

については今後の研究成果に期待するところである。

5. 炎症性腸炎動物モデルを用いた研究

1993年以降、各種遺伝子欠損マウスに慢性腸炎が自然発症することが報告され、いずれも大腸粘膜を中心にヒトのIBD類似の病変を認めるため、IBDモデルとして研究に用いられ、病因・病態の解明に種々のマウス腸炎モデルが寄与するところは大きい。表1に代表的な腸炎モデルを示す。

我々も、過去様々なIBD動物モデルを使った基礎実験を行ってきた。以下にその概略を紹介する。

1) 腸内細菌 *Bacteroides vulgatus* の減少をもたらす

TCR α 鎖欠損マウスにおける腸炎抑制の機序²²⁾

TCR α 鎖欠損マウスに成分栄養 (elemental diet; ED) を経口投与し、腸内環境を変化させ、病態および粘膜免疫学の所見を解析し、発症の誘因となっている環境因子を検

表1 腸炎動物モデル

Th ₁ models	Th ₂ models
TNBS colitis	TCR- α chain deficiency
SCID-transfer colitis	TNBS colitis in BALB/c mice
TCR Tg mice with lymphopenia	Oxazolone colitis
IL-10 deficiency colitis	WASP deficiency
Gi2a-deficient mice	C γ chain deficiency mice
Samp1/Yit mice	
STAT4 Tg mice	
DSS colitis	
IL-7 Tg mice	

索した。

その結果、①ED投与は粘膜内CD4⁺ β T細胞のTh2型サイトカイン産生の減少およびV β 発現の変化をもたらした。組織学的には腸炎発症が抑制された。②ED投与群において腸内細菌叢中 *Bacteroides vulgatus* の減少がみられた(表2)。③*Bacteroides vulgatus* は *in vitro* でTh2型サイトカイン産生およびV β 8⁺ T細胞を誘導した。④*Bacteroides vulgatus* を未発症ED群に注腸投与するとTh2型 β T細胞の浸潤を伴う腸炎が誘導された。

以上の結果より、*Bacteroides vulgatus* はTCR α ⁺ マウスのTh2型腸炎をもたらす腸内環境因子の一つと考えられ、ED投与時の腸炎抑制には細菌叢の変化による粘膜免疫機構の調節が関与していることが示唆された。

2) Common cytokine receptor γ chain 欠損マウスにおける大腸炎の発症にはCD4⁺ T細胞が産生したIL-6に起因する²³⁾

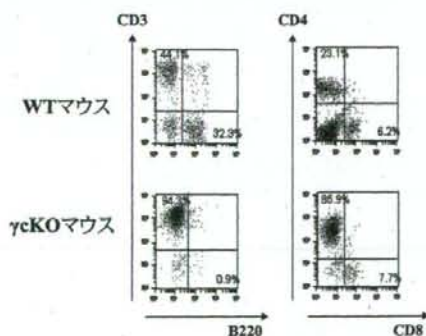
common cytokine receptor γ chain 欠損 ($\gamma_c^{-/-}$) マウスにおいては、同 γ chainを共有しているIL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15のサイトカイン機能は消失もしくは不十分となっている。このマウスはNK細胞の消失、T, B細胞の減少、

表2 腸内細菌叢 (*Bacteroides* 属) の変化

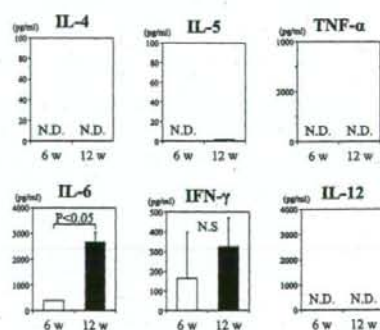
<i>Bacteroides</i>	RD with Colitis (n=8)	ED (n=18)
<i>B. vulgatus</i>	7 (88%)	0
<i>B. distasonis</i>	0	10 (56%)
<i>B. thetaiotaomicron</i>	2 (25%)	5 (28%)
<i>B. fragilis</i>	1 (13%)	2 (11%)
<i>B. sp. (others)</i>	3 (38%)	5 (28%)

RD: regular diet, ED: elemental diet

γ_c KOマウスの大腸LPLにおける cell population



大腸LPLにおけるサイトカイン産生



γ_c KOマウス

胸腺や末梢リンパ組織の著明な低形成、パイエル板の消失、脾腫などを特徴とし、さらに生後8週よりIBD類似の大腸炎 (colitis) を自然発症する。

腸炎を発症した $\gamma_c^{-/-}$ マウスの大腸粘膜固有層リンパ球 (C-LPL) を解析した結果、有意な $CD4^+$ T 細胞の増加を認めた。また、増加した $CD4^+$ T 細胞を調べたところ著明な IL-6 産生を認めた (図 12)。このことより腸炎を発症した $\gamma_c^{-/-}$ マウスでは、病態形成によって IL-6 を産生する $CD4^+$ T 細胞の関与が示唆された。さらに、抗 IL-6R 抗体を投与された $\gamma_c^{-/-}$ マウスでは colitis 発症が抑制され、colitis を発症した $\gamma_c^{-/-}$ マウスより $CD4^+$ T 細胞を移入した SCID マウスでは、 $CD4^+$ T 細胞を移入することにより colitis 発症が認められた。

本研究は $\gamma_c^{-/-}$ mouse における colitis 発症の病態形成には IL-6 を産生する $CD4^+$ T 細胞が関与していると考えられた。臨床の場では、クローン病で IL-6R を分子標的とした、ヒト化 IL-6R 抗体 (トリシズマブ) の有効性が示されている²⁴⁾。

3) IL-10 遺伝子欠損マウスの腸炎に対する新しいリンパ球ホーミング誘導薬 FTY720 の治療効果²⁵⁾

FTY720 は昆虫に寄生するキノコ、冬虫夏草 (子囊菌類) の *Isaria sinclairii* 菌より産生される ISP-1 (myriocin) を元に開発された薬剤であり、cyclosporine, tacrolimus といった従来の免疫抑制剤とは異なる作用機序を有し、①末梢リンパ節、腸間膜リンパ節、パイエル板等の末梢リンパ組織へのリンパ球ホーミングを促進する。②末梢リンパ組織にホーミングしたリンパ球の流出を阻害する。③sequestration により末梢血中のリンパ球を減少させる作用を有するユニークな免疫調整剤である。

IL-10^{-/-} マウス慢性腸炎モデルに対する FTY720 の治療効果、およびそのメカニズムにつき検討した。その結果、

慢性腸炎を発症した IL-10^{-/-} マウスに対する FTY720 投与 12 時間後 PB リンパ球数減少、MLN, PP リンパ球数増加を認めた。さらに、FTY720 投与 4 週間後、①臨床的、組織学的に慢性腸炎の改善を認めた。②PB リンパ球数は減少したままであり、MLN, PP リンパ球数は control と同程度まで減少し、CLP リンパ球数は減少した。③PB, CLP における $CD4/CD8$ 比の低下、CLP における IFN- γ 産生の減少を認めた (図 13)。

本研究では、Crohn 病に対するリンパ球ホーミング誘導薬 FTY720 を用いた新たな治療法、主として緩解導入後の維持療法の可能性が示唆された。

4) IL-10 遺伝子欠損マウスの腸炎に対する新しいリンパ球ホーミング誘導薬 KRP-203 の治療効果²⁶⁾

FTY720 免疫抑制作用については先に述べたが、心機能に対し徐脈を引き起こす報告が見られ臨床的に問題が生じている。

KRP-203 は構造上 FTY720 に類似し、それでいて FTY720 の有する徐脈が軽減され、新しい自己免疫疾患に対する治療薬として注目されている。そこで、KRP-203 がリンパ球のホーミングを促進し、リンパ球の流出を阻害することにより免疫抑制能を発揮するかを IL-10^{-/-} マウス慢性腸炎モデルにおいて検討した。その結果、KRP-203 の 4 週間連続経口投与により IL-10 遺伝子欠損マウスの腸炎発症は抑制され、大腸 C-LPL および末梢血における $CD4^+$ T 細胞、 $B220^+$ B 細胞の著明な減少を認めた。さらに、大腸リンパ球による IFN- γ , IL-12 のサイトカイン産生が抑制された (図 14)。

以上より、KRP-203 は大腸粘膜においてリンパ球の著明な減少を誘導し Th1 サイトカインの産生を抑制することにより、IL-10 マウスにおける腸炎の進行を抑制したと考えられた。

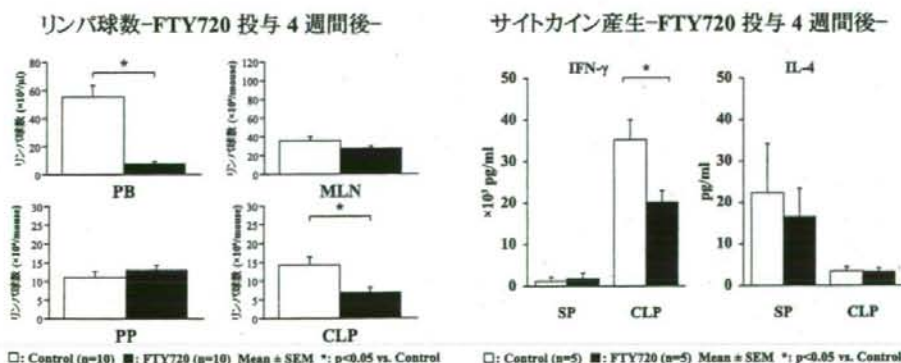


図 13

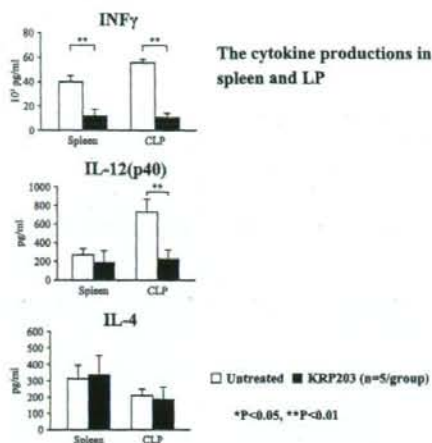
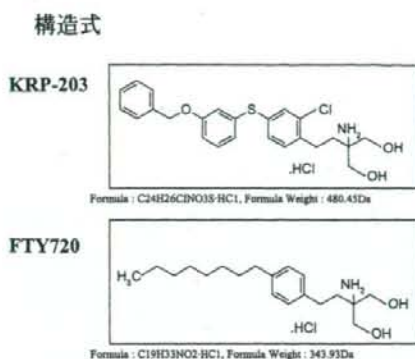


図 14

5) IL-10 遺伝子欠損マウスの腸炎に対する新しい免疫抑制剤; Everolimus の治療効果とそのメカニズム²⁷⁾

ラパマイシンの誘導体である Everolimus (EV) は細胞内情報伝達分子である mTOR (mammarian target of rapamycin) に結合して細胞増殖シグナルを阻害し, IL-2 による T 細胞の増殖を抑制することで免疫抑制作用を示す。免疫抑制剤の中で EV は抗腫瘍効果ならびに抗日和見感染といった利点を有する。そこで, 本研究では IL-10^{-/-} マウスにおける慢性腸炎モデルに対し, EV の寛解維持療法としての可能性を調べる目的で検討した。

EV 投与群では control 群に比して, ①IL-10^{-/-} マウスの有意な病態改善 (体重増加, 下痢の軽減) が認められた。②組織学的に有意な腸炎の改善が得られた。③SP, MLN, CLP のリンパ球数は有意に減少し, なかでも SP, CLP リンパ球における CD4⁺ T 細胞数が有意に減少した。④CLP において CD4⁺CD44⁺ 活性化 T 細胞数が有意に減少した。⑤CLP リンパ球における IFN- γ 産生は有意に減少した。

EV は IL-10^{-/-} マウスにおける慢性腸炎抑制の作用機序として, m-TOR シグナルを阻害することによって, 活性化リンパ球を抑制し, 大腸粘膜固有層における活性化 CD4⁺ T 細胞を減少させ, さらに IFN- γ 産生を減少させた (図 15)。

6. IBD に対する治療法と最近の話題

1) 栄養療法

UC と CD における栄養療法の意義は大きく異なっている。前者ではその意義は低いのに対して, CD では栄養療法の意義は大きい。本邦においては CD の病態が悪

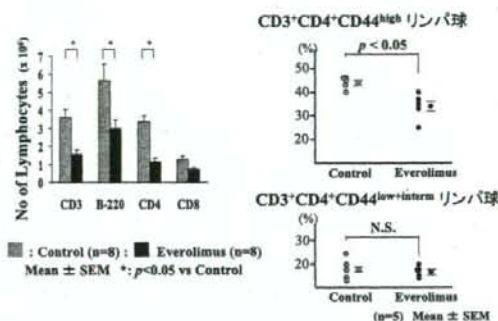


図 15 CLP リンパ球分画数

化した場合, bowel rest を図り, 栄養状態の改善を行うのが通常である。また, 小児や思春期のクローン病患者では成長遅延や性発育障害を来すことが多く, 栄養状態を改善しさらに緩解へと導く手段として栄養療法が用いられている。Heuschkel ら²⁸⁾ の小児の活動期 CD におけるステロイドと経腸栄養療法の有効性を比較したメタアナリシスによると, どちらの治療を選択しても 80% の緩解導入率であり, 経腸栄養療法は副作用が少なく成長期にある小児 CD 患者では有益であるとしている。また, 本邦では, Okada ら²⁹⁾ は成分栄養剤 (ED) とステロイドの比較試験を行い, 明らかに ED が活動期にある CD 患者に有効であったとしている。

他方, CD に対する栄養療法の緩解維持効果については欧米ではほとんど報告が見られず, 本邦における報告が中心である。しかしながら, 無作為二重盲検試験ではなくエビデンスレベルに欠けるとの指摘が多かったのも事実である。厚生労働省難治性炎症性腸管障害調査研究

班の治療指針において栄養療法はCDの治療において中心的な位置を占めている。2006年に本研究班のTakagiら³⁰⁾はRCTに基づくエビデンスレベルの高い研究成果を報告した。この報告では内科的治療により緩解導入されたCD患者を食事自由摂取群と摂取エネルギーの50%をEDで補うハーフED群に無作為に割り付け、EDの緩解維持効果について検討している。両群とも全摂取エネルギーは同じであるが、再燃率は自由摂取群では12ヶ月までに64%であるのに対し、ハーフED群では34.6%とEDが再燃率を低下させていた。EDがCDの緩解維持に効果があることを明確に示した価値ある臨床試験であるが、ハーフEDというone pointの試験であり、少量のED療法でも効果が得られるのか、増量すればさらに維持効果が期待できるのか、さらにはEDの組成を変えることによってより効果的な投与方法が確立できるのかは今後の研究によらなければならない。

本邦においてはCDに対するED療法は高い緩解維持効果が報告されているが、術後早期より一定のプロトコルに従ってED療法が行われている施設は少ない。我々は、術後ED療法を施行、継続することにより、再燃予防、緩解維持が期待できるか否か、非ED療法施行群を対照として比較検討した。さらにCD術後ED療法施

行患者のみを対照として再発危険因子を検討した。

我々は1990年1月に術後ED療法プロトコル(表3)を導入し、以降2006年1月までに阪大病院および関連病院にてクローン病腸管合併症に対し初回切除術を施行した160例につき検討を行った。

術後ED療法施行群では非ED療法群に比し再手術までの期間を延長することが示された(図16)。しかしながら、性別、病変範囲、手術適応では有意差は認められなかった。また、ED療法施行群においても早期に再手術を要する症例が認められた。

そこでED療法施行例のみを対象として、再手術までの期間と個々の背景因子との関係を検討した。再手術までの期間と性別、病変範囲、手術適応、喫煙などの個々の背景因子との関係を検討した。喫煙群、手術適応の内、穿孔型(penetrating type)では有意に再手術までの期間が短かった(図16)。性別、病変範囲でみるとそれぞれ統計学的に有意な差は認められなかった。

以上より、CD術後栄養療法を施行することによって再手術までの期間が延長することが示唆された。ED療法群においても予後不良なもの、非ED療法群においても予後良好なものが存在する。今後は更なる解析を行い、ED療法の適応を再検討すべきと考えられた。

表3 大阪大学医学部附属病院及び関連病院におけるクローン病術後栄養療法プロトコル

(1990年1月～)

CRPなどの炎症反応の消退を確認し、その1週間後にEDから開始*、TPNの離脱をはかる。

退院時にはエンターール(ED)、半消化態栄養剤(LRD)を併用する。

外来にて約2ヶ月間、炎症反応の無いことを確認して食事併用開始、最終的にはED(900~1200kcal/day)+食事併用を目標にする。

* ED開始と同時に5-ASA投与を行っている。

2) 抗サイトカイン療法

(1) Infliximab

CDの慢性炎症には、炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインの不均衡が関与している。炎症性サイトカインにはIL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ などが含まれ、主に粘膜固有層の単球、マクロファージが産生すると考えられる。一方、抗炎症性サイトカインにはIL-4, IL-10, TGF- β などがある。理論的には抗炎症性サイトカインを投与することによってCDの慢性炎症を改善することが考えられたが、Bickstonら³¹⁾が行った臨床試験では十分な効果

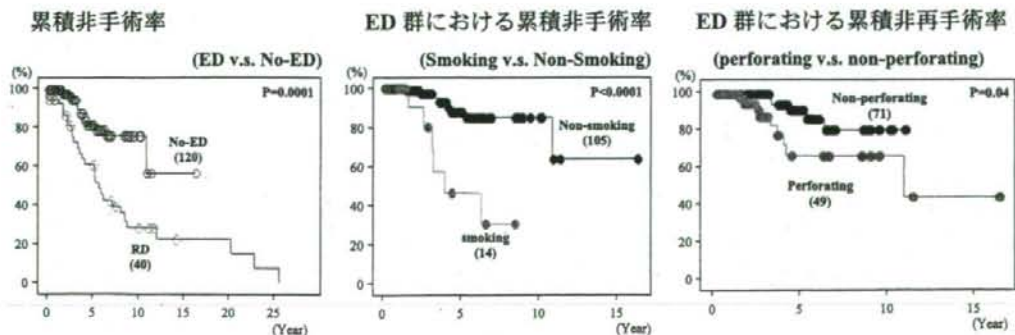


図16

が得られなかった。これに対し、ヒト化したモノクローナル抗体を用いて炎症性サイトカインをブロックする治療は劇的な効果をもたらした。

1993年に報告された抗 TNF- α キメラモノクローナル抗体 (infiximab) の CD に対する pilot study 以降、本抗体に対する CD 治療の有用性に関する治療成績が相次いで報告され、その緩解導入ならびに緩解維持療法における infiximab の地位は揺るぎないものとなっている。infiximab は 1998 年に米国で、2002 年に日本で発売が開始された。わが国では中等症・重症の活動期の CD 患者、および外瘻を有する CD 患者が適応となっている。

欧米では、CDAI (Crohn's Disease Activity Index) を用いて infiximab の効果が評価され、Targan ら³²⁾ は 108 例の活動期 CD 患者に対し 5, 10, 20 mg/kg の infiximab、ないしプラセボの単回投与効果を CDAI 70 ポイント以上の低下を有効として検討している。その結果、4 週後の有効率は infiximab で 81%、プラセボで 17%、12 週後の有効率は infiximab で 48%、プラセボで 12% であり、有効率に用量依存性はなかったとしている。一方、わが国の Asakura ら³³⁾ の報告では CD 患者に対し 1, 3, 5, 10 mg/kg の投与量で検討されているが、CDAI は 4 週後をピークに低下し、その後上昇に転じている。このように infiximab の単回投与は速やかな緩解導入効果を発揮するが、その後臨床的活性は再上昇する。そこで、CD に対する infiximab の維持投与療法の有効性と安全性を評価する目的で ACCENT1 試験が行われた³⁴⁾。CD における CDAI が 220 以上の活動性患者 573 人に 5 mg/kg の infiximab を一回投与し、その 2 週後に有効と判定した患者 335 人を次の 3 群に無作為に割り付けた。すなわち 2, 6 週とその後 8 週毎に 46 週までプラセボのみを投与する I 群、I 群と同じタイミングで infiximab 5 mg/kg を投与する II 群、そして 2, 6 週に 5 mg/kg、その後 8 週毎に 10 mg/kg の infiximab を投与する III 群である。その結果、54 週まで有効性が維持できたのは、I 群が 17%、II 群が 43%、III 群が 53% であった。さらに内視鏡的緩解率をみると、10 週目で I 群では 0% であったのに対し、II 群+III 群で 31%、54 週では I 群が 7% であったのに対し、II 群+III 群が 50% と過去例に見なかったような飛躍的な効果を示した。このことにより infiximab による反復投与による緩解維持効果が証明された。

(2) Infiximab 以外の抗サイトカイン療法

現在実用化されている抗 TNF- α 抗体は、キメラモノクローナル抗体であり、75% がヒト、25% がマウス由来であるため、一部に human anti-human antibody が発現することが報告されている。そこで完全ヒト型抗 TNF- α 抗体³⁵⁾ が開発され、2007 年米国で治療薬として承認され、

日本でも治験が開始されている。また、低分子化で抗原性を抑え、血中半減期を長くするよう工夫された Polyethyleneglycol 結合ヒト化抗 TNF- α 抗体 Fab' フラグメント³⁶⁾ も日本で治験中である。また、抗 TNF- α 抗体以外の治療薬も開発中であり、ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体³⁴⁾ や完全ヒト型抗 IL-12p40 抗体³⁷⁾ など今後の治療に大いに期待されるところである。

3) プロバイオティクス (Probiotics) とプレバイオティクス (Prebiotics)

IBD の治療手段には様々なものが選択肢として挙げられる。その一つとして腸内細菌を標的にした治療法を忘れてはならない。ヒトの腸内には約 100 兆個、500 種以上に及ぶ細菌が棲息し、いわゆる腸内菌叢 (腸内フローラ) を構成している。腸内フローラは腸管免疫系と相互のクローストックを通じて、腸内環境の恒常性維持に貢献している。腸内フローラを変動させる要因として、宿主の老化、薬物、疾病、食物、ストレスなどが挙げられる。

腸内細菌に対する治療といえば抗生物質が第一に挙げられ、一部の炎症性腸疾患に対する効果も一般に知られるところであるが、長期投与における下痢などの副作用や耐性菌の出現など、慢性的な経過をたどる炎症性腸疾患の治療としては問題点が多い。これに対し、probiotics や prebiotics などによる治療ではこれらの問題は回避でき、宿主の免疫能に及ぼす効果を併せ持つといった点により、新たな治療法として注目されている。

A) probiotics とは、腸管内の微生物環境を変化させることにより宿主に有益な効果をもたらす生きた微生物を含む製剤のことを指す³⁸⁾。probiotics の作用として①有害菌増殖の競合阻害、抗菌物質の産生、毒素受容体の破壊による腸内フローラの是正作用、②有機酸産生の促進、IgA 分泌の促進、tight junction の強化による粘膜バリア機能の改善、③サイトカイン産生の制御による粘膜免疫能の調節作用などが挙げられる。以下代表的な probiotics における治療成績を示す。

(1) VSL#3

VSL#3 は *Lactobacillus* 4 菌株、*Bifidobacterium* 3 菌株、*Streptococcus* 1 菌株という複数の菌種を組み合わせたものである。Bibiloni ら³⁹⁾ は潰瘍性大腸炎患者での緩解導入効果を検討し、VSL#3 3.6×10^9 CFU/day を 6 週間投与し、53% の緩解導入が可能であったとしている。また、Venturi ら⁴⁰⁾ は VSL#3 1×10^{12} CFU/day の 1 年間投与で 75% の緩解維持率であったと報告している。一方クローン病に対しては Campieri ら⁴¹⁾ がメサラジン 4 g/day を 1 年間投与した群と、rifaximin 1.8 g/day を 3 ヶ月投与した後に VSL#3 3×10^{11} CFU/day を 9 ヶ月間投与した群と比較し

た結果、内視鏡的緩解率はVSL#3投与群で優っていた。

(2) ビフィズス菌発酵乳

ビフィズス菌発酵乳は殺菌乳を *Bifidobacterium* と *Lactobacillus* により発酵させ、これらの生菌を 100 ml あたり 100 億個以上含むように調整された飲料である。Kato ら⁴²⁾ は潰瘍性大腸炎における緩解導入効果を無作為二重盲検試験で検討した。ビフィズス菌発酵乳投与群では、プラセボ投与群に比し、臨床スコア、内視鏡スコア、組織学的スコアともに、有意な低下を認めたとしている。さらに、Ishikawa ら⁴³⁾ はビフィズス菌発酵乳投与により、糞便中の *Bacteroides bulgatus* の減少がみられ、再燃率が有意に減少したことを示している。

(3) *Saccharomyces boulardii*

Saccharomyces boulardii は非病原性の酵母で、Guslandi ら⁴⁴⁾ は潰瘍性大腸炎患者にメサラジンとともに *Saccharomyces boulardii* 0.75 g/day を 4 週間投与にて 68% の症例で内視鏡的緩解が得られたとしている。また Guslandi ら⁴⁵⁾ は CD 患者において緩解維持効果を調べたところ、メサラジン 3 g/day、メサラジン 2 g/day + *Saccharomyces boulardii* 1 g/day 投与を 6 ヶ月続けた結果、メサラジン投与群の再燃率が 38% であったのに対し *Saccharomyces boulardii* 投与群では 6% と、*Saccharomyces boulardii* 投与が再燃抑制効果を持つことを示した。

B) prebiotics とは大腸内に存在する有用菌の増殖を促進したり、あるいは、その活性を高めることにより宿主の健康に有利に作用する難消化性食品成分のことであり、オリゴ糖 (oligosaccharide)、食物繊維、グルコン酸や植物抽出物が挙げられる。たとえば、オリゴ糖を摂取することで腸内細菌が有機酸 (乳酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸など) を産生し、それによって腸内の pH を酸性に傾ける。その結果、アンモニアを発生させる腐敗菌を減少させ、腸壁からのアンモニアの吸収が抑制される。

4) 白血球除去療法

患者の末梢血を体外に取り出し、カラムを通過させることによって急性炎症の中心的存在である活性化白血球、特に顆粒球の選択的除去を狙った新しい治療法である白血球除去療法は、平成 12 年より健康保険適応治療として認められ、本邦における UC の新たな治療法として広く認知されるようになった。本治療法には単球・顆粒球吸着器を用いた顆粒球除去療法 (GCAP)、膜により白血球の吸着除去を行う白血球除去療法 (LCAP) と、比重の違いによって白血球を除去する遠心分離法の 3 種類がある。しかし、保険適応となったのは UC の内、厚生労働省特定疾患の臨床重症度で重症、劇症ならびに難治症例であり、難治の定義に当てはまらない中等症患者の緩

解導入療法や維持療法には認められず、中等症患者に対する早期の治療は保険適応上行うことができない。

白血球除去療法の治療効果発現メカニズムとして、炎症に関与する細胞群 (顆粒球、単球、活性化リンパ球、活性化血小板) がかなり血中から選択的に除去されることで炎症が沈静化するという報告、抗 HLA-DR 陽性 T 細胞の除去が効果に関係するという報告、抗原提示細胞を減らすという報告、腸管粘膜のサイトカインバランスを是正するという報告などがある。治療効果として多施設共同無作為試験で 60-80% の治療効果があることが報告されている⁴⁶⁾。また、小児に対しても有効であるとの報告もなされている。副作用は 5-8% にみられ、頭痛、腹痛、嘔気、発熱、軽度の肝障害などが報告されているが重篤な副作用は報告されていない。

5) 免疫抑制剤 (免疫調整剤)

本邦における UC、CD における治療指針では、アミノサリチル酸製剤 (サラゾスルファピリジン: SASP、メサラジン: 5-ASA) と副腎皮質ホルモンが基本薬剤として挙げられている^{47,48)}。

その中で免疫抑制剤は、ステロイドによる標準的治療によっても難治する症例に対して考慮される。難治性炎症性腸疾患とは大量のステロイド投与にもかかわらず緩解導入困難なステロイド不応例と緩解導入に成功するもステロイドの減量とともに再燃を繰り返すステロイド離脱困難なステロイド依存例を意味する。こうした状況で、免疫抑制剤が考慮されることになる。

(1) 緩解導入療法のための免疫抑制剤

UC のステロイド不応例や依存例に対して、Cyclosporin (CsA) や Tacrolimus (Tac) の有用性^{49,50)} が報告されている。これらの薬剤は各々、細胞内蛋白の cyclophilin、FK-binding protein と結合して、その complex が calcineurin の作用を阻害し、その結果、T 細胞の活性化に必須である IL-2 の産生を抑制する。

(2) ステロイド離脱と緩解維持療法のための免疫抑制剤

最近の抗サイトカイン療法や白血球除去療法などの新しい治療法により、IBD に対する緩解導入効率は改善が認められるが、維持療法については代謝拮抗剤である Azathioprine (AZP) や 6-mercaptopurine (6-MP) が用いられているが、肝障害や骨髄抑制などの重篤な副作用により、中止を余儀なくされることがある。安全でかつ有効な維持療法剤の開発が望まれる。

慢性腸炎モデルの項で紹介したように、S1P (sphingosine-1-P) agonist (FTY720, KRP203) や rapamycin の誘導体である everolimus は、次世代の免疫調整剤 (抑制剤)、特に IBD における維持療法剤としての可能性を有

している。その理由として、副作用が少ないこと、抗腫瘍効果があること、さらに、日和見感染などにも有効であることが挙げられる。

ここで、免疫制御の機序が非常にユニークな FTY720 について、もう少し詳しく述べてみたい。血中を流れるリンパ球が二次リンパ組織であるリンパ節へホーミングするには、すでに述べたように接着分子とそのリガンドとの相互作用に加えて、ケモカインレセプターとケモカインを介した系、すなわちリンパ球表面の CCR7 と HEVs に発現している CCL19 や CCL21 との相互作用が重要であることが示されている⁵¹⁾ (図 17)。リンパ球の二次リンパ組織へのホーミングを促進する FTY720 がケモカインレセプター及びケモカインに対して、どのように影響を及ぼすのかについての検討では、FTY720 は CCR7 の発現に影響すること無く、CCL19 や CCL21 に対するリンパ球の遊走能を亢進させることが判った^{52,53)}。しかしながら、リンパ球の二次リンパ組織へのホーミングが障害されている、CCL19/CCL21 が欠損した *plt* マウスや CCR7 欠損マウスに FTY720 を投与すると、HEVs を介したリンパ節へのホーミングが確認された。その結果、リンパ球の二次リンパ組織へのホーミングには CCR7-CCL19/CCL21 independent pathway が存在することが考えられた⁵³⁾。

次に、FTY720 のリンパ球の二次リンパ組織へのホーミング促進効果は、百日咳菌毒素 (pertussis toxin) 投与にて消失することが報告され⁵⁴⁾、FTY720 のターゲットとして G protein (α/o タイプ) と反応する GPCR (G protein-coupled receptor) であると考えられた。これは FTY720 が構造上、スフィンゴ糖脂質である sphingosine (他に ceramides, cerebroside, gangliosides, sphingomyelins など) に類似していることから、その関連性が示唆された (図 14, 17)。sphingosine は生体内で sphingosine kinase により sphingosine-1-phosphate (SIP) となる。SIP は様々な細

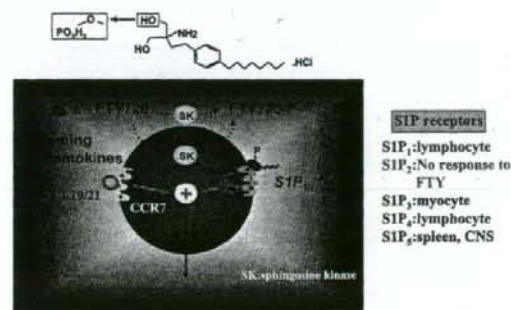


図 17 FTY720-P acts on Sphingosine 1P receptors (S1P₁, S1P₄) of lymphocytes

胞表面にある S1P レセプターである GPCRs を介して、シグナルを伝達するメディエーターとして、mitogenesis, differentiation, chemotaxis/migration, apoptosis からの回避、などの多彩な生理活性を有している。FTY720 も生体内に投与されると、二次リンパ組織に存在する sphingosine kinase により速やかにリン酸化されて FTY720-phosphatase (FTY720-P) に変換される。

S1P 受容体には 5 つのサブタイプがあり、S1P₁₋₅ と命名され、かつてはそれぞれ endothelial differential gene (Edg-1, -5, -3, -6, -8) と呼ばれた。S1P₁₋₅ の各レセプターを transfect した細胞株 HEK293 への GTP [γ -³⁵S] の binding assay の結果より、FTY720-P は S1P と同様に S1P 受容体 (S1P₂ 以外) に結合して agonist として作用した^{55,56)}。S1P₁₋₃ は生体内に広く分布するが、S1P₄ (Edg-6) は特にリンパ組織に多く、また S1P₅ は脾臓や中枢神経系の white-matter tracts に認められる。

図 18 は、二次リンパ組織であるリンパ節内でリンパ球が sequester されるメカニズムを説明したものである⁵⁶⁾。

A) naive T (Tn) 細胞は規則的に血液系とリンパ系を循環している。Tn 細胞は HEV を介して、LN に流入し S1P/S1P₁ 依存的ステップで髄洞内皮 (SLE) から輸出リンパ管へ流出し、LN を離れ、胸管から血中へ移動する。Tn 細胞が LN 内である抗原の提示を受け、活性化 (Tact) されると、一過性に S1P₁ が down-regulate され、LN から流出できなくなる。その結果、Tact はしばらく LN 内にとどまり増殖する。そこで増殖が十分行われると、S1P₁ が up-regulate され、LN から流出することができる。

S1P は血中では高濃度であるが、LN 内では特異的分解酵素により、低濃度で維持されている。血液中のリンパ球の S1P 受容体はリガンド結合により down-regulate され

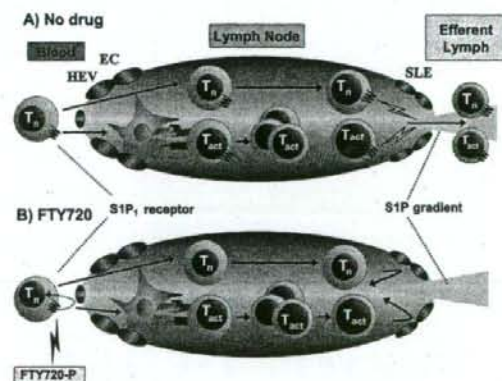


図 18 S1P/S1P₁-dependent egress of T cells from LN Brinkmann (文献56) より改変
Tn: naive T 細胞, Tact: 活性化 T 細胞

ているが、LNに入ると、S1P受容体の再発現とともにS1Pに対する反応性が回復し、リンパ球はS1P依存的にリンパ節外に遊出する。

B) FTYはTnやTactのSIP₁を刺激して、SIP₁のinternalizationを促し、SIPに不応答となる。結果として、TnやTactはLN内に閉じ込められた状態となり、体内を循環できない状態となる。

FTY720による慢性実験(サルで>100日以上投与)ではCD4⁺Tの5%、CD8⁺Tの30%がPBLで検出される。これらはlong-lived effector memory (T_{EM}) cellsと考えられている。T_{EM}はLN homing receptorのCCR7やCD62Lを欠如して、非リンパ組織に存在している。従って、FTYの影響を受けない。また、T_{EM}は炎症性ケモカインレセプターを発現しており、感染の炎症部位に遊走して、効果を発揮する。

7. 将来展望

さて、これまで未知の世界であった粘膜免疫機構について、20世紀末から今世紀にかけて大きなブレークスルーがみられた。微生物を認識するレセプター(TLRs, NOD)とリガンドが同定され、最近ではその細胞内シグナル伝達経路もかなり明らかにされつつある。そして抗原提示能を有する樹状細胞が獲得免疫への橋渡しを演じ、異物として排除する正の免疫応答のみならず、負に制御する免疫応答をも担っていることが判っている。特に、後者の応答は粘膜免疫での最大のなぞ、経口免疫寛容のメカニズムに迫ろうとしている。このメカニズムが解明されれば、本稿の炎症性腸疾患の根治療法への道が開けるのみならず、おそらく経口のワクチンを用いた治療で自己免疫疾患やアレルギーの治療へと発展していく可能性を秘めている。

参考文献

- Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulation gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86: 973-983.
- Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr, et al. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394-397.
- Takeda K, Clausen BE, Kaisho T, et al. Enhanced Th1 activity and development of chronic enterocolitis in mice devoid of Stat3 in macrophages and neutrophils. *Immunity* 1999; 10: 39-49.
- Ogura Y, Inohara N, Benito A, et al. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. *J Biol Chem* 2001; 276: 4812-4818.
- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640.
- Spring TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994; 76: 301-314.
- Mackay CR, Marston WL, Dudler L. Naïve and memory T cells show distinct pathways of lymphocyte recirculation. *J Exp Med* 1990; 171: 801-817.
- Schweghoffer T, Tanaka Y, Tdsweil M, et al. Selective expression of integrin $\alpha 4\beta 7$ on a subset of human CD4⁺ memory T cells with hallmarks of gut-tropism. *J Immunol* 1993; 151: 717-729.
- Balfour Sartor R. Mechanism of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 390-407.
- Duchmann R, Kaiser I, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Tolerance exists towards resident intestinal flora is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 448-455.
- Hugot JP, Chamaillard M, Thomas G, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-606.
- Abraham C, Cho JH. Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations. *Inflam Bowel Dis* 2006; 12: 641-650.
- Wehkamp J, Harder J, Stange EF, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut* 2004; 53: 1658-1664.
- Watanabe T, Kitani A, Strober W, et al. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat Immunol* 2004; 5: 800-808.
- Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, et al. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 86-91.
- Buhner S, Buning C, Genschel J, et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020ins C mutation? *Gut* 2006; 55: 342-347.
- Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000; 68: 7010-7017.
- Rhee SH, Im E, Riegler M, et al. Pathophysiological role of Toll-like receptor 5 engagement by bacterial flagellin in colonic inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 13610-13615.
- Harrington LE, Murphy KM, Weaver CT, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineage. *Nat Immunol* 2005; 6: 1123-1132.
- Duerr RH, Taylor KD, Cho JH, et al. A genome-wide association study identifies IL-23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1416-1463.
- Kishi D, Takahashi I, Kai Y, et al. Alteration of V beta usage and cytokine production of CD4⁺ TCR beta beta homodimer T cells by elimination of *Bacteroides vulgatus* prevents colitis in TCR

- alpha-chain-deficient mice. *J Immunol* 2000; 165(10): 5891-5899.
- 23) Kai Y, Takahashi I, Ishikawa H, et al. Colitis in mice lacking the common cytokine receptor gamma chain is mediated by IL-6-producing CD4+ T cells. *Gastroenterology* 2005; 128(4): 922-934.
 - 24) Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, et al. A pilot randomized trial of human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 989-996.
 - 25) Mizushima T, Ito T, Kishi D, et al. Therapeutic effects of a new lymphocyte homing reagent FTY720 in interleukin-10 gene-deficient mice with colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(3): 182-192.
 - 26) Song J, Matsuda C, Kai Y, et al. A novel sphingosine 1-phosphate receptor agonist, 2-amino-2-propanediol hydrochloride (KRP-203), regulates chronic colitis in interleukin-10 gene-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 324(1): 276-283.
 - 27) Matsuda C, Ito T, Song J, et al. Therapeutic effect of a new immunosuppressive agent, Everolimus, on interleukin-10 gene-deficient mice with colitis. *Clin Exp Immunol* 2007; 148: 348-359.
 - 28) Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31(1): 8-15.
 - 29) Okada M, Yao T, Yamamoto T, et al. Controlled trial comparing an elemental diet with prednisolone in the treatment of active Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 1990; 37(1): 72-80.
 - 30) Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(9): 1333-1340.
 - 31) Bickston SJ, Cominelli F. Recombinant interleukin 10 for the treatment of active Crohn's disease: lessons in biologic therapy. *Gastroenterology* 2000; 119(6): 1781-1783.
 - 32) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(15): 1029-1035.
 - 33) Asakura H, Yao T, Matsui T, et al. Efficacy of treatment with chimeric monoclonal antibody (Infliximab) to tumor necrosis factor-alpha for Crohn's disease in Japan: evaluation by rapid turnover proteins, and radiologic and endoscopic findings. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(7): 763-769.
 - 34) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317): 1541-1549.
 - 35) Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(10): 1984-1989.
 - 36) Winter TA, Wright J, Ghosh S, et al. Intravenous CDP870, a PEGylated Fab' fragment of a humanized antitumor necrosis factor antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: an exploratory study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(11-12): 1337-1346.
 - 37) Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 351(20): 2069-2079.
 - 38) O'Sullivan GC, Kelly P, O'Halloran S, et al. Probiotics: an emerging therapy. *Curr Pharm Des* 2005; 11(1): 3-10.
 - 39) Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(7): 1539-1546.
 - 40) Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(8): 1103-1108.
 - 41) Campieri M, Rizzello F, Venturi A, et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 118: A781.
 - 42) Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(10): 1133-1141.
 - 43) Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(1): 56-63.
 - 44) Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(6): 697-698.
 - 45) Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45(7): 1462-1464.
 - 46) Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, et al. Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(6): 1362-1369.
 - 47) 飯田三雄. クローン病治療指針. 厚生労働科学研究費補助金 難病性疾患克服対策研究事業「難病性炎症性腸管障害に関する調査研究」. 平成17年度研究報告書. 2006; 26-28.
 - 48) 榎方明昭博. 平成17年度潰瘍性大腸炎治療指針改訂案. 厚生労働科学研究費補助金 難病性疾患克服対策研究事業「難病性炎症性腸管障害に関する調査研究」. 平成17年度研究報告書. 2006; 13-15.
 - 49) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth H, et al. Cyclosporin in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-1845.
 - 50) Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506) *Am J Gastroenterol* 1998; 93(10): 1860-1866.
 - 51) Forster R, Schubel A, Breitfeld D, et al. CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs. *Cell* 1999; 99: 23-33.
 - 52) Chen S, Bacon KB, Garcia G, et al. FTY720, a novel transplantation drug, modulates lymphocyte migratory responses to chemokines. *Transplant Proc* 2001; 33: 3057-3063.
 - 53) Henning G, Ohl L, Junt T, et al. CC Chemokine receptor 7-dependent and -independent pathways for lymphocyte homing:

- modulation by FTY720. *J Exp Med* 2001; 194: 1875-1881.
- 54) Yanagawa Y, Sugahara K, Kataoka H, et al. FTY720, a novel immunosuppressant possessing unique mechanisms. II. FTY720 prolongs skin allograft survival by decreasing T-cell infiltration into grafts but not cytokine production *in vivo*. *J Immunol* 1998; 160: 5493-5499.
- 55) Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonist. *Science* 2002; 296: 346.
- 56) Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine-1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002; 277: 21453.

ABSTRACT

Complementary Medicine & Mucosal Immunology

—Recent Topics around Inflammatory Bowel Disease

Toshinori ITO¹, Yasuyuki KAI², Takumi IGURA¹, Seiichi NAKAJIMA², Toshiro NISHIDA²,
Tsunekazu MIZUSHIMA³, Riichiro NEZU⁴

¹ Osaka University Graduate School of Medicine, Department of Complementary & Alternative Medicine

² Osaka University Graduate School of Medicine, Department of Surgery

³ Rinku General Medical Center, Department of Surgery

⁴ Osaka Rosai Hospital, Department of Surgery

Complementary medicine aimed at improving patients' QOL by complementing modern medicine has recently become the focus of attention. These alternative supplements or functional foods are commonly biologically based. Contained within food itself, these specialized components serve a tertiary function regarding biological regulation and defense. Further, *in vivo* mechanisms are considered to be closely linked to mucosal immunity of the intestine. As the mechanism of innate immunity is further elucidated, the significant role of certain food components in relation to mucosal immunity of the intestine has become a focus of interest.

In this paper, I would like to describe the experimental and clinical applications of complementary medicine in cases of chronic and/or intractable inflammatory bowel disease.

Key words: Complementary & Alternative Medicine, Mucosal Immunity, IBD (Inflammatory Bowel Disease), Enteral Nutrition, Anti-Cytokine Therapy, Probiotics, Leukocytapheresis, Immunoregulatory Reagent

米国における統合医療の発展

井倉 技 伊藤 壽記

相補・代替医療とは、いわゆる西洋医学の領域に属さない療法のことを総称したもので、日本補完代替医療学会の定義によれば、「現代西洋医学領域において、科学的未検証および臨床未応用の医学・医療体系の総称」である。米国では alternative(代替)、ヨーロッパでは、complementary(補完)という言葉が使われていたが、これらをまとめて相補(補完)・代替医療(Complementary and Alternative Medicine: CAM)という名称が使われることが多い。

最近ではさらに現行の医療と統合した「統合医療(Integrative Medicine)」という名称が使われているが、本稿では「CAM」に用語を統一する。欧米の先進諸国においてCAMの利用頻度は近年急速に増加傾向にあるが、本稿ではアメリカ合衆国のCAMの現状と発展について述べる。

研究機関

まず、1992年米国議会においてCAMを科学的に検証する目的で、200万ドルの予算を割り当てられNIH(国立衛生研究所)の中に代替医療事務局(Office of Alternative Medicine: OAM)が設立された。またちょうどその頃、1993年にハーバード大学のEisenbergらにより、米国成人の実に33.8%の人が過去1年の間に何らかのCAMを受け、かかりつけの医師よりもCAMの施術者のほうにより多くかかっているという驚くべき実態

が『The New England Journal of Medicine』に発表された¹⁾。当時この発表はかなり衝撃的なもので、大変な話題を呼んだ。その後OAMの予算は着実に増えて、1997年には1,200万ドルとなった。さらに1998年に入るとThe National Center for Complementary and Alternative Medicine(NCCAM)となり、事務局からひとつのセンターとして昇格され、予算も2,000万ドルと増額となった。そして1999年には5,000万ドル、2004年には1億1,770万ドルの予算が割り当てられることとなった。2005年にはNCCAMは「医療の視野を広げる」と題した2005~2009年のCAM戦略計画を発表しているが、最大の目的は研究投資の設定であり、米国におけるCAMの取り組み方が尋常でないことが窺える。

また1998年に米国国立がんセンター(National Cancer Institute: NCI)に、がんに特化したCAMを行うがん補完代替医療事務局(Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine: OCCAM)が設立され、NCCAMと連携する形で、多くの医療機関で多数の臨床試験や研究に対して資金を供給している。われわれが2005年9月にOCCAMに訪問した際、directorのDr. Jeffrey D. Whiteに直接話をする機会を得たが、NCCAMと連携する形で、94のがんのCAMに関する無作為化対照比較臨床試験(RCT: randomized controlled trial)が行われていた。対象となるがん種

いぐら たくみ、いとう としり：大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座
連絡先：☎ 565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

別では、がん一般が20例、脳腫瘍が15例、乳がんが10例、血液腫瘍が7例、前立腺がんが7例と、上位を占める試験の進行状況は第Ⅱ相が54例と最も多く、第Ⅲ相が13例、第Ⅰ相が10例であった。また、用いられているCAMの種類では機能性食品が大半を占めていた。現在、NCCAMやOCCAMがスポンサーとなっている臨床試験は、ホームページ(<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/>やhttp://www.cancer.gov/cam/clinicaltrials_list.html)で参照可能である。

またNCIのがん予防部門(Division of Cancer Prevention:DCP)では、2000年より新規がん予防薬の創薬のための研究を幅広く支援し、トランスレーショナルリサーチの促進を図るためRapid Access to Preventive Intervention Development (RAPID) Programを開始している。このプログラムはINDファイリング(FDAに対する臨床試験開始の申請)、cGMP(FDAの医薬品の製造および品質管理に関する基準)のスケールアップ、*in vitro*、*in vivo*の臨床前薬効・効能研究、分析手法開発、安全性試験、臨床試験計画書の準備と承認、フェーズⅠの薬物動態・安全性臨床試験までを支援し、フェーズⅡの臨床試験のために必要な開発要領を提供するものだが、2006年までに29題採用されており、日本の施設からもカテキンとアガリクスが採用され、他の国の機能性食品に対しても積極的にトランスレーショナルリサーチを支援している姿勢が窺える。

CAMの利用状況

前述したように、米国民のCAMの利用率は1993年では33.8%(600万人)であったが、1997年の調査では利用率が42.1%(8,300万人)と有意に増加した²⁾。また代替療法外来受診回数が延べ6億2,900万回とprimary care physicianへの外来受診回数3億8,500万回を大きく上回った。そして、1997年の時点で米国民は、代替療法に関わる総自己負担費として年間270~344億ドルを費やしているというデータが示された。これは1997年の米国で支払われた通常医療費の総自己

負担費用293億ドルに匹敵するものである。

2004年にはNCCAMと米国立保健統計センター(National Center for Health Statistics: NCHS)が2002年のNational Health Interview Survey: NHIS(毎年行われる国民健康聞き取り調査)を解析した結果、18歳以上の31,044人の成人のうち36%がCAMを利用し、メガビタミンや折りを含めると62%にもなった³⁾。女性、高学歴、過去1年以内の入院歴、喫煙者や非喫煙者より禁煙者でCAMの利用頻度が多かった。実行しているCAMで一番多かったのがprayer(折り)で、自分で自分自身のために祈る人は43.0%に達し、他人に祈ってもらう場合は24.4%で、次いでnatural products(自然製品)が18.9%、次いでグループでの折りが9.6%、deep-breathing exercises(深呼吸運動)11.6%、meditation(瞑想)7.6%、カイロプラクティック7.5%と続き、NHISのアンケートのCAMの分類にもよるが、日本の状況とはかなり異なる。自然製品の中ではエキナセアが40.3%、朝鮮ニンジン24.1%、ギンコービロバ(イチヨウの葉エキス)が21.1%、ガーリックが19.9%となっていた。2007年のNHISにもCAMの利用状況に関するアンケートが盛り込まれ、2008年夏にはこれらのデータが公表される予定である。

教育の状況

1990年代の後半、CAMが盛んになるにつれ、さまざまな医科大学がCAMセンターを設立し、1999年には統合医療アカデミックヘルスセンターコンソーシアム(The Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine: CAHCIM)が設立され、現在では米国にある約130の医科大学のうち、39大学が加盟している。またCAHCIMの加盟にかかわらず、2004年の調査では米国内に125ある医大・医学部のうち95医大・医学部で、学生が何らかのCAM課程を履修することを必修としている。

病院の状況

米国病院協会(American Hospital Association:

AHA)の調査による⁴⁾と、CAMを提供する医療施設は1998年には8%であったのが、2005年には1,400の主要な医療施設のうち27%に増加し、CAMの種類は、外来ではマッサージ療法(71%)、太極拳、ヨガ、または気功(47%)、リラクゼーショントレーニング(43%)、鍼(39%)、誘導イメージ療法(32%)、タッチ療法(30%)で、入院患者ではマッサージ療法(37%)、音楽・アート療法(26%)、タッチ療法(25%)、誘導イメージ療法(22%)、リラクゼーショントレーニング(20%)、鍼(11%)であった。CAMを提供している施設のほとんどが大都市にあり、100床以上ある中～大規模施設、大学付属病院が36%を占めた。前述したように医大・医学部の3/4以上でCAMが必修となっていることを反映していると思われる。

われわれは米国のCAM診療の現場を視察するため、2005年9月にヒューストンのテキサス大学のM.D.アンダーソンがんセンターを訪問した。M.D.アンダーソンがんセンターはU.S. Newsが実施する病院ランキングのがん部門でも常にトップを争い、2007年も第1位に輝いているが、CAMの専門部署を設け、統合医療(Integrative Medicine)を標榜し、基礎・臨床研究、診療、啓蒙を行っている。病院内にPlace... of Wellnessと呼ばれるウエルネスセンターがあり、イメージ誘導法や瞑想などの心身医学療法、ヨガや太極拳などの運動療法、音楽療法やアート療法、鍼やリラクゼーションメッセージなどを受けることが可能である。実際のクラスを運営するコーディネーターの多くはcancer survivor(がんを克服した人たち)によるボランティアで構成され、患者と力を合わせて、がん病院内でのCAMの合理的な提供の仕方を模索している姿を垣間見ることができた。

またM.D.アンダーソンがんセンターとニューヨークのスローンケタリング記念がんセンターが中心となって、2004年に国際統合がん学会(The Society for Integrative Oncology)を立ち上げている。われわれも2005年より参加しているが、様々な分野の研究者や医療従事者が参加し、植物

表 がんの統合医療ガイドライン

1. すべてのがん患者に、補完代替医療の使用について具体的に尋ねるべきである。(1C)
2. すべてのがん患者に対し、資格のある専門家が、開かれた、エビデンスに基づいた、患者中心のやり方で、補完医療の利点と限界について指導を行うべきである。(1C)
3. 心身療法は、統合的なアプローチの一部として、不安、情緒的な動揺、慢性の疼痛を軽減し、QOLを改善するために薦められる。(1B)
4. 不安や痛みを訴えるがん患者には、がんに関連した訓練を受けたマッサージ療法士によるマッサージ療法が、集学的治療の一部として薦められる。(1C)
5. 深くあるいは強く圧力をかけることは、がんの部位、腫大化したリンパ節、術後の変化のような解剖学的なゆがみのある場所の近く、あるいは出血傾向のある患者においては薦められない。(2C)
6. 生体エネルギー場を標榜した手技に基づく治療法は、安全ではあるが有効性の根拠は限られており、奨励できない。(1C)
7. 疼痛がうまくコントロールされていないとき、鍼灸は補完医療として薦められる。(1A)
8. 放射線照射による口内乾燥症に対し、鍼灸は補完医療として薦められる。(1B)
9. 化学療法や手術の麻酔による悪心や嘔吐がうまくコントロールできていないとき、あるいは頭頸部の術後の筋の痙攣や機能不全のような他の治療法による副作用が臨床的に著しいとき、鍼灸は補完医療として薦められる。(1B)
10. 電気刺激のリストバンドは化学療法当日には薦められるが、化学療法による遅延性の悪心や嘔吐への対応には薦められない。(1B)
11. がん患者が他の手段を用いても喫煙を止めないとき、禁煙を支援するのに鍼灸を試みることは薦められる。(2C)
12. 呼吸困難、疲労感、化学療法による神経障害、あるいは開胸術後の疼痛などの症状を訴える患者には、鍼灸を試みるのが薦められる。(2C)
13. 出血傾向のある患者には、鍼灸はしかるべき施術者が注意深く行うことが薦められる。(1C)

推奨度 1A: 強く薦める。質の高い根拠あり
 1B: 強く薦める。質の中等度な根拠あり
 1C: 強く薦める。質の低い根拠あり
 2C: 弱く薦める。質の低い根拠あり

製剤、鍼灸療法、マッサージ療法、音楽療法などの分野の研究発表が行われている。また例年NIHへのGrantの申請の方法などの講習会等も行われている。2007年春にはがん統合医療ガイドライン(Integrative Oncology Practice Guidelines)を発表しているが⁵⁾、全部で17項目を4段階のエビデンスレベルで推奨し、そのうち7項目

特集

が鍼に関することであった。米国では鍼灸が日本で想像する以上に浸透し、科学的な検証も進んでいて、米国での鍼に対する高い評価を再認識させられる。われわれの講座でもタキサン系薬剤によるしびれに対する鍼の臨床試験が現在進行中である。

おわりに

本稿では、米国におけるCAMの発展と現状について述べた。CAMを科学的に検証するためにNIHの約半分の莫大な国家予算を投じる一方で、一流の医療施設の多くはCAMのセンターを持ち、様々なサービスを提供し、一部は保険の適用になっている。米国ではCAMが医療において確実に根付いており、もはやそれは米国人の宗教、国民性、現行の医療への反発、保険制度、健康産業ビジネスの商業主義などの理由だけでは説明できない。

わが国におけるCAMの現状は欧米に比べ遅れをとっているが、現場の診療においても、もはや

CAMを避けては通れなくなっている。予算や保険制度、法律など問題は山積みされているが、長期的な計画の下、産官学が連携して、CAMの研究、教育、診療、啓蒙を向上させ、国民に質の高い医療を提供していかなくてはならない。

文献

- 1) Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al: Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997; results of a follow-up national survey. JAMA 280(18): 1569-1575, 1998
- 2) Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al: Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997; results of a follow-up national survey. JAMA 280: 1569-1575, 1998
- 3) Complementary and Alternative Medicine Use Among Adults: United States, 2002
URL: <http://nccam.nih.gov/news/report.pdf>
- 4) Ananth S: "Health Forum 2005 Complementary and Alternative Medicine Survey of Hospitals," July 19, 2006. News release, American Hospital Association.
- 5) Deng GE, Cassileth BR, Cohen L, et al: Integrative Oncology Practice Guidelines. J Soc Integr Oncol 5 (2): 65-84, 2007

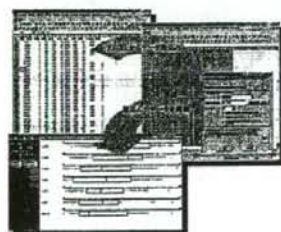


Microsoft® Windows® 専用統計解析ソフト「はるぼう」

HALBAU 7

最新 Ver7.2

マイナーバージョンアップしました!



(対応 OS) Microsoft® Windows®
2000/XP/256MB以上のメモリ
Vista/1GB以上のメモリ
インストールには30MB以上のディスクスペースが必要です

通常版 69,300円 (税込)
アップデート 37,800円 (税込)
アカデミック 42,000円 (税込)

お問い合わせ: halbau@cmic.co.jp

Excelデータの解析でお悩みの方へ マウス操作で手軽に統計解析

- 特長1: Excel形式(xls)のデータを直接読み込んだり、セルを直接コピー・ペーストすることで、手軽に解析が実施できます。
- 特長2: 「ブランク」や「コメントの文字列」は、「欠測データ」として計算するなど、疫学、公衆衛生学領域のデータに対して適切な解析を行います。
- 特長3: 複雑なプログラミングは一切不要です。画面の案内に従ってクリックするだけで、基礎統計から多変量解析の結果まで、簡単に得ることができます。
- 特長4: 解析結果およびグラフ出力結果は、簡単にWord®等のソフトウェアで利用できます。

HALBAU7ユーザー様に『最新Ver7.2』を無償にて発送済みです。
詳しくはホームページをご覧ください。

作者: 東邦大学医学部 (国際保健看護学研究室) 高木廣文教授

HALBAUは、"High Quality Analysis Libraries for Business and Academic Users"の略称です。
Windows®, Excel®及びWord®は、米国Microsoft Corporationの登録商標です。

販売: シミック株式会社 疫学・生物統計部

<http://www.halbau.com/>

疼痛マネジメントをするための 系統的・継続的評価

がん患者の約90%が、亡くなるまでにがん性疼痛を体験する。WHOはがん性疼痛3段階ラダー(図1)によって80~90%が除痛可能であると述べているが、実際に現場にいる看護師からは、モルヒネなどの鎮痛薬を使用しても「疼痛コントロールがうまくいかない」という声を聞く。

身体面を中心に、がん性疼痛の特徴をふまえて系統的・継続的評価について述べる。

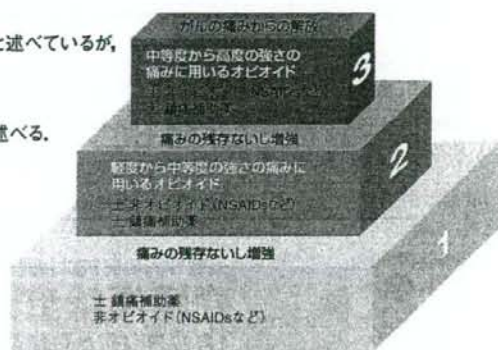


図1 WHOがん性疼痛3段階ラダー

疼痛マネジメントは、医師による①痛みの原因的確な診断、②がん性疼痛ラダーに準じた薬物投与、が基本であるが、それだけでは十分ではない、患者のベッドサイドに近い看護師による継続した疼痛アセスメントやモニタリングが必要となる。また、看護の視点として、患者が体験している疼痛を理解し、個別性や価値観に合わせた支援が重要である。

痛みをもつ患者と向き合う前に

疼痛コントロールがうまくいかなかったとき、「あの患者さんの痛みは精神的なものでは?」と思ったことはないだろ

うか。Margo McCafferyは、「痛みとは、まったく主観的なものであり、痛みを感じることは患者本人のみである。患者が痛みを訴えたときにはいつでも存在するものとして、そのままを受け入れることが必要である」と定義している³⁾。

痛みは見えてわかるものではなく、患者の訴えを聞くことから疼痛マネジメントは始まる、と心得たい。

痛みの特徴・種類を理解する

がん性疼痛の特徴は図2のように痛みは一定ではなく、持続した痛みに突発痛

(breakthrough pain)とよばれる痛みが混在している。突発痛は体動などに起因するが、一方では、まったく誘因がない場合もある。

「痛みに合わせてオピオイドを増量したら傾眠になった」という場合の多くは、突発痛に合わせてベースの増量をした結果、過量投与となって傾眠になっている可能性がある。突発痛に対しては、ベースアップではなく、レスキュードーズが第一選択である。

痛みは侵害受容性疼痛と神経因性疼痛に分類され、さらに侵害受容性疼痛は体性痛と内臓痛に分類される(表1)。

侵害受容性疼痛: がんが周囲組織の壊死・感染を引き起こし、痛覚受容体が

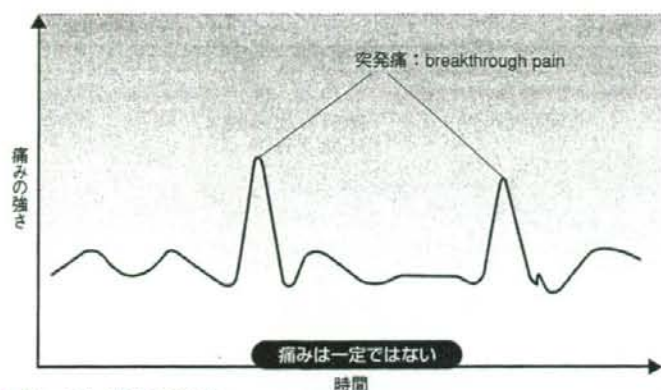


図2 がん性疼痛の特徴

表1 痛みの種類・性状

種類	痛みの性状	例	オピオイドの反応
侵害受容性疼痛 体性痛	局在明瞭な鋭い痛み 「鋭いズキズキ」 「ここがズキッと」	骨転移	突発痛に対するレスキュードーズが重要
内臓痛	局在不明な鈍い痛み 「鈍いズーン」 「このへんが重苦しい」	膵がん、腹膜播種	オピオイドが効きやすい
神経因性疼痛	「ビリビリとしびれる」 「ピリッと走る」 「焼ける」「冷たい」	神経浸潤 化学療法による神経障害	難治性で鎮痛補助薬を使用することが多い

興奮することによる痛み。

神経因性疼痛：中枢・末梢神経の損傷や障害による痛み。

それぞれ訴え方に特徴があるので、「どのように」痛むのかを聞くことが疼痛マネジメントの手がかりになる。

痛みの対処を理解する

痛みの薬物対処は、WHOのがん性疼痛3段階ラダーが基本である。痛みに合わせて原則に従い、ラダーに沿って薬物投与を行う。しばしば間違えられるのは、オピオイド投与が開始されるとNSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）の投与を中止してしまうことである。痛みとは集合体（図3）であるので、鎮痛機序の異なるオピオイドとNSAIDsを併用することが重要である。

たとえば、骨転移痛に対して、オピオイド単独では効果が弱いのは骨膜破壊で炎症などを起こしている場合であり、炎症を抑える作用のあるNSAIDsを併用することで疼痛の軽減が得られる可能性がある。鎮痛補助薬は神経因性疼痛など特

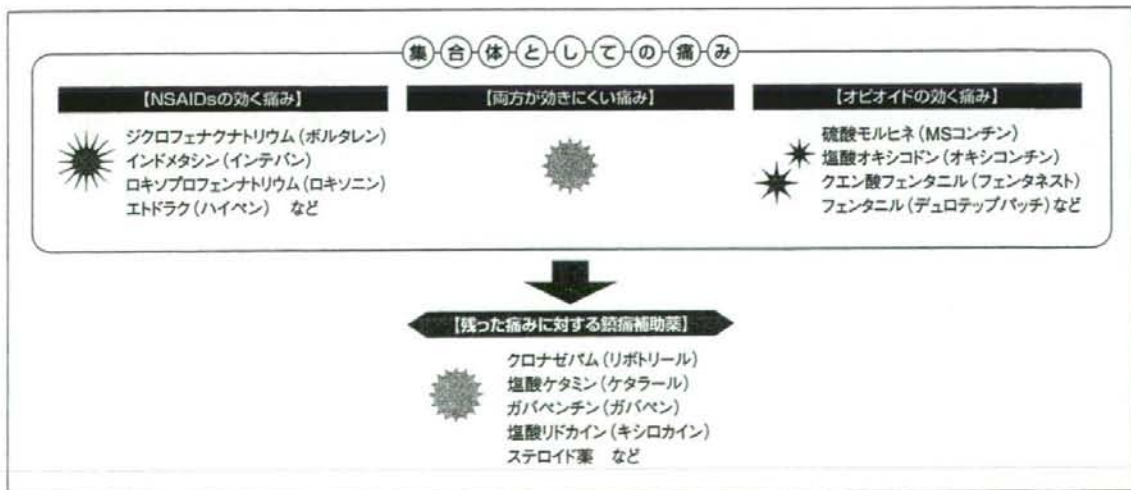


図3 痛みは集合体

表2 痛みに関するさまざまな主観的評価


NRS (numerical rating scale)	0(まったく痛みがない)~10(耐えられない痛み)までの11段階の数値で痛みの程度を語ってもらう	簡便、容易、感度・再現性が高い
VRS (verbal rating scale)	・痛くない ・すこし痛い ・かなり痛い ・非常に痛い	
VAS (visual analogue scale)	まったく痛くない ←————→ 耐えられないほど痛い	微妙な変化はとらえるが複雑
フェイススケール		特異度低い

表3 STAS-J日本語版

0	なし
1	ときおりの、または断続的な単一の痛みで、患者がいま以上の治療を必要としない痛み
2	中等度の痛みで、ときに調子の悪い日もある。痛みのため病状からみると可能なはずの日常生活動作に支障をきたす
3	しばしば強い痛みがある。痛みによって日常生活動作や物ごとへの集中力に著しく支障をきたす
4	持続的な耐えられないはげしい痛み。ほかのことを考えることができない

STAS-Jは患者の苦痛の程度を医療者が評価するための方法である
 症状が患者の生活にどれくらい影響を与えているかを評価する
 評価2はなんらかの対応が必要である

殊な疼痛群で、オピオイドやNSAIDsだけでは除痛しにくい場合に併用する。

鎮痛補助薬には、次のような種類がある。

- ①抗うつ薬
- ②抗痙攣薬
- ③抗不整脈薬
- ④NMDA受容拮抗薬
- ⑤ステロイド薬

オピオイド導入時には、悪心、眠気、便秘、精神症状などに留意し、予防策をとる。また、薬物を有効に使うためには患者の体験や認識をふまえ、段階的に治

療目標を提示する。

たとえば、患者は自身の体験や伝聞などから、「身内でモルヒネを使っておかしくなった」「モルヒネは最後の薬だ」「痛くても、できるだけがまんしたい」といった認識をもっていることもあるので、個別性に合わせた情報提供や説明を行う。

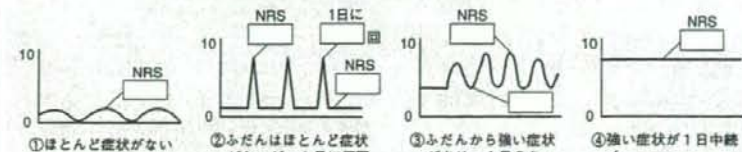
痛みを評価する： 主観的評価と客観的評価

痛みの評価は、患者の主観的評価と医

療者による客観的評価がある。痛みを評価する際には患者の主観的評価(表2)が基準であるが、医療者の客観的評価を加えることで、より良好な疼痛マネジメントができる可能性がある。ここでは客観的評価として、STAS-J(support team assessment schedule; 日本語版)を紹介する(表3)。

痛みの主観的評価が高い患者のすべてが日常生活を障害されているとはかぎらない。主観的評価が高値であっても問題なく日常生活を送っている患者もいる。このような場合は、患者にSTAS-Jで痛

表4 疼痛評価シート

	【目的】	【方法】
① 患者の満足度 (二ード)	痛みが患者の生活にどれくらい影響しているかを評価する	「いまの治療で満足されていますか、何か考え(てもらった)たほうがいいですか?」と聞き、以下の回答のいずれに近いかを判断して選択 STAS 0 なし STAS 1 時折、断続的、患者はいま以上の治療を必要としない(現在の治療に満足している、介入不要) STAS 2 中程度、とくに悪い日もあり、日常生活動作に支障をきたすことがある(薬の調節やなんらかの処置が必要だがひどい痛みではない) STAS 3 しばしばひどい痛みがあり、日常生活動作や集中力に著しく支障をきたす(重度、しばしば) STAS 4 ひどい痛みが持続的にある(重度、持続的)
② 症状の パターン	1日のうちの症状のパターン(持続的な症状か、間欠的な症状か)、最小の強さ、最大の強さ、最大の頻度を知る	「昨日・今日の痛みの強さですが、1日を通してずっと痛みがある感じですか、それとも、ふだんはほとんど痛みはないけれども日に何回か痛くなる感じですか?」(図を示しながら確認する)  ①ほとんど症状がない ②ふだんはほとんど症状がないが、1日に何回か強い症状がある ③ふだんから強い症状があり、1日のあいだに強くなったり弱くなったりする ④強い症状が1日中続く <p>「痛みの強さを数字で言うのは難しいと思いますが、血圧みたいに重要なので教えてください。ぜんぜん痛くないときを0点、もうこれ以上考えられないくらいすごいたいのを10点とすると、ふだんの痛みは何点くらいになりますか?」→NRS(最小)を記入 「では、痛みがいちばん強くなったときの強さは何点くらいになりますか?」→NRS(最大)を記入 「その強い痛みがくるのは何回ですか?」→回数を記入</p> <p>■患者さんが「そういわれても答えにくい」と言われる場合 「これが正解というものがあるわけではありません。人と比べるものではないので、感じたままの数字を教えてくださいければ結構です」 「中くらいの痛みを4~6点、強い痛みを7点以上でおっしゃる方が多いです」</p>
③ 生活への影響	睡眠への症状の影響を知る	「痛みで眠れなかったり、寝ていても痛みのために目が覚めたりすることはありますか?」と聞く
④ 部位・性状	痛みの場所が変わってこないかを知る。オピオイドが効きにくい神経因性疼痛であるかを知る	「痛みの部位が変わってきたりしていませんか。痛いのはずっと同じ場所ですか?」 「正座したあとのようにビリビリ・ジンジンしびれたり、ビリッと電気が走るような痛みはありますか?」と聞く
⑤ 増悪・軽減 因子	痛みの増悪・軽減因子を知る	「何か、こういうときに痛みが強くなるとか、こうするとよいかういことはありますか? たとえば、いつもの薬を飲む前に痛みが増えたりしますか?」 「痛みが楽になるときはどんなときですか?」などと聞く
⑥ 治療への 反応	定期薬物による副作用(眠気、見当識障害、便秘、悪心)を知る レスキューの使用回数、効果、副作用(眠気、悪心)を知る	「あといくつか、薬がうまく合っているかを質問をさせていただきます」 ●「眠気はありますか?」 →あり「眠気のせいで気分が悪かったり、生活がしにくかったですか? それとも、それくらいの眠気ならあったほうがいいくらいですか?」 「気にならない、気持ちいい」→あり(快) 「不快、生活に支障がある」→あり(不快) ●「ぼんやりしたり、物忘れが増えていることはありませんか?」 ●「便秘はないですか? 硬さはちょうどいいですか?」 ●「吐き気はありますか? 食事はとれていますか?」 「昨日・今日で1日に痛いときの薬を何回使っていますか?」 「使った効果はどうでしたか? 完全によくなりますか、だいたいよくなりますか、すこしよくなるくらいですか?」 「使ったあと、眠気はありますか?」(上記と同様) 「使ったあと、吐き気はありますか?」(上記と同様)

みが生活に与える影響を評価する。

たとえば、疼痛について主観的評価「NRS Max 8~9」と訴えている患者には「痛みの数字は高いようですが、生活に支障がありますか？何か対応したほうがよいですか？」とニードを確認する。あるいは、「ときどき強い痛みがあるものの、前に比べると落ち着いてきているようだからこのままでよい」というニードが確認できるようであれば、「疼痛「NRS 8」と高めで、ときおり持続的な痛みがあるが、患者がいま以上の治療を必要としない」という評価になる(疼痛STAS)。

また患者がNRSなどで主観的に痛みを伝えることが難しいときに、STASで評価することができる。

私たちの施設では、痛みの評価を主観的評価(NRS)、客観的評価(STAS-J item2)を基準として、病院全体で痛み

に対して取り組んでいる。

痛みの評価スケールはさまざまなものがあるが、これがベストであるというものはない。必要なことは患者の痛みを理解するために医療者が共通したスケールをもって痛み対策に取り組むということである。

痛みの系統的・継続的評価の実践

「痛みが強くなっている」「薬が効かない」という患者の訴えだけを聞いても疼痛マネジメントはできない。また、患者に対して毎回違う痛みの聞き方をしても有効な情報は得られない。痛みに関する情報を系統的・継続的に集めアセスメントすることが良好な疼痛マネジメントにつながる。

ここでは緩和ケアプログラムによる地

域介入研究・苦痛評価ツールで使用する「疼痛評価シート」を紹介する(表4)。この評価シートは、①患者の満足度(ニード)、②症状のパターン、③生活への影響、④部位・性状、⑤増悪・軽減因子、⑥治療への反応、などを系統的・継続的に評価できるよう作成されている。

疼痛評価シートの詳しい情報は以下で参照されたい。

<http://www.gankanwa.jp/>(2008年4月以降に閲覧可能)

*

身体面を中心に、がん性疼痛の特徴や対処をふまえて、系統的・継続的評価について述べた。良好な疼痛マネジメントとは身体面だけではなく、全人的苦痛(身体的、精神的、社会的、スピリチュアル=トータルペイン)としてケアすることが基本であることに変わりはないことを付け加えておく。

引用・参考文献

- 1) Morita T, Tsunoda J, Inoue S et al: Contributing factors to physical symptoms in terminally-ill cancer patients. J Pain Symptom Manage, 18: 338-346, 1999.
- 2) World Health Organization: Cancer Pain Relief, 1986. 世界保健機関編(武田文和訳): がんの痛みからの解放. 全原出版, 1987.
- 3) McCaffery M, Beebe A(李羽俊文子監訳): 痛みの看護マニュアル. メデカルフレンド社, 1995.
- 4) 日本緩和医療学会がん疼痛治療ガイドライン作成委員会編: Evidence-Based Medicineに則ったがん疼痛治療ガイドライン. 真興交易医書出版部, 2000.
- 5) 岡田美賀子, 梅田恵, 朝山靖代: ナースによるナースのためのがん患者のペインマネジメント. 新版. 日本看護協会出版会, 2007.
- 6) STAS(support team assessment schedule)日本語版スコアリングマニュアル第2版. 日本ホスピス緩和ケア研究振興財団, 2006.
- 7) がん対策のための戦略研究, 緩和ケアプログラムによる地域介入研究. 臨床教育委員会編: ステップ緩和ケアガイド. 2008年度版. (出版予定)

緩和ケアの現在と将来

—Introduction for psychiatrists—

森田達也*

はじめに

これから緩和ケアチームに参加される、精神科の先生方に緩和ケアの全体像を紹介したい。

まず緩和ケアの概念に触れ、特に、終末期だけではなく、がん治療と一緒に進む緩和ケアと、専門科としての緩和ケア、そして聖隷三方原病院での緩和ケアチームの立ち上げ前後の状況を紹介し、最後に、多少私見になるが、緩和ケアチームでの精神科の先生方への期待を述べる。

I. 緩和ケアの目的

最初に、米国で2000年前後から始まった「Good death 研究」の概要を示す。それまで欧米では、実際に患者の発言をふまえず、「QOLがよい状態である」としていた。その反省からスタートして、まず患者とその家族に、「あなたがもし亡くなるとしたら、どういうことがあなたにとって重要か」を問うインタビュースタディを行った。

望ましい死 (Good death) の構成要素として、「苦痛が緩和されている」「意思決定が明確である」「死に対する心構えができていく」「人生に感

表1 終末期のQOLとは何か? : U. S. A. VA study
量的研究

対象 患者・遺族・医師・看護師・MSW など1,462名
方法 質問紙調査
結果

	患者	医師
疼痛がないこと	93%	99%
病状についてよく知っていること	96%	88%
心構えをしておくこと	84%	79%
人生が完成したと思えること	80%	68%
意識が明確であること	92%	65%
負担にならないこと	89%	58%
他人の役に立つこと	88%	44%

Steinhauser, K. E. : JAMA, 284 : 2476-2482, 2000.

謝する」「他の人の役に立っている」「人としての尊厳を保つ」ことが挙げられた。医師は身体的側面を挙げたが、患者・家族・看護師はより広範な要素を挙げた。

患者を含む1,462人に質問調査を行い、患者と医師の回答のみを比較したのが表1である。「疼痛がない」「症状についてよく知っている」「心構えをしておく」は、医師も患者も同じように重要であるとしているが、「意識が明確である」「負担にならない」「他人の役に立つ」になると、患者は重要であると言うが、医師はあまり気づいていないことがわかった。

たとえば、痛みを取るとき、「痛みを取る」とことと「意識を保つ」ことの平衡をどのように保つかが個別の患者の問題に反映されてくる。「苦痛

2007年7月、東京にて収録。

Palliative care : Current status and future.

*聖隷三方原病院 緩和支援治療科

〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町3453

Tatsuya Morita : Department of Palliative and Supportive Care, Palliative Care Team and Seirei Hospice, Seirei Mikatahara General Hospital, 3453, Mikatahara-cho, Hamamatsu-shi, Shizuoka, 433-8558 Japan.