaplan-Meyers 曲線

ている。また、この19例の追跡調査では、追跡不能な1例を除く18例が大腸がんで亡くなっている。すなわち、他臓器転移を伴う卵巣転移の予後は、切除することで、抗がん剤感受性や卵巣転移に伴う症状を改善し、ある程度の予後改善は期待できるが、根治は難しい。その一方で、卵巣だけに転移を認めた症例（単独卵巣転移）に関しては、切除による5年生存率は80%と良好であることが報告されている⁴⁾。

- ・大腸がんであること
- ・卵巣転移が疑われること
- ・将来、子供を産むことができなくなること

予後を除いたすべての告知を行い、そして、自らの手で再度、手術を行う。

単独卵巣転移なら予後はまだ期待できるはず……。

11月：両側卵巣切除＋ダグラス窩播種切除, R0, cur B

【病理診断】 adenocarcinoma metastatic

切除された腹膜にも播種を多数認めます。

CQ 19：遠隔転移巣切除後の補助化学療法は推奨されるか？

- ✓ 肝転移治癒切除後の術後補助化学療法を行うことを弱く推奨する。(推奨度2・エビデンスレベルB)
- ✓ 肺転移など肝転移以外の遠隔転移巣治癒切除後の術後補助化学療法を行うことを弱く推奨する。(推奨度2・エビデンスレベルD)

切除可能な肝転移や肺転移に対する最も効果が高い治療法は外科切除である。しかし、遠隔転移巣切除後の再発率は50～70%と高いことから、治療成績の向上のために術後化学療法の実施が検討されてきた。一方、肝転移以外の大腸癌転移切除後の補助化学療法の有用性を検討したランダム化比較試験は

報告されていない。肺転移切除例や腹膜転移切除例の後方視的検討において、補助化学療法の実施が予後良好因子であったとの報告がある。

以上、肝転移切除後の全身薬物療法は、その再発抑制効果が示され、また、侵襲の大きい治療である再度の肝切除実施を避けるという点で再発抑制自体が患者の利益となり得ることから、行うことを推奨する。肝転移以外の遠隔転移切除後の補助化学療法も、エビデンスは乏しいものの、その有効性が期待されることから、行うことを推奨する。

遠隔転移切除後の補助化学療法の最適な治療レジメンは現時点では確立していない。肝転移再発抑制効果を示したランダム化比較試験は、フツ化ピリミジン単独療法（5FU+LV療法、UFT+LV療法）を用いた試験であったが、Stage III術後の補助化学療法の推奨レジメンである oxaliplatin 併用療法を、Stage IIIよりも再発リスクが明らかに高い転遠隔転移切除例に適用することも実地臨床では許容される。

大腸癌治療ガイドライン医師用2019年度版より抜粋

【症 例】 15歳、女性

【病 名】 横行結腸癌

【術 式】 右半結腸切除 (D3) + 大網切除

【病理診断】 T, muc, pT4b (SI:大網), pN2 (28/67), M0, pStageIIIC, cur A

【補助化学療法】 XELOX 8 コース

【経 過】 補助化学療法終了直後に両側卵巣転移を認めたため、両側卵巣切除 + ダグラス窩播種切除 (R0, cur B) 施行。病理では、両側卵巣、腹膜播種結節に adenocarcinoma を認める。

【genetic profile】 BRAF/RAS wild-type, Non-MSI, UGT1A *28homo

本症例は、若年発症の横行結腸癌です。ミスマッチ修復タンパクの免疫染色、MSI 検査、家族歴を含めまして、Lynch syndrome は否定的です。原発巣は mucinous adenocarcinoma、pT4b、28 個のリンパ節転移を認めており、再発高リスクと考えられました。従い、補助化学療法は XELOX を合計 8 コース投与しております。8 コース投与後の血液検査で CA19-9 の上昇を認め、CT 検査を行いました。明らかな再発を認めませんでした。しかし、その 1 カ月後の血液検査でも CA19-9 の上昇を認めましたため、再度 CT 撮影を行ったところ、両側卵巣腫大、卵巣転移が疑われました。PET-CT/MRI でも同様に卵巣転移が強く示唆されましたので、告知と同意を得て、両側卵巣切除を施行しております。術中所見では、ダグラス窩腹膜に粟粒性の結節を多数認めましたので、確認できる粟粒結節は腹膜とともにすべて切除しております。

「術後に何らかの化学療法は行うのか？」

ガイドラインでは、「遠隔転移切除後の補助化学療法の最適な治療レジメンは現時点では確立していませんが、Stage III 術後の補助化学療法の推奨レジメンである oxaliplatin 併用療法を、Stage III よりも再発リスクが明らかに高い転遠隔転移切除例に適用することも実地臨床では許容される」とあります。しかしながら、本症例は XELOX 後の早期再発であり、oxaliplatin は不応と考えられます。また、術者としての意見ですが、確かに (R0, cur B) の手術ではありますが、micro metastasis や微小癌遺残を否定できないと考えております。ですので、それらを根絶するためにも術後化学療法は行いたいと考えています。

「レジメンはどうするのか？」

先ほども申し上げましたように、XELOX 後の早期再発でもありますので、oxaliplatin 不応と考

えます。本症例は UGT1A *28homo ではありますが、irinotecan ベースの化学療法が妥当と考えられます。分子標的薬の使用ですが、*BRAF/RAS* wild-type でもあり、cetuximab を考えています。その根拠としてのエビデンスとしては低いのですが……。

PETACC-8 試験(5)

本試験は治癒切除後 Stage III 結腸癌の術後補助化学療法 of FOLFOX4 に対する cetuximab の上乗せ効果をみた無作為化第 III 相臨床試験である。この試験では cetuximab の上乗せ効果は認められなかった。*KRAS* exon2 野生型 ITT 集団における、disease free survival に対するサブグループ解析では、女性、右側結腸癌症例では FOLFOX4 単独群が優れ、pT4 および pT4/N2 症例では抗 EGFR 抗体併用群が優れていた。特に pT4/N2 症例に対しては、cetuximab 併用群の FOLFOX4 単独群に対するハザード比は 0.56 (95% CI : 0.35-0.89) と、cetuximab の上乗せ効果が示唆されている。すなわち、より再発リスクの高い(微小癌遺残などの micro metastasis の存在が示唆される)群に対しては、cetuximab の上乗せ効果が得られる可能性がある。

消化器癌治療の広場より抜粋

[https://www.gi-cancer.net/gi/ronbun/colo/2014/ronbun_cce141101.html]

「高校1年生の女の子ですよ。皮疹や脱毛を許容できますか？」

おっしゃる通りです。チアリーダー部にも所属しています。しかし、あくまでも根治の可能性を追求したいため、個人的意見として irinotecan ベースのレジメンは強く推奨する予定です。皮疹をどうしても許容できない場合ですが、その場合は、XELOX を 1st-line と考え、今回の治療を 2nd-line として抗 VEGF 抗体の ramucirumab を使用する予定です。bevacizumab 未投与の患者に ramucirumab を使用する根拠としてのエビデンスとしてはありませんが……。

RAISE 試験(6)

本試験は、切除不能進行不能再発大腸癌の一次治療に oxaliplatin、bevacizumab、fluoropyrimidine を用いた後の二次治療における FOLFIRI 療法に対する ramucirumab の上乗せ効果をみた無作為化第 III 相臨床試験である。この試験では overall survival、progression-free survival において ramucirumab の上乗せ効果が認められた。overall survival に対するサブグループ解析では、CEA < 200ug/L、女性、*KRAS* wild、肝限局転移以外の症例において ramucirumab 併用群が優れている傾向を示した。また、一次治療早期 failure 群に対しても FOLFIRI 単独群との差は認められなかった。

CV ポート造設

FOLFIRI+ramucirumab 開始

6 コース施行後、再発兆候なく患者希望にて終了。

……2020年4月、大学に入学。

FOLFIRI+ramucirumab 終了後2年経過した現在まで無再発

最後になりましたが、COVID-19が世界に蔓延している中、罹患者の方々の1日も早い回復を祈ります。そして、亡くなられた方へ、お悔やみを申し上げます。また、最前線で働く医療従事者の皆さまに敬意と感謝を送ります。

また、日本癌病態治療研究会の皆さまには、今回、本稿の依頼をいただきましたことを真に感謝いたします。

Reference

- 1) Mori Y, Nyuya A, Yasui K, Toshima T, Kawai T, Taniguchi F, et al. Clinical outcomes of women with ovarian metastases of colorectal cancer treated with oophorectomy with respect to their somatic mutation profiles. *Oncotarget*. 2018;9(23):16477-88.
- 2) Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Kohne CH, Pozzo C, Poston G, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2006;42(14):2212-21.
- 3) Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer*. 2006;6(3):202-7.
- 4) Erroi F, Scarpa M, Angriman I, Cecchetto A, Pasetto L, Mollica E, et al. Ovarian metastasis from colorectal cancer: prognostic value of radical oophorectomy. *J Surg Oncol*. 2007;96(2):113-7.
- 5) Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem JL, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):862-73.
- 6) Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):499-508.

免疫細胞療法の効く患者像

聖マリアンナ医科大学放射線科 非常勤講師
新横浜かとうクリニック 院長

加藤 洋一



1990年医学部5年の夏休みに国立がん研究センターに1カ月研修に行き、研究所共通実験室の活性化リンパ球療法と出会いました。消化器外科医3年目で大学院生として4年間、リンパ球の培養、癌細胞の細胞周期と癌治療の感受性について研究しました。日本大学に戻ってから消化器癌の癌性腹水・胸水にする活性化リンパ球療法を先進医療に申請しました。一定の効果はあるものの画期的な治療とまで進めない状況でした。それから大学を離れ、免疫細胞療法ベンチャーのリンフォテックが運営する白山通りクリニックで活性化リンパ球療法を院長として2年間経験し、そして、樹状細胞療法ベンチャーのテラと契約し、2008年より樹状細胞療法と活性化リンパ球療法を併用するクリニックとして現在のクリニックを開業しました。確かに800人も治療していると奇跡的な症例と出会います。どうしたらうまくいくか、どのような患者ではうまくいかないか？ 低栄養、低活動性、慢性感染等は効きにくい傾向がありますが、もっとわかりやすいデータで説明できないか検討しました。

当院では、末梢血単球を成分採血（アフエレーシス）にて回収し、7日間の培養で樹状細胞に誘導し、WT1等の癌ペプチドワクチンをパルスして成熟DCを調整しています。今回、2009年5月26日から2019年10月26日までにアフエレーシスを

表 1

癌腫	症例数
大腸癌	90
膵癌	76
非小細胞肺癌	57
胃癌	49
乳がん	37
その他	213

表 2

部位	症例数
リンパ節転移 (N2以上)	257
腹膜転移	220
肺転移	175
肝転移	129
脳転移	32
骨転移	84

行い、5回以上の樹状細胞を接種した患者を解析の対象としました。対象は579例、男性280人、女性299人、平均年齢61.9歳、評価できた患者は526人、CR 37人 (7.0%)、PR 103人 (20.0%)、SD 212人 (40.3%)、PD 174人 (33.1%)です。522例の癌腫と転移部位数は、表1と表2に示します。非治癒切除を含めた術後再発予防目的の患者は29例、観察期間中5例、ドロップアウト19例は除外しています。免疫細胞療法のみで治療した293例は、CR 22人 (7.5%)、PR 41人 (14.0%)、SD 127人 (43.3%)、PD 102人 (34.8%)と抗癌剤や放射線治療を併用した症例と効果に大きな差は見られません。癌腫別での効果の違いは、膵臓癌・胆道癌は標準治療では良い効果は得られませんが、当院の樹状細胞療法では、CR 6人 (6.4%)、PR 9人 (9.5%)、SD 38人 (40.4%)、PD 41例 (43.6%)と奏効率 (Response Rates) は11%低下する程度です。一方、病勢制御割合 (Disease control

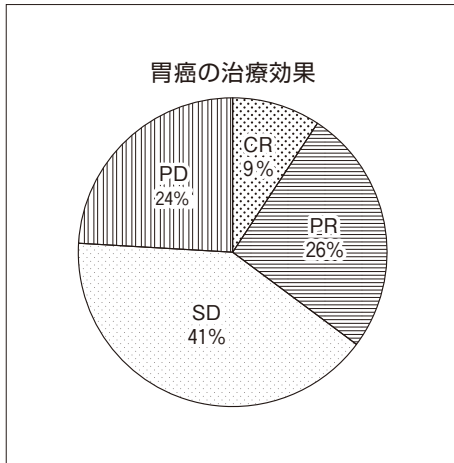


図 1

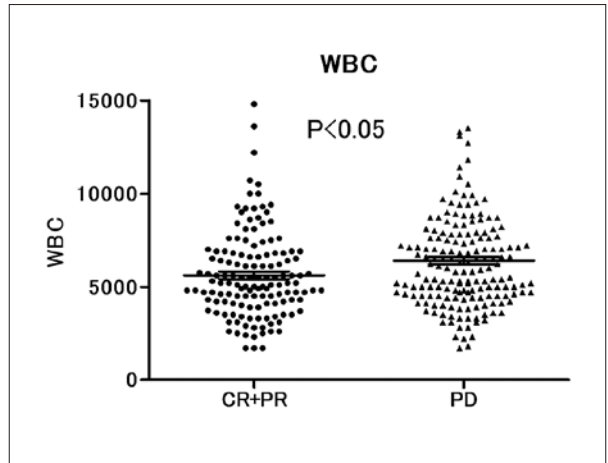


図 2

rate: DCR) が75.9%と良い癌腫は、胃癌です。CR 5人 (9.3%)、PR 14人 (25.9%)、SD 22人 (40.7%)、PD 13人 (24.1%)と好成績で、この理由は、内視鏡下で胃の粘膜に直接樹状細胞を投与することで、治療効果が時間のかかる樹状細胞の欠点を癌の近くに投与することで早く効くためと考えています (図 1)。

樹状細胞の投与数は、出来上がった細胞数で決まります。1回の樹状細胞の投与数 1×10^7 個が61人、 2×10^7 個が247人、 3×10^7 個が172人、治療効果では、PDの症例は、1 : 2 : 3 = 54.1% : 32.0% : 32.6%と 1×10^7 個の1回投与数ではPDが多い傾向でした。

HLAクラスIのタイピングでは、HLA-A24を持つ患者は、PDが28.6%と少なく、HLA-A24を持たないHLA-A02、A11の組み合わせ患者27人はPDが59.3%と悪い傾向を認めました。

使用したがんペプチドワクチンによる違いは、PDに差があり、WT1-A2402 (235-243 : CYTWNQMNL) を使用した組み合わせでは、309人中PD 97人 (24.9%)、HLA-A0201,0206 (126-134 : RMFPNAPYL) では、127人中PD 50人 (39.4%) WT1-classII (332-347 : KRYFKLSHLQMHSRKH)

では、147人中PD 55人 (37.4%)と明らかにHLA-A24でPDが少ない傾向を認めました。

治療効果の因子解析では、血液検査結果と転移部位の数をCR+PR群とPD群で比較し、T検定をGraphPad Prismを使用して解析しました。血液検査結果は、WBC、リンパ球%、リンパ球数、好中球%、好中球数、単球%、単球数、ヘモグロビン、血小板数、アルブミン、腫瘍マーカーのCEAとTPA、そして血清中のケモカインGRN (血清グラニューライシン) を比較し、また、転移部位は、肺転移、肝転移、リンパ節転移、骨転移、脳転移、腹膜転移の数を比較しました。

因子解析の結果は、転移部位の数による差はなく、有意差があったものは、WBCが低い、リンパ球%が高い、好中球%と好中球数が少ない (図 2、3) ことが治療効果に影響しました。しかし、上記の条件にあう患者の中にCR+PR例が27.3%、PD例が37.5%入っていました。

10年間で癌患者や健康人の検診の結果を参考し、私が提唱した癌安心度は、計算式が $\text{Log} \left(\frac{\text{GRN} \times \text{リンパ球数}}{\text{TPA}} \right) \times 25$ です。分母に癌の細胞分裂と相関する腫瘍マーカーのTPA、分子に癌特異的リンパ球が癌を溶かすために分泌するグラ

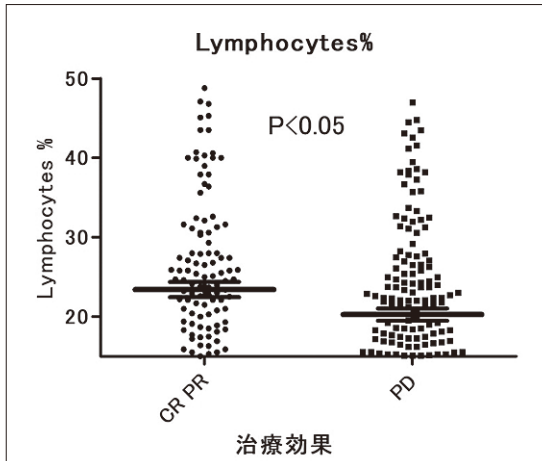


図 3

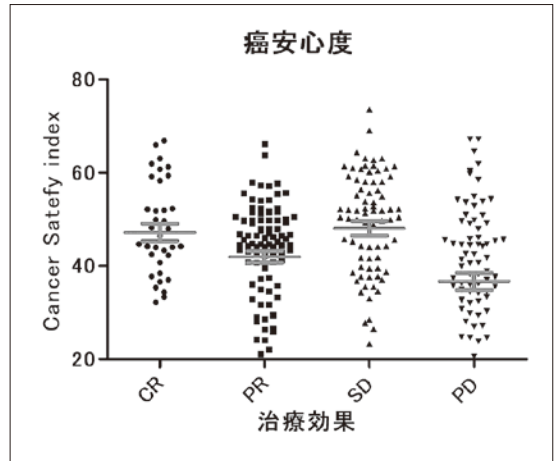


図 4

ニューライシンと末梢血のリンパ球があり、治療前に癌の増殖速度が穏やか、末梢血リンパ球数が多く、癌特異的リンパ球が機能している患者の数値が高くなります。癌安心度が60以上で癌の進行が停止、または、再発しない、健康人では60以上が多く、40未満では肺転移、肝転移が進行している癌患者が多い傾向にあります。今回の治療効果の指標として、癌安心度50以上の患者が樹状細胞療法を受けた場合、その治療の効果は、CR 13例（11%）、PR 23例（25%）、SD 41例（45%）、PD 15例（16%）、奏効率は39%でした（図4）。

癌安心度が高い方が治療効果が良いという結果は、癌免疫が機能して、末梢血リンパ球数が十分あり、癌の活動がコントロールされている患者では樹状細胞療法が効くという結果でした。このことは、標準治療後よりも前治療のない術後再発予防に適した治療法であることを示しています。多くの場合、樹状細胞療法は、抗癌剤で癌がコントロールできず、抗癌剤の副作用でリンパ球数が減った状態で治療を開始し、良い結果が得られない報告が多くあります。当院での樹状細胞療法は、出来るだけ少ない抗癌剤で癌の増殖をコントロールし、さらに活性化リンパ球療法で末梢血リンパ

球数を増やした状態で、樹状細胞を投与することで、他施設では見られない治療効果を出すことができています。

好中球やマクロファージの活動を抑えるために感染のコントロール、そのためには、栄養状態を改善し、日和見感染を抑え、クラリスロマイシンなど抗生剤による感染のコントロールも役に立ちます。最近の私の課題は、Nivolumab等の免疫調節分子標的薬の使用方法です。点滴による全身投与では、これまでにない副作用に悩まされます。癌の免疫抑制は、全身で起きているのではなく、癌の周囲で起きている場合が多く、癌周囲への局所投与、血管内治療、放射線治療の併用により、少量の免疫調節分子標的薬で癌をコントロールしていく方法を検討しています。癌が縮小するには、どの細胞がどのような働きをして、その作用を強めるには、どのような薬をその場所に届けるか、患者一人ひとり、全身に広がる癌の一つひとつに効果がでるように考える治療法、それが開業して12年目指してきたオーダーメイド癌治療です。

遺伝性・家族性腫瘍研究の思い出

公益財団法人 星総合病院 病院長 (外科)

福島県立医科大学 臨床教授

日本遺伝性腫瘍学会 専門医・指導医・名誉会員

野水 整



昨今のように、癌における遺伝子の解析や遺伝性腫瘍の研究が当たり前でなかった頃の、long long ago の思い出話にお付き合いください。

私は信州大学を卒業すると同時に故郷に戻り1979年に福島県立医科大学第2外科に入局し外科医の道を歩み始めました。手術患者が入院してくると「アナムネーゼ」を取り翌日の朝会で患者紹介をするのが1年生の役目です。何もない患者であればどうということはありませんが、病歴に何かあれば教科書を調べたり文献を読んだりして下調べをするのが翌朝までの勝負です。1980年のある日、上部直腸癌の50歳代の女性が入院してきました。いつものように病室で病歴を取りました。学部生4年の時に内科診断学で習ったとおりに家族歴も聴取すると濃厚な大腸癌家族歴を有していることがわかりました。親兄弟みな大腸癌で亡くなっているのです(図1)。

これは何かおかしい、大腸癌が遺伝しているのではないかと思いました。その当時、遺伝する大腸癌は家族性大腸ポリポーシス(FAP)が教科書に載って

いましたが、この症例はポリポーシスを伴わない形態学的には通常の大腸癌でした。診療を終え夕方から図書館に行き分厚いIndex Medicusで調べましたがなかなか該当する論文が見つかりませんでした(インターネットで簡単に調べられる時代ではありませんでした)。その中でひっかかったのはLynch先生の「Cancer Family Syndrome」と数編の症例報告、わが国では宇都宮讓二先生の名前でした。早速、宇都宮先生に手紙を書き教えを乞うたところ、発刊前の論文の英文ゲラを送っていただきました。それがきっかけで家族性腫瘍に興味を持ち、濃厚な癌家族歴を有する症例の収集と家系図の作成、Index Medicusでの文献調査を始めました。この頃は、FAPやSipple症候群などの特殊なもの以外の普通の癌は遺伝しないというのが一般の医師の常識ではなかったかと思います。しかし、一般社会では「あの家は癌のマケだね」などと言われ癌が遺伝するということはそれなりに認知されていたようです。実はその前にも私を家族性腫瘍の研究へいざなう出来事がありました。福島県立医科大学第2外科に勤務して2日目(要するに医師になって2日目)に、消化器内科の研究室に呼ばれ、2外で手術したFAPの手術標本

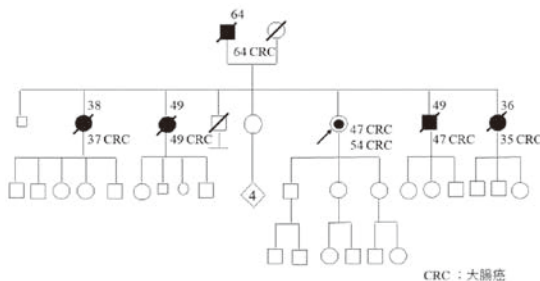


図1 遺伝性大腸癌家系(Lynch症候群) 1980年

のポリープの数を数えろと命じられました。ホルマリンから標本を取り出し、涙と鼻水にむせびながら4,500個のポリープの数を数えたのです。術前に家族歴聴取がなされておらず、私があらためて家族歴調査をしたら血族結婚あり、双生児ありで家系図を書くのにいろいろ勉強になりました。さらに家族歴に注意して診療していると、現在では遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）といわれるような家族性乳癌が数家系見つかりました。1983年のことです。1985年の仙台での日本外科学会では外科医になって6年の私のたった3家系の家族性乳癌の報告がオーラルに採用されびっくりしました。後で聞いた裏話ですが、当時東北大学の助教授をしていた阿部力哉先生（のちに福島県立医科大学第2外科教授、私のボスになりました）が、非常にユニークな面白い演題だったのでオーラルで採用したとのことでした。ですから、学会でも遺伝性・家族性の癌の発表はほとんどなく、異端視されていました。そのような中、1986年松江で開催された日本癌治療学会では宇都宮讓二先生が座長で家族性腫瘍のセッションが設けられ、私も大腸癌家系と乳癌家系を発表しました。この時私はA型肝炎の潜伏期を経て発病しかかっていたところで、熱はあるし黄疸が出かかっていました。阿部教授に「私、目が黄色いですよね」といったところ、教授には「大丈夫だ、大事な演題だから発表してこい」と言われ（後日、本当は黄色いと思ったんだとおっしゃいました）、学会発表は無事終えましたが大変な思いで帰ってきて即入院となりました。1987年にはロンドンで開催された第4回 EORTC Breast Cancer Working Conference で自験例を含めた本邦報告の家族性乳癌をまとめ Clinical Study of Familial Breast Cancer in Japan を発表しました。360を超える演題の中で乳癌の家族性・家族歴に関する演題はたった4題でした。ここで私と同じような演題を発表したスイス対がん協会の Weber 先生と知り合うことができました。

最初に経験した今でいう Lynch 症候群の家系

報告の論文と家族性乳癌の論文をいくつかまとめ、1988年に星総合病院に外科部長として赴任した後も、癌の家族歴濃厚な症例の集積をしておりましたが、1989年神戸で宇都宮先生が主催された国際学会であこがれの Lynch 先生に紹介していただき、1990年には遺伝性大腸癌研究会が宇都宮先生により組織され私も召集されました。癌の遺伝を研究する医師が非常に少ない時代でしたので、若手で興味を示していた私が宇都宮先生に一本釣りされた感じです。遺伝性大腸癌研究会では FAP の原因遺伝子 APC 遺伝子を同定された中村祐輔先生の話聞いてカルチャーショックを受けたことを覚えています。また同年、リンチ症候群（当時は遺伝性非ポリポーシス大腸癌：HNPCC といわれた）の定義を決めるアムステルダム会議に出席する機会を得ました（図2）。会場は運河沿いに建つホテル・ピュアリーツァーで有名なアンネの家の近くです。その会議でイギリスのジョアン・スラック先生の「家族性腫瘍外来」の話に感銘を受け、1991年星総合病院外科に「がんの遺伝外来」を立ち上げました。臨床遺伝専門医制度が立ち上げる10年も前の話です。同年 Weber 先生が主催された Seminar of Familial Cancer (UICC Lugano Switzerland) に招待され（図3）、UICC 理事をされていた青木國雄先生（愛知県立がんセンター総長）の知己を得ることができました。このセミナーの内容が翌年 Familial Cancer Control という単行本で Springer-Verlag から発行され、私も A Clinical Study of Familial Cancer in Japan という論文を載せています。このおかげで著者割引として Springer-Verlag 発行の本は生涯15%割引の特典があります（今はどうなっているかわかりませんが）。1992年には FAP の遺伝子診断の臨床応用を進め、またリンチ症候群の原因遺伝子を見つけることが目的の文部省（まだ文科省になっていなかった）がん特別研究班に班長の湯浅保仁東京医科歯科大学教授のご厚意で召集されました。役割は臨床データ付きの検体の収集です。結果的にはリンチ症候群の原因遺伝子であるミスマ



Lynch教授(後列) Mecklin先生(後列) 野水(後列) Mohr教授(隣)
 宇都宮譲二教授(前列) Meera Khan先生(前列) Herrera教授(前列)

図2
 Lynch 症候群 (HNPCC) アムステルダム基準を決めた会議(1990年)



図3 ウェーバー先生と ルガノ (1991年)

ッチ修復遺伝子は米国に先を越されてしまいましたが、私の手術した高齢者の家族集積大腸癌患者の遺伝子解析がきっかけで TGF- β 2 型受容体遺伝子の構造が判明し、世界ファーストレポートかと思いましたが、これも瞬時の差でセカンドレポートになってしまいました。ちなみにファーストレポートは NIH の竹之下誠一先生 (のちに福島県立医科大学第 2 外科第 3 代教授→現: 福島県立医科大学理事長) の論文でした。6 年続いた研究班の最後の班会議は班長の湯浅先生の発案により福島県で開催し浅川町の癌研究の先人「吉田富三先生」記念館を見学して解散しました。宇都宮先生、馬場正三先生、岩間毅夫先生などの重鎮も参加されました。この研究班で一緒だった本間美和子先生が福島県立医科大学生物物質研究部門に赴

任され、現在共同研究を行っています。私の役割はもちろん検体 (今回は乳癌) の収集です。家族性乳癌では中村祐輔先生の研究費で、三木義男先生 (現: 東京医科歯科大学難治研教授) が同定した BRCA 遺伝子のわが国第 1 次研究のコーディネートをさせていただきました。1994 年には日本家族性腫瘍学会の前身である家族性腫瘍研究会の立ち上げに参加させていただき、第 1 回の学術集会を 1995 年に郡山市で開催しました (図 4)。三木義男先生とイギリスのジョアン・スラック先生が特別講演をしてくれました。スラック先生は当時ご主人がエリザベス女王の外科の主治医ということで Lady の称号をお持ちでレディ・スラックと呼ばれていました (図 5)。スラック先生を会津若松観光にお連れし、また拙宅の小さな庭を眺めながら抹茶を喫していただき、郡山の鎮守様の門前の小さなお店で天麩羅のコースを食べていただきました。1997 年には第 3 回家族性腫瘍研究会で来日された Lynch 先生ご夫妻を福島にお招きし、当院外科スタッフとスキヤキパーティーをし、会津観光の後、磐梯熱海温泉に泊まっていたいただき、翌日は福島県立医科大学で特別講義をしていただきました (図 6)。Lynch 先生は体が大きく 1 人用の桶風呂に入ると湯があふれて半分くらいになってしまいます。Lynch 先生は昨年お亡く



図4
第1回家族性腫瘍研究会幹事
会(1995年)



図5 スラック先生を囲んで



図6 Lynch先生ご夫妻と 会津若松市
(1997年)

なりになりました。ご冥福をお祈りいたします。

その後わが国でも、2013年のアンジー効果で遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)への注目度が一気に増しこの4月からBRCA検査と予防切除が保険適応になり、またがんゲノム医療に伴い、遺伝子の理解なくして癌は語れない時代になりました。私が地方の病院の外科医師として孤軍奮闘していた

頃比べるとまさに隔世の感があります。しかしながら、遺伝性・家族性腫瘍の症例報告は今でもこの学問の発展に寄与する極めて重要なことです。癌患者に家族歴を聞くことと症例報告の重要さは宇都宮先生に教えられてきたことです。若い先生方にもぜひ伝えたいことだと思います。

恩師への想い

上尾中央総合病院外科 外科専門研修センター センター長

大村 健二



医師になる際、程度の差こそあれほとんどの人が進路の選択に迷うのではないと思う。小生も大学の卒業を1年ほど先に控え、外科か生化学か解剖学か、これらのどこに進むかで迷っていた。

小生は昭和30年5月、静岡で外科開業医の次男として生を受けた。外科医になりたいと思ったのには父の影響もある。父は、最近ではちょっと見かけないであろう破天荒な外科医で、32歳の時には勤務していた静岡市立病院で自分の虫垂を自ら切除した。当然ながら上司の外科部長は反対したが、最後には自分が前立ちを務めるという条件で許可したという。無類の大酒家でもあり、家族サービスとは無縁の父であったが、その豪快さ、男らしさ、優しさには憧れていた。

生化学者の道も考えたのは父の弟、すなわち叔父の影響である。叔父は阪大の蛋白研から九州大学に移り、P450の研究に研究者人生を捧げた。90歳を超えた今も国際学会に招かれることがあるという。幼い頃には叔父が話してくれることに夢中で聞き入った。小生の高校時代の得意科目が化学であったことにはそれが影響しているかも知れない。

小生は、昭和49年4月に金沢大学医学部（現：金沢大学医薬保健学域医学類）へ入学した。当時の生化学第二の久野滋教授は、京都大学で父の同級生であった。また、生化学第一の米山良昌教授は、叔父からサンプルを送ってもらうことがあると話してくださった。お二人は「君が

大村君の息子か。何か困ったことがあったら言ってきなさい」「君の叔父さんとは、よくやりとりをしています」などとおっしゃってくださった。そんなこともあり、医学生時代は生化学の面白さに引き込まれることになる。

加えて、解剖学も進路の選択肢に入っていた。それは、解剖学の山田致知教授の影響である（写真1）。山田教授は鯨類形態学の権威であり、1952年に和歌山県太地町でユメゴンドウクジラの生息を1世紀ぶりに確認した業績をお持ちである。そのため、そのクジラを「ムネサトイルカ」と命名する案も出されたという。さらに山田教授は、篤志献体活動の近代化への道を切り開いたパイオニアでもあられる。

山田教授の解剖実習は大変厳しいことで有名であり、終了するのは夜の9時頃であった。そのため「翌日の授業に支障が出る」とほかの教授から苦情が出ていたという。学生はそんなこととはつゆ知らず、カリスマ的な山田教授に心酔していった。

あるとき、山田教授が旧制帝国大学の教授に招かれるのではという話が伝わった。それに対して学生は、山田教授が金沢大学へ残ってくださるよう署名を集めて嘆願したものである。

詳細は話すと長くなるので割愛するが、小生は発生の過程における血管の Rami laterales の分枝様式の変化に興味を持って想いを巡らせていた。一医学生の「拙い説」なのに、耳を傾け真剣に考えてくださった山田教授のお顔は忘れる



写真1
山田致知教授
「児玉公道、山田致知
先生のご逝去を悼む。
日本海セロトロギー
研究. 5: 37, 1995.」
より



写真2
岩喬教授最終講義
後列右から三番目：
竹村博文教授、中列
右から一番目：浅井
徹教授、中列右から
二番目：筆者

ことができない。

その実習で山田教授とともに指導して下さったのは、当時助教授でいらした熊本克治新潟大学名誉教授と大学院に在籍されていた児玉公道熊本大学名誉教授であった。児玉先生は以前講演で熊本へ伺った際、夜遅くに駆け付けて熊本ラーメンをごちそうして下さった。なんとも暖かで豪快で、なおかつ人間味あふれる先生である。

長々と書いたが、やはり自分の手で患者さんを治したいと金沢大学の第一外科（現：先進総合外科）の門を叩いた。第一外科はいわゆる「大外科制」の教室で、主宰されていたのは不整脈の外科治療の世界的権威岩喬教授（写真2）であった。

岩教授のもとへはまさに全国からWPW症候群の患者さんが紹介されていた。教授回診の際は「この方は〇〇から紹介いただいた患者さんです」、「この方は□□からいらっしやいました」と、担当医は県名を添えて患者さんを提示したものである。

小生が入局した昭和55年4月は、いまだに学園紛争の残り火がそこかしこにある頃であり、金沢大学も例外ではなかった。学園紛争による混乱のピークは東京大学の入学試験が中止になった昭和44年ころであろうか。その当時の教授は、岩教授の前任の卜部美代志教授（写真3）であった。

卜部教授は、昭和43年に金沢で第68回日本外科学会を主催された。加えて第10回日本胸部外科学会、第10回日本肺癌学会の会長も務められた。さらに、日本消化器外科学会については創立者のお

一人である。金沢での日本外科学会（昭和43年4月）に併せ、金沢駅前の金沢都ホテルで日本消化器外科学会の発足に向けての会議が開かれたという。

日本を混乱の渦に巻き込んだ学園紛争の中心が東京大学であったように、金沢大学医学部における紛争の中心は第一外科であったと聞く。その混乱から教室を立て直された岩教授のご努力は如何ばかりだったであろうか。一時は、第一外科に入局することも憚られるような雰囲気すらあったとのことである。それが一転して小生の学年は14名が入局し、以後は平均して年に10名の入局者を数えることになる。

岩教授の臨床講義は大変厳しいものであった。プラクチカントは何を質問されるか、上手く答えることができるかドキドキであった。その厳しさは神々しさにも似て、多くの学生が魅せられたことは想像に難くない。しかし、入局して初めて、新入医局員は岩教授の包容力と優しさも実感することになる。医師としてだけでなく、立派な社会人になるよういろいろなことを教えて下さった。今になって、益々そのありがたさが身に沁み

る。岩教授の専門は心臓外科学であるが、小生は研修医時代の指導医から代謝・栄養の研究をしないかと持ち掛けられた。先代の卜部教授は代謝・栄養学の研究にも力を入れられ、学会では東京大学と競っていたのだぞ、と聞かされた。以来ずっと、その道に身を置くこととなる。



写真3 卜部美代志教授



写真4 渡邊洋宇教授

※写真1～4 提供：竹村博文教授

心臓の不整脈の治療には正確な電気生理学的検査所見が必須であるので、教室の研究室はその関係の機器で溢れかえっていた。そこに代謝・栄養学、すなわち生化学、あるいは分子生物学的な研究を遂行するための機器を入れていくのには苦勞した。岩教授は、最初は必ず「何に使うんだ」と大きな目で怒ったような口調で睨まれた。それでも結局は多くの機器を買ってくださったことから感謝している。

岩教授の後任として第一外科の教授に就任されたのは、当時わが国の呼吸器外科のリーダーでいらした渡邊洋宇教授である（写真4）。呼吸器と消化器の違いはあるものの、同じ oncology の観点からさまざまな指導をいただいた。当然のことながら研究費の用途には厳しかったが、岩教授とはまた違った「下町的」な優しさをお持ちであった。

毎年5月には、新入医局員を迎えるバーベキューパーティーが渡邊教授のお宅の庭で開催された。金沢大学病院からほど近い、それでいて小立野台からの見晴らしが素晴らしいところに先生のお宅があった。

渡邊教授と奥さまが満面の笑みで皆を迎えてくださるのは、本当に嬉しいものであった。医局長であった小生はいろいろ指示を出すなど気を配ったが、結局一番楽しんでいたのは小生であったように思う。

先日、お参りのためお宅に伺った。お庭は一面きれいに苔むして、名園の趣であった。あの当時は大勢の医局員にしばしば踏みつけられ、なかなか苔がきれいに生え揃わなかったのである。20年以上も時が流れたことを実感した。

小生が手がけたいくつかのテーマの中に、がん組織内の核酸合成律速酵素活性に関する研究がある。当時の第二外科（現：消化器・腫瘍・再生外科）には米村豊先生がいらした。多くの研究をされた先生であるが、その中に胃がん細胞の ploidy pattern による悪性度判定がある。小生は、がん組織における核酸合成律速酵素の活性ががんの「悪性度」に影響するのではないかと考えた。そこで胃がんと大腸がんの組織を用いて preliminary な検討を行った。しかし、病期やリンパ節転移度、脈管侵襲などががん組織における種々の核酸合成律速酵素活性との間に何ら関連を見い出せなかった。

この時に測定した酵素群の中にチミジル酸合成酵素（TS）があり、奇しくも当時注目され始めたのが5-FUのTSの阻害効果を増強させる biochemical modulation であった。以後しばらくの間、抗腫瘍薬の効果増強に関する研究がスポットライトを浴びることになる。小生は、がんの悪性度判定から5-FUの効果増強の研究に舵を切ったのである。

5-FUの代謝産物であるFdUMPとTS、および還元型葉酸葉が形成する不活性三者結合体（TC）の安定性と腫瘍内還元型葉酸濃度の関係、葉酸製剤投与後の腫瘍内還元型葉酸濃度の経時的变化、TSの発現に及ぼす tandem repeat sequence など、そこから多くの研究テーマが生まれた。

当時抗がん剤感受性試験の研究をされていた慶応大学外科の久保田哲朗教授からは、学会場で随分厳しい質問をいただいた。後に変親しくしていただき、縁あって共に「消化器癌治療の広場」というサイトの立ち上げにかかわることができた（写真5）。

久保田教授が惜まれて世を去られたことは残

念の極みであった。天才的な頭脳と卓越したリーダーシップ、そしてなにより海より深い慈愛を持って後進を指導される先生でいらした。

そして間もなく消化器がん治療の分野では、切除標本を用いた基礎的研究や薬剤の作用機序・効果増強の研究に代わって無作為化比較試験による臨床的研究が主流となっていく。

繰り返しになって恐縮であるが、金沢大学第一外科は大外科制の教室である。そのため、多領域に及んで傑出した人材を輩出してきた。多くの遺漏があることをお許しいただき、一人ずつ紹介したい。

消化器外科研究室の運営では、草加メディカルトピアの金平永二先生に随分助けてもらった。金平先生のマルチな才能は誰もが認めるところである。また、心臓血管外科では順天堂大学の浅井徹先生の印象が強烈である。入局した当初から高い志をしっかりと持っている「好青年」であった。呼吸器外科では、国立がんセンター中央病院の渡邊俊一先生との思い出が多い。拙宅の新築披露にも参加してくれた可愛い後輩であるが、今の姿をお父様の洋宇教授にご覧いただきたいとつくづく思う。

そのほか、北陸や関東を中心に大勢の第一外科同門会員が活躍している。金沢大学第一外科の第十代教授でいらっしゃる竹村博文先生とともに、彼らが岩教授や渡邊教授の想い、教えを後進に伝えてくれることに疑いの余地はない。なお金沢大学病院では、この4月に診療科の再編とともにいわゆる「ナンバー外科」の廃止が行われた。金沢大学の第一外科と第二外科が「一つの外科」となって新たな輝かしい歴史が築かれていくことを大いに期待する。



写真5 久保田哲朗教授(左)と筆者
2002年5月 ロサンゼルスでのASCOに参加して

ロボット支援下に行われるさまざまな手術は、やがてごく一般的な手術になるであろう。免疫チェックポイント阻害薬やiPS細胞は、がん医療と再生医療に新たな展開をもたらしている。これらを音楽の華やかなメロディー部分に例えたとしたら、栄養管理は音楽の低音部分にあたるといえる。適切な栄養管理は、医療行為の安全な遂行と治療後の良好な身体機能、QOLをもたらすのである。たとえ治療で病気が治癒しても、体が衰えて日常生活に戻れなかったらその医療行為の価値は大きく損なわれることになる。

栄養学は生化学に立脚しているのであるが、「栄養」とも「栄養」とも書かれていたのを「栄養」に統一したのは金沢医科大学(現:金沢大学大学院医学系研究科)の初代医化学教授須藤憲三先生であったという。代謝・栄養に関する輝かしい伝統を持つ金沢大学で学んだことが、今の小生の基盤になっていることに間違いはない。母校の伝統に想いを馳せ、恩師の先生方のありがたさに目頭が熱くなることすらある今日この頃である。

消化器外科医として免疫研究にたずさわって

大阪市立大学大学院 消化器外科学 講師

田中 浩明



1. 免疫研究に出会うまで

私は、平成6年(1994年)3月に大阪市立大学を卒業し、第一外科(現消化器外科学)に入局しまして、現在27年目になります。現在、教室では上部消化管(胃)グループとして臨床および大学院生とともに研究を行っております。

私が所属する教室はこれまでに、曾和融生名誉教授、平川弘聖名誉教授、そして現在の大平雅一教授のもと、胃癌特にスキルス胃癌研究を積極的に行ってまいりました。一方で細胞性免疫研究に関しては主流ではありませんでした。私の学位の研究テーマは、「胃癌に対するICAM-2遺伝子治療」でありました。ICAM-2は接着分子で胃癌細胞にも発現しています。ICAM-2分子を胃癌細胞に遺伝子導入させることによりNK細胞の接着が亢進し、癌細胞を殺すというコンセプトです。ある意味、NK細胞による細胞傷害を期待するため、免疫治療といえるかもしれません。しかし、当時は免疫治療よりも遺伝子治療をなんとかできないかと考えていました。

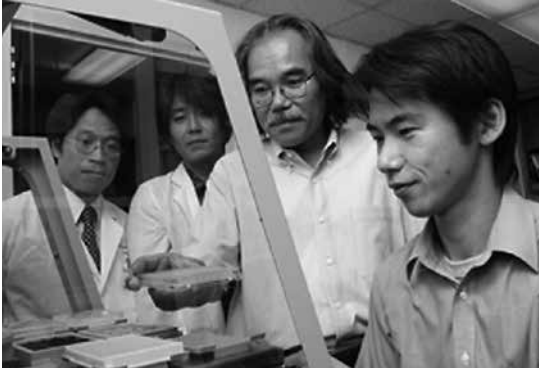
学位研究終了後に平川教授から、東京大学医科学研究所で勉強をして来いと田原秀晃教授の臓器細胞工学・外科分野に医員として2001年10月より2年半の間派遣していただきました。東京大学医科学研究所では、がんワクチン療法などの免疫治療の研究を積極的に進められておられ、医員として働く中で初めて癌免疫研究について触れることができました。医科研で角田卓也

先生(現:昭和大学腫瘍内科学教授)の下でペプチドワクチンの研究をされていた大学院の先生の手伝いをさせていただき大変勉強になりました。

2003年6月にオランダのアムステルダムで開催された第4回臨床樹状細胞免疫療法エキスパートミーティングに田原教授にお誘いいただき参加しました。この時に、田原教授のお知り合いで樹状細胞(ランゲルハンス細胞)研究の大家であるテキサス大学サウスウエスタンメディカルセンター皮膚科の高島明先生とお会いしました。もし、この時に学会に参加していなかったならば、現在の私はないといっても過言ではありません。

はっきりと覚えているエピソードがあります。学会中に医科研グループと高島先生と夕食を一緒にとる機会があり、たまたま高島教授の横に座らせていただきました。高島先生から「お前はどこの大学出身だ」と聞かれ「大阪市立大学です」と答えると「なんだ、三流だな」と言われ、「では先生はどこの大学ですか?」と聞き返すと高島先生は「名古屋市立大学だ」とおっしゃって(一緒やんって)吉本のギャグかと思いました。そしてその場で「お前、アメリカ来ていいぞ」とアメリカ留学が決定しました。

東京大学医科研から留学するという話もいただきましたが、大阪への愛着が捨てられず、平川教授の許可を得て、3カ月間ほど大阪に戻ったのちに留学させていただきました。留学したいと申し上げた時に、大阪市大の医局の多くの



2005年高島ラボ（左より筆者、Dr. 水本、Prof. 高島、Dr. 松島）

先生から「皮膚科に留学するなんてアホやな」「お前は臨床できなくなる」など否定的なことを言われましたが、平川教授から「外科と免疫は切っても切り離せない関係だ」、大平教授から「お前が行きたいんやったら行け」とおっしゃってくださったご恩は忘れません。

2. アメリカ留学時代

2004年7月より2年間、テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンターにリサーチフェローとして留学しました。高島ラボには、日本人の先生も多く在籍されており、レベルも高く、最初はなかなかついていくことができませんでした。1年間は名前で呼ばれませんでしたし、週1のポストのミーティングで「馬鹿野郎」といつも怒られていました。何度もクビになりかけましたが、樹状細胞（ランゲルハンス細胞）への抗癌剤の影響や、抗癌剤注入による腫瘍免疫増強についての研究を完遂することができました。

高島先生の言葉で思い出す言葉があります。「お前は、東大出身（の頭）ではないから、新しいことをクリエイトすることは無理だ」「好奇心だけの研究は意味がない」「免疫にこだわらず、色んな論文を読んで、自分なりに組み合わせろ」「外科は手術標本があるだろ。それを生かせ」と。これこそが、現在の私のような一般外科医で

ある人間でもできる研究ではなかろうかと思いません。

外科医でありながら留学して素晴らしい研究業績を上げても、帰国後は基礎研究をせず臨床に戻る先生も多くみられます。私も外科医であり、完全に基礎では勝負できないと考えていました。しかし、研究留学までしてこのままでは終われないという思いを持って帰国しました。

3. 帰国してから現在

帰国してから、平川教授に大阪市立大学に戻ることを許可いただき、研究も行うように指示されました。臨床をしながら留学時代に行っていた免疫研究を始めました。

医科研時代にペプチドワクチンのエピトープの同定を行っていたので、胃癌における抗原探索をしました。同時に、ペプチドワクチンの臨床試験に参加してきました。続いて胃癌の免疫抑制機構について、組織内の免疫細胞の検討を行ってきました。さまざまな免疫抑制機構が胃癌には存在し、局所の免疫機構は予後に深く関係することを報告しました。

そこで、ふとわいた疑問があります。「胃癌所属リンパ節内では、CTL（細胞障害性T細胞）が多く存在しているはず？」しかし、リンパ節内にはCTLは少ないこと、さらに、転移前にリンパ節内では免疫抑制状態になっていることや胃癌の間質細胞が免疫細胞の機能に関与することもわかってきました。2018年ノーベル生理学医学賞を受賞された本庶 佑先生が、ご講演の中で「これから外科手術はリンパ節を残して、免疫治療を行うべきである」という内容の発言をされました。しかし、いわゆるD2リンパ節郭清により日本、韓国の胃癌治療成績は欧米を圧倒しています。私も外科医として、リンパ節郭清の重要性を身に染みめています。私も、米国の高島ラボでは、マウスに皮下腫瘍を作成し、鼠経リンパ節のCTLの研究をしていました。しかし、もしリンパ節が免疫機



2011年癌免疫外科研究会にて（左より筆者、平川弘聖名誉教授、大平雅一教授）

構により癌を防御しているならば、リンパ節転移は生じにくいはずですし、実臨床のデータとは異なります。私は、マウスとヒトは違うと思っており、リンパ節郭清は信念をもって行っています。

外科医において免疫が重要であることは、外科手術後に合併症を起こすと予後が悪くなることから理解できます。このメカニズムにおいて、われわれは好中球をターゲットに研究していきたいと考えています。また、数年前から胃癌に対する薬物療法において、抗PD-1抗体（オプジーボ）が保険適応となり免疫治療がようやく日の目を見たといえると思います。われわれは今後、腫瘍局所の免疫環境とオプジーボの効果や有害事象とどのように関連するのかについて研究を進めていく予定です。癌の微小環境にこそ宿主の免疫能が反映しているとの信念を持ちながら。

4. 消化器外科医として目指すもの

消化器外科医として、免疫研究に出会えたことで得られたものは大変大きいと思います。自己満足かもしれませんが、手術に携わるうえで、患者の免疫能にダメージを与えない“優しい”手術ができるようになったような気がします。外科治療はもちろんのこと、薬物療法にもかかわることに

より、免疫状態に注目して上手く免疫治療を組み合わせたいと日頃から感じています。研究においては、局所ばかりでなく、栄養状態や腸内細菌など全身のあらゆる環境が免疫と直結するところが実に奥深く、今後ますます解明する必要があると思います。これからも臨床と免疫研究を続けていきたいと思っております。

免疫研究を始めてから、癌免疫外科研究会、日本バイオセラピー学会、癌病態治療研究会等を通じて、多くの免疫研究の御高名な先生方にご指導いただいたことが、私の最も大きな財産です。お名前を挙げるときりがありますが、柴田昌彦教授、山口佳之教授、山上裕機教授、河野浩二教授、角田卓也教授、碓 彰一教授、鈴木弘行教授のほか大変多くの先生方にこの場を借りてお礼申し上げます。

最後に日頃よりご指導いただいております大阪市立大学 消化器外科（旧：腫瘍外科）の平川弘聖名誉教授、大平雅一教授に心より感謝申し上げます。



俺が若かった頃はなあ…… ～外科研修時代を振り返って～

群馬大学大学院 消化管外科 教授
佐伯 浩司

1. はじめに

この度は、このような寄稿の機会をいただきありがとうございます。私は、昨年4月から群馬大学大学院消化管外科の教授を拝命し、着任しました。ちょうど大学卒業後25年が経過した年になります。研修医の頃、25年先なんて途方もなく遠い未来、本当にそんな時がやってくるのだろうかと思っていましたが、一言で言うと、あっという間にやってきました。

最近では、飲み会などで自分より二回り以上若い研修医の先生と接する機会もあり、会話の端々でジェネレーションギャップを感じています。その都度、自分が研修医の頃はどうかだったかなあ？、などと思い重ねながら、「俺が若かった頃はなあ……」という枕詞でつつい昔話をしてしまい、それを聞いた研修医も「へえー、すごいですね」と相槌を打ってくれます。ただ、最近のネット記事によれば、後輩にとって、どうもこの言葉で始まる先輩の過去の武勇伝・精神論ほど聞きたくないものはないらしく、一応それを自覚している（つもりの）私は、そこでぐっと

言葉を飲み込み、「それにひきかえ今の若い奴らは……」とまで話を続けられないよう自制しています。

今回、何について書こうかと悩みましたが、私の研修医時代の話について、普段喉元まで出てきては抑え込んでいたそこから先の話を書かせていただくことにしました。文章なら読みたい人だけ読んでもらえればいいですし、強制的に聞かされる面倒な先輩の話（最近ではパワハラとも言われかねません）とは一線を画します。またそれに併せて、平成16年にスタートした現行の研修制度についても想いを綴らせていただきます。

2. 私の学生時代

まずは医師になる前、学生時代の話から始めます。私は、昭和63年に長崎大学医学部に入学しました。振り返ってみて、その頃、将来外科医を目指そうという意識はほぼゼロでした。当時、私の理想の医師像は、“守備範囲が広い内科医”、すなわち今でいう総合診療科医に近いものでした。とはいっても、確固たる信念みたいなものはなく、ただ漠然

と「何でも診れるような医師になりたい」と思っていました。ですので、「俺は外科医になるために医学部にきた」と言い放つ同級生にはある種の畏敬の念を抱いていました。

外科を意識するようになったのは、臨床実習を回りだす5年生からでした。机上の学問から生の臨床の世界を垣間見て、実は外科の方が守備範囲が広いのでは？、と考えるようになりました。外科の主たる診療行為は手術ですが、手術を行うためには周術期管理ができなくてはなりません。そのためには、さまざまな内科的知識に加え、麻酔管理、集中治療などについても習熟しておく必要があります。また、外科は救急対応に携わる機会も多いため、短時間での的確な判断力が求められます。当時は、ストレート方式で医局に入局していましたので、6年生の夏休みには早々と外科入局を決めていました。

3. 私の研修医時代

私が入った医局は、九州大学第二外科でした。4月から同期14人とともに研修生活が始まりましたが、思い起こしても、この1年が一生の

うちで肉体的には一番きつい1年でした。当時は、採血、点滴、静脈注射、硬膜外麻酔薬のシリンジへの追加など、すべてが医師（研修医）の仕事でした。朝8時のオペ搬入までに受け持ち患者さんを診て、必要な仕事をすべて終わらせることを逆算すると、朝5時半から患者さんの採血を始める必要があります。また、忙しく病棟を動き回っていると、看護師から「先生、点滴ルートとって」「ivお願い」「エピの追加して」「薬剤部に薬取りに行って（時間外の場合、これも仕事でした）」などなど次々と呼び止められ、息つく間ありません。また、オペに関しては、現在の鏡視下手術時代とは違い、開腹、開胸手術のいわゆる「鉤引き」が研修医の主な役割でした。術野などまともに見えなくとも、「ちゃんと術野を出せ！」と先輩から叱られ、手術が終わると「じゃあ、明日朝までに日本語と英語のオペレコ（九大二外科は今でも英語のオペレコが必須です）と紹介元へのお手紙な！」という指示がきます。手術が終わり病棟に戻ると、山のようにたまった病棟業務が待っており、もはや今晩家で寝ようという気は失われ、その辺のボンボンベッドに倒れ込みます。毎日ほぼ合宿みたいな生活です。その時、25年後に医局員の働き方改革で頭を悩ます日がくるなんて想像すらしませんでした。

その分よかったことも数多くありました。完全な主治医（オーベン）+担当医（研修医）制でしたので、自分が責任を持って診る患者さんが明確でした。もちろんオーベンの指導下ではありますが、受け持ち患者

さんの術前・術後管理や、合併症管理など、今と比べるとかなりの部分が研修医に任されていました。したがって、否が応でも能動的に勉強することが求められました。人間切羽詰まってやる勉強は身につくもので、研修医の時に勉強したことは今でも鮮明に印象に残っています。また、採血、点滴に始まり、さまざまな手技を経験する機会も今より圧倒的に多かったと思います。そのため、1年目が終わることには、点滴のルート取りなどはオーベンを超えたとの自負がありました。

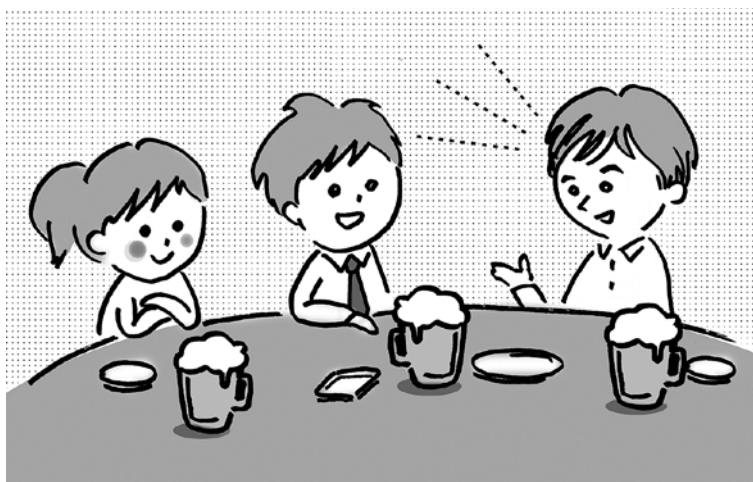
そんな過酷な研修1年目を何とか乗り切り、2年目は福岡市民病院での研修でした。この1年で私の外科に対する気持ちが一変します。それまで鉤引きしかしたことがなかった私でしたが、4月からは自分が入る手術はすべて前立ち（第一助手）として参加するようになりました。最初はまったく手が動かず、「糸結びが遅い！」「糸が緩んでる！」などと叱られっぱなしでしたが、その分夜には明日のオペこそはと思いながら糸結びの練習をしていました。また、夏のある日に外科部長から「来週のマーゲン（胃癌の手術）、術者やってな」と言われ、いわゆる“エルステ・マーゲン”の機会をいただきました。手術書を必死に読みあさり手術に臨んだのを昨日のこのように思い出します。結果は“ここ掘れワンワン”の手術でほぼ頭の中は真っ白でしたが、一生忘れられない経験となりました。今思えば単なるうぬぼれですが、自分の手で患者さんを治したような気になり、何ともいえない達成感を覚えました。生意

気ながら、これが外科医の喜びなのか、と初めて知った気がしました。

4. 新臨床研修制度への想い

“新”といっても、もう15年が経ちますが、現行の臨床研修制度が導入されてからの一番の問題点は、医師の地域偏在といわれています。これに関しては、今回の話の本筋ではありませんので、ここではとくに述べません。大きな問題点は他にもあるように思います。それは、研修医の「お客さん化」です。「お客様化」といってもいいかもしれません。現行のスーパーローテート方式は、複数疾患を持つ高齢者の医療ニーズを捉えて、これまでの大学病院中心の専門医志向のストレート方式を改め、臨床研修の早期に基本となる診療科を短期間に経験させるために採用されたものです。具体的には、総合医志向、プライマリ・ケアの観点から、内科6カ月、外科3カ月、救急3カ月、小児科、産婦人科、精神科、地域医療が各1カ月を必修科目として、残りの8カ月は自由に診療科を選択できる、というものです。ただし、このような短期間にそれぞれの診療科で学べることは当然限られており、研修がある意味学生実習の延長みたいな位置付けになってしまいました。この間、彼らのモチベーションは常に高く保たれているか、あまり興味を持ってない科を回る時でもきちんと実力が身につく研修になっているか、やや疑問を覚えます。

研修医を受け入れる診療科サイドにも問題があります。例えば、外科のたった3カ月（例えば、消化管外



挿し絵：
岡田明香（当科 秘書）

科、肝胆膵外科、呼吸器外科各1カ月の研修だと、到達目標をかなり低く設定せざるを得ません。昔と違い、外科診療の最前線に立たせ、実臨床から知識や技術を学ばせるといった形式を取ることは難しく、どうしても他の診療スタッフの“+α的な存在”になります。場合によっては、夜間や休日に急患・急変が発生してもわざわざ研修医を呼ばないなんて話も聞きます。つまり診療科にとって彼らは「お客さん」なのです。さらに言えば、診療科のことをよく思われたい、悪い噂を流してほしくないといった妙な防衛意識から、「お客様」扱いされていることさえあるように思えます。このように指導の本気度が低下することで弊害が及ぶのはとりもなおさず研修医自身であるため、われわれ指導医は研修医との向き合い方をもう一度真剣に考え直す時期にきていると思います。

このような“研修濃度低下”の問題は、地域偏在のそれとは違い数値

化しにくい、浮き彫りとはなりにくいものです。新臨床制度の目的であったはずの総合医の育成が、真の意味で達成できているのか、よくよく評価することが必要です。医師人生の最初の2年間というかけがえない大切な時期に、研修を受ける側も、指導する側も、お互いが本気でぶつかり合うことの重要性が改めて問われています。

5. おわりに

以上、「時代が違う」「昔は昔、今は今」とのご批判があることを承知で書かせていただきました。私が経験した研修は、“専門医として修練を早めにスタートしたもの”にとられるかもしれませんが、2年間の外科研修をとおして、同時に総合医としても多くの修練を積めたことは私にとって疑いの余地がありません。また、その時出会った“同期入局”は、生涯をとおしてのかけがえのな

い特別な存在となります。

この原稿が、どれほど研修医の先生の目に留まるかわかりませんが、お一人でも自分の目指す医師像をもう一度見直すきっかけになってもらえれば幸いです。また、昔を語りだす先輩医師にも温かく接して下さるよう、同年代の医師を代表してよろしく願いいたします。もっとも最近では「飲み会スルー」の時代で、「俺が若かった頃はなあ……」なんて発する機会も失われてしまっていますが……。



先生、 論文が間に合いません！

日本大学医学部血液膠原病内科 准教授
入山 規良

「先生、例の臨床研究の論文が間に合いそうにありません！」

またか。予想はしていたが、面と向かってこうもあっさり言われてしまうと拍子抜けだ。叱る気も失せてしまう。

論文というものは科学的に重要な研究結果を世に送り出すための媒体ではあるが、専門の査読者が認めたというプロセスを踏んでいる証拠でもあり、キャリアを積み上で重要でもある。したがって後輩を教育する立場になると、論文執筆の指導という仕事もれなくついてくる。

しかし、可愛い子には旅をさせという諺のとおり、最初から手を貸してやってはいけない。まずは彼自身に論理的な構成を考えさせ、アカデミックライティングの執筆に挑戦してもらう必要がある。けれども悠長に密度の低い長旅をさせるわけにもいかない。

したがって少々心苦しいが、原稿を提出する期限日を設定しなければならない。

いわゆる「締め切り」である。

締め切りと聞いて思い浮かべるのは、作家が書斎で夜通し原稿と睨み

合う場面だろう。編集部の担当者が背後霊のように憑き、睡魔に襲われた作家を叩き起こし、ようやく原稿が仕上がると、用が済んだとばかりにそれを持ち去ってゆく。

しかし私は彼のため仕事のためとはいえ、つきっきりで原稿の仕上がりを待つわけにもいかない。患者も学生も家族も私を待っている。

そしてわが国では、締め切りについての解釈はいたって奇妙である。「締め切り」＝「努力義務」という、暗黙の了解が存在するのだ。締め切りを過ぎてでもまるでお咎めなしの、いたって不健全な文化である。そんな通念が浸透してしまっているから、締め切りを守る律義な者はめったにお目にかかれない。

科学の世界は斬新で刺激的な研究結果を求めている。どんなに高級な寿司のネタも時間が経てば干からびて価値を失ってしまう。後塵を拝して二番煎じとなっては価値が半減してしまう。だから望ましくは、締め切りとは物理的に原稿を完成できうる最短の日なのだ。

しかし不思議なものである。討論においてはあれだけ饒舌な彼だというのに、パソコンで原稿を執筆しよ

うと構えたとたん、もの見事にフリーズする。生命活動を停止してしまっただと思える程、黙ってしまうのだ。

論文というものは一定の体裁はあるものの、研究結果と既存の知見を組み合わせて新しい結論を導き出すとするのだから、作成するにあたっては幾許かの創作的な要素が必要となる。その不慣れな創作という砦に阻まれ思考が進まなくなるようだ。

それでは十万字以上に及ぶ長編小説を書き上げることのできる作家というものは、超人的な創作能力を有する特殊な人間なのであろうか。

いや、前述した「締め切り」に連想される書斎の光景のように、どんな文豪であっても締め切りに間に合わせるのは容易いことではないようだ。夏目漱石、島崎藤村、志賀直哉、谷崎潤一郎、江戸川乱歩、太宰治、遠藤周作、松本清張、吉本ばなな、そして西加奈子など、名だたる作家たちはこの締め切りというものに散々苦しめられてきた。そして出版社は締め切りという魔物に追い詰められた文豪たちの哀願ともとれる言い訳を飽きるほど聞き、それを文書として蓄積している。その貴重な

財産については「メ切本」という本で紹介されているのだが、一部、文豪たちの言い訳を提示させていただきたい。

「拝啓 締め切りに遅れそうです」
「鉛筆を何本も削ってばかりいる」
「用もないのにふと気が付くと便所の中に這入っている」
「先週締め切りの原稿ですが、まだ送っていただけていないでしょうか？」
「肉眼ではね」
「筆おきて 何もせんとや 月に梅」

流石に一流の作家たちである。努力はしているが執筆は簡単なものではないという、苦勞を匂わせつつ期限の延期を求める表現の巧みさに目を見張る。締め切りを守れずとも、創作を蔑ろにしていない真摯さが伺える、珠玉の言葉でもある（あくまで性善説に基づく私見である点は注意をされたい）。

そして四苦八苦の末、なんとか完成にこぎつけ、原稿を受け取った編集部の担当者はほっと一息つく。

と、思われがちだが、原稿提出後が編集部の本領発揮である。

初稿を受け取った時点から、編集部の担当者が最初の読者となり、作品を俯瞰し、さまざまな修正を提案してゆく。誤字脱字のみならず、慣用句の意味の取り違えなどがあつたら同業者から失笑を買うことうけあいだ。推敲というのは一語一句、綿密に、何度も確認を繰り返す、相当に根気のいる作業である。書き下ろしの作品は初稿から出版まで一年近くかかることもあるという。

それらの過程を経て、作品は商業

的見地に見合う完成度に近づいてゆく。

そう考えると論文も同様である。完璧な論文など存在するはずがない。だから、まずは完成を目指さなければいけない。それもなるべく早急に、だ。

そして初稿を完成させてからが、本当のスタートである。隙のない論理的な構築がされているかを念入りに検討し、一つひとつの表現の距離感を適切に調整してゆく。研究論文を通じて、指導者と後輩の間で蜜月の推敲を繰り返しながら、質の高い思考を育み、研究者としての能力を開花させてゆく。そして実績を積み上げてゆく。

という後輩育成のシナリオではあるが、そうそう計画通りにゆくはずもない。「未完成でもいいからまずは締め切りまでに提出すること」との提言むなく、彼のプライドが提出に歯止めをかけてしまうらしい。

ところが、文学界には締め切りよりも遥かに早く原稿を仕上げてきてしまう速筆作家が稀だが存在するらしい。編集部とすれば有難い限りかもしれないが、それが良い評価につながるとは限らない。

速筆作家の担当者は、常にどこかやりがいがないさうだという。察するに、自身が作家の尻を叩いて完成させたのだという、恍惚にも近い喜びを味わう機会を失っているからだろう。むしろ締め切り遅れの原稿を取る苦勞を味わっている担当者の方が、しばしば入稿が済んだことを美談のように誇らしげに語るらしい。

そのせいだろうか、とある速筆作家は原稿を提出する際「早すぎて申

し訳ありませんが……」と一言添えていたらしく、なおかつ締め切り遅れ常習犯の文豪に「だから何時までたつても君は売れないんだ」と揶揄されていたらしい。

つまり、締め切りに間に合うようでは良質な作品のほづがない、という認識が存在するのである。

アカデミアの領域ではどうだろうか。

もしも涼しい顔でざらりと論文を仕上げてくるような後輩がいたとしたら、指導者としては可愛げがなさすぎるに違いない。自身で事を済ませられるのであれば、指導し甲斐もないだろう。それに余りにも早く完成すると、どこかの論文の文章を剽窃しているのではないか、という疑念さえ持たされてしまう。

書けぬ、どうしても書けぬと苦しみ悶えている姿を目にしてこそ親心が芽生え、多忙な日常の中であっても手を貸そうという気持ちが沸き起こるものだ。

完成は早すぎても駄目、遅すぎても駄目。それではそんな存在意義の曖昧な「締め切り」など、排除してしまえば良いのではないか。

けれどもその考えを首肯できる御仁は稀有なはずである。なぜなら締め切りを設定することの効能効果については皆、重々承知しているからだ。

最初に締め切りを自覚するのは、いわずもがな、夏休みの宿題である。

立ち込める入道雲、蟬の鳴き声、それに波しぶきの香り。僕はまだまだ夏を謳歌したい。夏休みを終わらせたくない。けれども宿題という生徒の義務が残っている。学校に通つ

✎ 筆者近況

日本大学医学部および板橋病院で、臨床、研究および教育に追われる日々を送っています。研究テーマは慢性骨髄性白血病および多発性骨髄腫の基礎および臨床研究を中心にしており、Japan Adult Leukemia Study Groupで行われている特定臨床研究「CML RE-STOP219」の研究代表医師を務めています。

ている以上、こればかりは無視するわけにはいかない。先生はこう言っていた、終わらせられないはずはない、夏休みは長いだから、と。けれども気づくと締め切りは目前だ。それなのに僕はまだ、何一つ手をつけていない。

そして締め切りを目の当たりにして溢れだす危機感が刺激因子となって集中力が増し、結果、自身でも信じられないくらいの高い能力を発揮できるのだ。

ところが彼は今、締め切りの間際で狼狽している。二次試験で小論文を書き医学部に受かったのだから、自身が専門とする疾患についての論文が書けないはずがない。締め切りが近づけば、きっとエンジンがかかり、走りだした筆は止まらない、そうなるだろうと高を括っていたのだろう。

現在の医療は過去の歴史の積み重ねの上に成り立っている。日常診療は現時点で最善と思われる治療を高い精度で踏襲していくことが重要だ。したがって良かれ悪かれ、おおかた統計通りの結果がもたらされる。つまり臨床医の仕事とは、基本的に定型的な公式の解を求めるのに近く、学校の宿題に似ているといえなくもない。

一方、研究ともなると事情が異なる。今まで存在しなかった知見を論

文として世に送り出すことは、獣道を分け入って進むようなものである。創造性のある論理的な構成を組み立てられなければ、どんなに足掻いても一歩も前に進めなくなってしまうのだ。彼はすでに森の奥深くで迷子になっているに違いない。

そしてついに彼は自身のふがいないさに打ちひしがれる。

明示できる結果がすべて揃っているというのに、世に送り出すための一歩目、たった一歩目の目標である「締め切り」にさえ、執筆を間に合わせるができなかった。臨床の知識や技術は一通り身につけたつもりだというのに、普段何気なく読んでいる論文というもののひとつさえ、満足に書くことができなかった。出版までの道のりは想像よりも遥かに遠く、まるで逃げ水のような自分はいったい今まで何を学び、何を考えていたのだ、と。

そうなのだ、つまるところ「締め切り」とは、容赦なく自尊心を抉り取ってゆく、極めて残酷な時限爆弾なのである。

けれども同時に、誰も傷つけることなく失望や挫折をもたらし、日常診療での成功体験に慣れてしまった人間を謙虚にさせ、そして成長させてくれる、スパイスの効いたエッセンスに違いない、ともいえるのだ。

締め切りの日、彼は午後 5 時を

回ったところで私のデスクを訪れ、きまりの悪そうな表情でこう言った。

「先生、やっぱり論文が間に合いませんでした！」

頭を垂れた彼に向かって、私はほくそ笑んで答える。

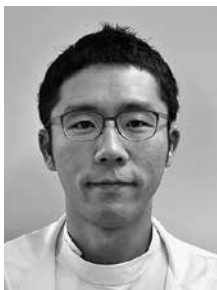
「そうか、ということは、君は素晴らしい人間になれるぞ」

私の不可解な結論を聞いた彼は怪訝そうに首を捻った。そろそろ指導者である私に対して疑念を抱く頃であろう。

親の心子知らずだが、それで構わないと思う。ゆえにこの文書、彼には内緒である。

読んでくださった読者と私の、ささやかな締め切りの秘密である。

参考文献 メ切本（左右社）



FIKA に学ぶ ～カロリンスカ研究所留学記～

福島県立医科大学 消化管外科学講座 助教

中島 隆宏

北欧バルト三国の一つスウェーデンの首都、ストックホルムにあるカロリンスカ研究所で、2017年12月より2年間基礎医学研究を学ぶ留学の機会を得ることができました。2年という短い期間でしたが、地元スウェーデン人やほかの地域の人々との交流を通じ、公私ともに多くの経験をすることができました。今回はスウェーデンでの生活を中心に、そのほんの一部を紹介したいと思います。

カロリンスカ研究所

私が留学したカロリンスカ研究所は、ヨーロッパ最大の医科大学で、ノーベル生理学医学賞の選考委員会が設置されています。ノーベル賞の授賞式典や晩餐会などは、毎年ニュースにもなり知る人も多いかと思えます。私が在籍した研究室のボスである Rolf Kiessling 教授は、長年癌免疫研究の最先端を走っており、ナチュラルキラー細胞（NK細胞）を初めて報告したことで世界的に有名です。常に高い知的好奇心を保ち、新しいアイデアやプロジェクトを追求しています。そして、いつも研究

室のメンバーと交流し悩みや意見を聞いてくれるとても頼れるリーダーでした。一方で、若い研究時代には自宅の地下に2頭のワニを飼っていたという逸話があり、オフィスにはワニの頭蓋骨と自宅で飼っていた頃の写真が飾られていました。飼っていた話が本当かどうかは定かではありませんが、凡人ではないと改めて実感しておりました。

白夜と極夜

ストックホルムは北海道よりも高緯度に位置し、夏は白夜ともいわれるほぼ日が沈まない日があります。Midsummer という祝日には、それを祝い一晩中みんなで民族衣装を着て飲んで踊ってと各地でお祭りが行われます。一方で、冬になるとほとんど日が昇らなくなり、日が出ても遠い地平線の上を移動するぐらいで、本当に暗くなります。そのためか、街中に電気スタンド店がみられ、大小さまざま、北欧ならではの洒落な間接照明が所狭しに並んでいます。どこの家庭もそういった照明やろうそくの灯りを窓に並べていて、外を歩いているととても幻想的に見えま

す。そうして、長く暗い冬を乗り越えると待ちに待った夏がやってきます。信じられないくらい青い空と、深緑が本当に美しく、北欧のベニスと呼ばれるほどきれいな海が街を囲んでいます。さらにまぶしい太陽を肌で感じ、夏に感謝し楽しむことがスウェーデンの文化なのだと感じました。

暮らし

留学の準備中に、カロリンスカ研究所が扱っている物件やほかの研究者用の住宅に申請をしたのですが、返ってきた返事は24カ月待ちというものでした。そのため、私は地元の不動産業者を経由してアパートを探しました。ストックホルムでの賃貸物件は、ほとんど個人が購入もしくは賃貸している物件をセカンドハンドで貸し出しているものなので、入居可能期間や家賃の当たり外れが大きいといわれています。さらに、その数が圧倒的に足りず、多くの学生や研究者がいつも住居問題に追われていました。過去には、学生たちが教会に寝泊まりする事態にまでなったこともあったと聞きました。ま



写真：① Rolf Kiessling 教授と ② クリスマスの伝統的な飾りつけ ③ 高台からのストックホルム市街
④ 研究所からみる風景 ⑤ 初夏の公園 ⑥ FIKA のクッキー

た、家具や食器類などは一般的にはそのままになっているため、お洒落な絨毯や照明、絵画などが飾ってありきれいだなとは思いますが、私のように小さな子どもを連れた家族だと、かえってない方がありがたいものでした。さらに、どこの物件も昔から建っている歴史ある建物なので、家財も年代物が多く残っています。古い冷蔵庫が動かなくなったことがあったため、業者を呼んでも時間通りに来なかったり、新しく設置してもらってもドアが全開にならずに少しはみ出して設置したりと、何ともいい加減だなと思っていました。外食やスーパーでの買い物、交通機関もそうですが日本に比べ、圧倒的にその適当さを感じる場面が多々ありますが、日本と違ってそこに誰も苛立ちを示すこともなく、言いたいことははっきり言うのです。適当(?)にやっている側もしっかりと主張しお互いが納得していました。この感覚は本当に勉強になりました。

休日

ほかに文化の違いを感じたことの

一つに、スウェーデン人は自分の時間を本当に大切にすることです。週末はもちろんですし、平日も残業はまずしません。私たちは減多なことでは仕事を休んだりしませんが、彼らは自分たちの予定を主張し休みをしっかりとります。グループのミーティングがあっても、家族との予定であったり、友人との約束、自分の都合などいろいろな理由で欠席したり、別の日程に変更するよう主張しプライベートの予定を優先します。夏休みは6月中旬から8月中旬までしっかりとって、各家庭で持っているサマーハウスで生活をします。そのため、この時期になると街から本当に人がいなくなり、バスや電車もガラガラになります。同僚を見ていると、私より明らかに仕事の時間は少なくとも、しっかり結果を出して成果を発表します。onとoffの切り替えが早く、onの時の集中力がすごいなといつも思っていました。

おしゃべり

スウェーデン人に限ったことではないと思いますが、彼らは本当に話

好きです。当然、How are you? に始まり、近況の話題、月曜日には週末何をしていたか、金曜日には週末の予定といった具合によくおしゃべりをします。昼食も、本来なら10分で済ませたいところなのですが、彼らは少なくとも1時間は時間をとります。チームに溶け込むため、英会話の向上のために、私も世間話を毎日していました。私はもともとおしゃべりが苦手だったのですが、20歳代の学生たちと1時間以上おしゃべりをしていました。はじめは本当にこれが苦痛でした(苦笑)。しかしながら、こういったおしゃべりを通じてお互いに理解しあうようになっていけたと実感しています。そして、グループミーティングでも率直な意見交換ができるようになり、あとから考えてみればとても有意義な時間であったと思っています。

FIKA

さて、皆さんはFIKA(フィーカ)という言葉をご存じでしょうか?一言でいえば“お茶休憩”です。スウェーデンでは、日本でいうおや



つの時間に、コーヒーとケーキをみんなで楽しむ文化があり、これをFIKAといいます。週末の木曜の午後（金曜の午後だと、多くのメンバーがすでに帰ってしまうので金曜日には開かれませんが）、メンバーの誕生日、新しいメンバーの加入など何かにつけてFIKAです。ここでも同様に1、2時間の井戸端会議が開かれます。当然、教授を含め全メンバーがそろい世間話をします。実はあまりサイエンスの話は出てきません。しかしながら、スウェーデン人だけではなく、全メンバーがFIKAにそろって参加できるように実験の時間を調整し集まってきます。このonとoffの切り替えがしっかりできること、FIKAを通じてグループメンバーとコミュニケーションをとることが大変重要なのだと学びました。おいしいケーキを食べながら雑談をし、打ち解けることで、メンバーの個性やバックグラウンドを知り、そうしてサイエンスのディスカッションではお互いに建設的な意見を交換することができます。欧米社会は日本と異なり、一つの職場に長く滞在することはまれだと聞きました。常

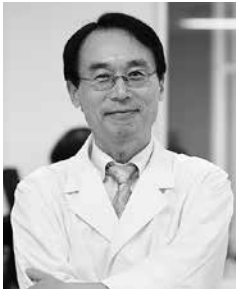
にメンバーも流動的であるため、互いを深く知る機会が必要です。そういった中で、FIKAの重要性をみんなわかっているのだと思いました。皆さんお気付きだと思いますが、これってまさに日本でいう「飲み会」にあたる習慣だと思います。昔から重要な人事は飲み会で決まるといわれるほど、いろいろな話が飛び交いますよね。賛否両論あるかとは思いますが、やはり飲み会は必要な文化なのかもしれません。

最後に

私は、以前から“漠然と”留学への憧れを持っていました。日本以外の土地で生活し、異文化を肌で感じたいと思っていました。その時に、このようなチャンスを得ることができ本当に幸運でした。留学先の研究テーマも、私が国内で行っていた分野と同じで、それを世界最先端の機関で行うことができ本当に幸せでした。正直、留学前は知識や英語能力に自信が持てず、留学を続けられるかわからないと思っていました。しかしながら、玉砕覚悟で家族を連れ

て何もわからない土地に乗り込んでいきました。はじめは、右も左もわからず何をしていたか今でもよく覚えていませんが、何とか少しずつ研究結果を示しながら2年を過ごし、無事留学を終え帰国することができました。留学を悩んでいる先生方の中には、自分には留学などできないと思っている先生もいるかもしれませんが、少しでも留学をして何かを学びたいという情熱とそのチャンスがあればぜひ一歩踏み出していただきたいと思います。

カロリンスカ研究所に行つて最初に学んだことはFIKAでした。世界有数の研究所でも、最初に教えることはメンバーとのコミュニケーションです。寒い冬に温かいコーヒーを飲み、ケーキやクッキーを食べ脂肪をつけ寒さに備えること。暗い日中でも、仲間とおしゃべりをして気分を盛り上げること。そして何より、すべてのメンバーとコミュニケーションをとること。FIKAはスウェーデンで生きていくなかで必要不可欠なものでした。私はFIKAを通じて、臨床や研究の中で生きていくうえで何が大切かを学びました。



趣味と実益 ～発酵つながり～

大阪大学大学院 医学系研究科 臨床腫瘍免疫 特任教授
和田 尚

律令国制度は飛鳥時代から明治時代初期まで続き、大阪府は摂津・和泉・河内におおよそ分けられていました。大阪府の市町村の一つ、堺市は大阪南部に位置し、世界遺産に登録された百舌鳥古墳群を擁します。古墳群の一つ、反正天皇陵に面する方違神社には「三国丘」の石碑が残り、万葉集にも読まれた三国というこの一帯は摂津・和泉・河内の三国の交わる境界であり、堺市の名前の由来になったそうです。摂津の国は大阪府のやや北側を中心に兵庫の東方を含み、和田竜著「村上海賊の娘」にも出てくるように南部の和泉の国と淡路島とともに大阪湾を作っています。古事記では大阪湾の南部を「茅渟の海」と呼び、豊かな漁場として有名でした。中でも黒鯛の魚群が濃く、そのため関西以西では黒鯛の呼称としてチヌが使われるようになったとの説があります(図1)。チヌは沿岸部や河口付近にも多く生息し、40～50cmの体長を持つ引きの強さから釣り師たちの絶好の標的となっています。

わが家の家紋は菊水、ご先祖様は楠木正成であり、元弘の乱の際に立てこもった千早・赤阪城は大阪の東

部、河内の国にあります。私の自宅は兵庫県の西宮市、摂津の国では西寄りに位置し、甲子園球場の名は全国区でしょうか。その自宅から大阪湾沿いに車で南進すること約2時間弱120km、大阪の南に位置する和歌山の衣奈を本拠地として、私のチヌ釣り歴は15年になり、海上の筏から短竿でダイナミックな駆け引きを楽しんでいます(図2)。土地柄からか「紀州釣り」という糠を使った釣り方を専門にし、オキアミなるエビに似た餌を糠団子で包んで海底まで落とし、糠の煙幕から飛び出す餌を食むチヌに針をかけ、糸を切られないように海面まで吊り上げれば勝ちです。夜明けから日没まで筏の上にいるとまったく釣れなくとも自然の中で遊んでもらった感があり満足なのですが、その間はかなりの糠団子を海底に放り投げることとなり、その消費する糠は20kgくらいになるでしょうか。その練り具合は、海底に着底したところでちょうどばらけるくらい。一方で、魚の気配もない時の筏の上ではイライラが募り、チヌの好餌が粒々コーンやスイカだと最初に使った釣り師もそんな境地から疑心暗鬼で試し、確信へと至っ

たのでしょう。一方で、筏の上で私の境地に入り込む波もあり、脳内神経伝達はさまざまな対象・記憶へと飛躍を見せます。

糠まみれになっている袖口や長靴を見るときもなく見た時、糠を練っている時、その手触り、そのにおい。私は一、二度しか手を入れたことがないけれど、母が毎日かき混ぜていた実家の糠樽に記憶がたどり着きました。毎日漬物が食卓に並んでいたなあ……。ネットでの検索、スーパーで糠の素、糠漬け容器、冷蔵庫のくず野菜、調味料の塩、と材料・知識を得て、さっそく糠床作りを始めたのが13年前。1カ月目くらいから懐かしい味、におい、そして歯ごたえのある懐かしのキュウリやナスが食卓に並び、お茶漬けが朝晩の楽しみになりました。冷蔵庫で作れば出来上がりは遅いものの毎日の世話も不要、糠さえ定期的に入れれば昆布、鷹の爪、鉄くぎなんてまったく縁もなく味わい深い糠漬けが出来上がる、お肌がつつるなんてことはないけれど、便秘も解消、花粉症も少し和らいだような。作りすぎた家庭菜園の野菜もパンパン投入、キュウリ、ナス、大根、白菜、キャベツ



写真：① 小ぶりですが黒鯛
② 筏の上。足元に糠の入った桶
③ ある日の漬物 ④ ある日の糠床
⑤ ヨーグルトメーカー
⑥ 自家製低温調理ローストビーフ。赤身も残っています

が私のベスト5。大根はそのままです。シャキシャキ、干してもバリバリとOK (図3)。逆に人参は今いち。

40年近く前の学生時代、授業の一環として約3カ月、基礎の教室に配属になりました。癩(レプラですね)の研究の一環で、ヒトではなくマウスレプラに対する抗体のハイブリドーマの樹立を試みました。この長期培養の経験はのちの癌免疫の研究を始めるにあたって背中を押してくれた気が今ではします。そのハイブリドーマの培地交換に大晦日も元日も通ったのですが最終的にコンタミを起こしてしまい、すべてのウェルが没となりました。そのコンタミの原因が酵母でした。今でこそ培地の色の变化で酵母か一般細菌か判別できるのですが当時はそんなことも知らず、抗生物質を添加したりしながらどうにかならないか苦闘しましたが、横で笑って見てくれていた世話教官が最終的に顕微鏡をちらりと見て、「酵母！ やり直そう！」と一言で、ごみ箱行きでした。

立派な糠床の形成は多段階を踏みます(図4)。最初の数日間は少し変なおいがします。これは捨て野菜(野菜くずのことです)に潜んでいた細菌類が優位に増えることが原因です。やがて同じく潜んでいた乳酸菌が増えだすと酸性に傾き細菌類が減少し、酸っぱさが生まれます。この時期、たんに酸っぱいだけの漬物しかできません。1カ月を過ぎると酵母が増殖するおかげでかぐわしさが付加されるとともに、乳酸菌の働きでさらにpH4.5以下の酸性となり、2カ月くらいで安定期に入ります。ここへきて乳酸菌、酵母、細菌群のバランスが生まれ共存に入り、糠漬け特有の熟成香が生まれるのです。さほど手もかからないとは言いましたが、何度かの失敗を乗り越えています。常温と異なり、冷蔵庫では酵母・乳酸菌ともにあまり増えません。かといって4日以上ほったらかしにすると変なおいがしてきます。これは酵母の一種、常在カンジダが原因といわれています。しかし

カンジダもいわゆるわが家の糠床の独自性を形成する大事な要因となっていますね。200年の歴史を誇る伝統の糠床も、付着する土壤菌やおばあさんの手の皮膚の常在菌が基本となるようです。一度、1週間以上の海外出張のため、糠床が冷凍保存可能と聞き及び、凍結解凍で帰国後に再構成を試みたことがありましたが、腐敗臭しなせいで、一からやり直しとなりました。

そんな興味で車に乗っていると、いたるところに精米所なるものが存在します。その横には「糠は自由にお持ちください」の表示も。でもなあ、床にまで散らばり広がった糠もなあ……。で、次に思い至ったのが、たい肥です。日曜夜ゴールデンタイムの長寿番組「鉄腕ダッシュ」でTOKIOのメンバーが今は閉鎖中のダッシュ村で明雄さんと作っていたのです。大学構内で落ち葉を詰めた袋を失敬し、自宅で大きな植木鉢に土、水、糠とともに詰めていきました。しかし1回目は振りかけた水

が枯葉に行きわたらずうまく熟成できずでした。熟成がうまくいくと熱を持ち、中の病原菌などは死滅すると分かっていたのですが、翌年、この失敗した落ち葉の詰め物植木鉢から羽虫がいっぱい孵化してしまいました。数年後に再度、今度はまづ落ち葉を水に十分漬け込んでから土と糠を混ぜ、真ん中に通気用の管を入れて植木鉢の中で踏み固め、何度かかき混ぜること約1年、葉っぱの原型を少しだけ残した未完全ながらも、それらしきたい肥が完成し、その後の家庭菜園の肥料・土壌改良剤となりました。育ったキュウリや大根が糠漬けとなるいい循環ができています。ちなみにたい肥作りにはおしっこも細菌の餌としていいらしいですよ。で、このたい肥を作り出す微生物ですが、この菌は何でもOKで、細菌、カビ、果ては納豆菌やヨーグルト菌でもありだそうです。落ち葉を分解してくれれば問題なしですね。

私の教室はスタッフ、院生、秘書さん、共同研究者で常時13人くらいが入り出していますが、半数を女性が占めます。夕方ともなればにぎやかで、話題は家庭、子どもさん、スイーツ、がつつり飯、スポーツ、外タレなどの関連の単語が聞こえ、薄いパーティション越しに耳を澄ませています。その中で冬になるとインフルエンザが心配で、ヨーグルトのアールワ〇がいいわよ、うちは毎日子どもにも食べさせ（飲ませ？）ている、しかもヨーグルトメーカーで作るから経済的よ、の会話に惹かれました。で、ヨーグルトメーカーなる家電をこっそりと検索す

ると出るわ出るわ。さっそくネットで注文（図5）。縦長1リットル紙パック牛乳にアールワ〇ドリンクを半分、よくかき混ぜてそのまま容器へ、43度にセットすれば約8時間後には粘稠な固形ヨーグルトに。毎日風呂上りに食べています。コロナにも効かないかな。

ヨーグルトは乳酸菌による糖から作られる乳酸が主成分ですが、ブルガリア桿菌（ラクトバチルス・ブルガリカス）とサーモフィラス球菌（ストレプトコッカス・サーモフィラス）が一般的に含まれ、ガゼリ菌、アシドフィルス菌、各種ビフィズス菌など他の菌が添加されています。牛乳からは、まづ生育の早いサーモフィラス菌がわずかなアミノ酸やペプチドにより増殖し、ブルガリア菌の生育に必要な蟻酸を作ります。増殖したブルガリア菌はサーモフィラス菌の増殖を促進するアミノ酸やペプチドを作ります。つまり2種類の乳酸菌はお互いの弱点を補完し合って増殖し、乳酸を多量に生成することです。ただし市販のアールワ〇を種菌としてもまったく同じ成分のヨーグルトが出来上がっているのかは信心次第でしょうか。

うんちくは置いておいて、このヨーグルトメーカーは遊べます。発酵食品といえば納豆、味噌、甘酒、そして流行した塩麴が浮かびますが、すべて作ることができます。むろんゼロから発生するのではなく、ヨーグルトと同じで種が必要です。納豆（！）大豆をゆでて市販の納豆1ケースを混ぜて45度24時間。つぶしたゆで大豆に米麴を入れ、55度60時間で味噌。そして最後に登場する

のが低温調理のローストビーフです。塊肉を下処理し、全面に焼きを入れたのち、食品保存用袋に入れ60度に設定したヨーグルトメーカーで約3時間。発酵とは異なりますが、見事に桜色のローストビーフが失敗なく出来上がります！100g300円程度の安いのも肉もうまい！（図6）さすがにお酒は無理ですが。

善玉菌として喧伝されている発酵食品の原因菌ですが、関連するのは腸内細菌叢への影響でしょうか。私たちの教室では制御性T細胞なる免疫抑制因子の癌への影響を主に解析しています。大腸がんでは腸内細菌叢の種類により腫瘍組織内浸潤制御性T細胞の抗原発現パターンが異なることを報告していますが、ヨーグルトに関係しているのが胃癌です。ピロリ保菌者では組織内浸潤制御性T細胞の頻度に差があるのですが、ピロリと制御性T細胞を仲介しているのが形質細胞様（プラズマサイトイド）樹状細胞です。その形質細胞様樹状細胞を刺激するヨーグルトとして、「プラズ〇乳酸菌」が今盛んに宣伝されていますね。これら細胞の関係と機能の学術的なお話は、また別の機会に。

先日のNHK「チコちゃんに叱られる！」では、発酵と腐敗の違いがテーマになっていました。人にとって有益か有害か、が正解でしたが、まあ今回、私が書いてきた内容も含めて、発酵学の専門家にとっては突っ込みどころ満載ですよ。一般人の豆知識として記憶の底辺にでも残していただければ、「ボーっと生きてんじゃねーよ！」と言われることはないかな。