

From this analysis, it was observed that SAHA treatment reduced TS mRNA expression in dose-dependent manner (Fig. 4a-1). In addition, TS protein expression was found to be reduced in dose-dependent manner, similar to that observed at the mRNA level, following SAHA treatment (Fig. 4a). Again, OPRT and DPD protein expression did not change in response to treatment with SAHA (Fig. 4a-2).

**Suberoylanilide hydroxamic acid suppresses 5-FU-mediated induction of TS protein.** A rapid increase in TS protein expression, after exposure to 5-FU, was shown in 5-FU-sensitive and -resistant cells (Fig. 4b). Use of a low dose of SAHA (1  $\mu$ M) suppressed this induction of TS protein expression by 5-FU in all examined cell types (Fig. 4b).

**Rb-E2F1 pathway modulation by SAHA.** We examined the modulation of E2F1-Rb activity by SAHA treatment. Moreover, we examined the effect of SAHA treatment on p27 and p16, which block the cyclin D-CDK4/6 complex, and p21<sup>waf1/cip1</sup> which blocks the cyclin E-CDK2 complex in addition to E2F1 and Rb.

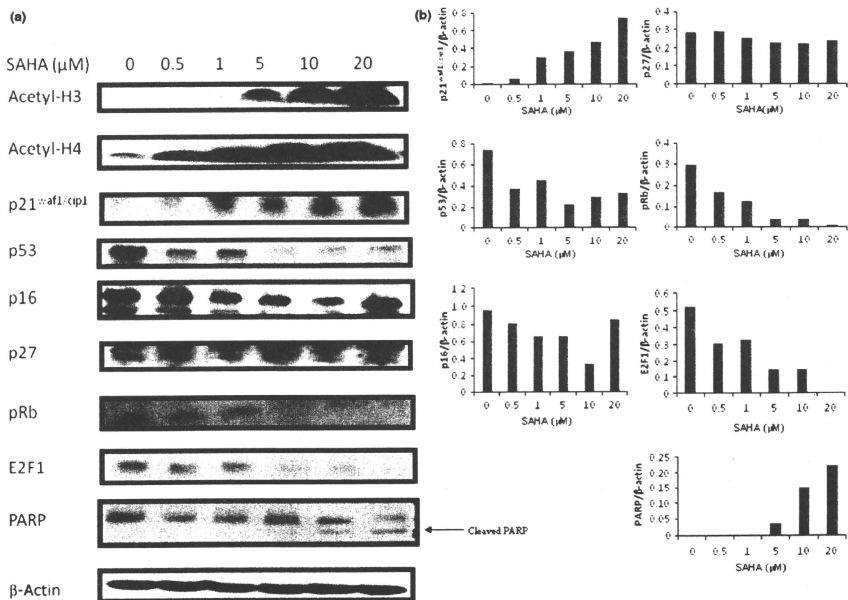
p21<sup>waf1/cip1</sup> expression increased in a SAHA dose-dependent manner, while phosphorylated Rb and E2F1 expression decreased (Fig. 5a). p27 and p16 expression did not change in response to SAHA treatment (Fig. 5a). Suberoylanilide hydroxamic acid monotherapy also induced PARP cleavage in a dose-dependent manner when used at >5  $\mu$ M.

Histone deacetylase inhibitors, such as SAHA, activate gene transcription by increasing the acetylation of histones in particular promoter regions. Both acetylated H3 and H4 were dramatically increased in a SAHA dose-dependent manner (Fig. 5a). Chromatin fragments from PC9/f14 cells, cultured with or without SAHA for 24 h, were immunoprecipitated with an antibody against acetylated H3 and H4. The level of H3 and H4 acetylation in the p21<sup>waf1/cip1</sup> promoter region was increased after SAHA treatment (Fig. 6a). These results suggested that SAHA induced TS down-regulation, decreasing E2F1 and phosphorylated Rb via p21<sup>waf1/cip1</sup> up-regulation based on its promoter acetylation (Fig. 6).

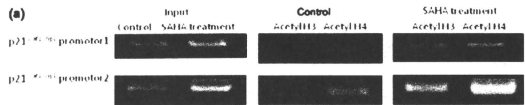
## Discussion

In our study, we demonstrated that low-dose SAHA, which paralleled serum levels in treated patients with little evidence of adverse effects, mediated down-regulation of TS mRNA expression and protein levels, as well as led to enhanced 5-FU/S-1 cytotoxicity, especially in 5-FU-resistant lung cancer cells. We found that S-1 (or 5-FU) and SAHA exerted a synergistic antiproliferative effect against NSCLC cells, as determined by MTT assay.

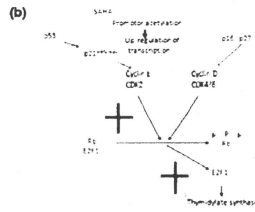
We also demonstrated the ability of SAHA to down-regulate TS mRNA and protein expression in dose-dependent manner



**Fig. 5.** Mechanistic studies relating to down-regulation of thymidylate synthase (TS) transcription by suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) treatment. (a) PC9/f14 cells were incubated with various doses of SAHA for 24 h. Protein expression levels were determined by western blot analyses. (b) Quantitative analyses of protein expression (E2F1, p53, pRb, p16, p21<sup>waf1/cip1</sup>, p27, and cleaved poly-(ADP-ribose)/polymerase/ $\beta$ -actin) were examined using NIH image software.



**Fig. 6.** Summary of the proposed mechanism underlying down-regulation of thymidylate synthase (TS) transcription by suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) treatment. (a) Acetylation of the p21<sup>waf1/cip1</sup> promoter was determined by a ChIP assay. Soluble chromatin was immunoprecipitated with anti-H3 and H4 antibodies from untreated cells and 1 μM SAHA. Polymerase chain reaction primers for two regions of the p21<sup>waf1/cip1</sup> gene were used to amplify the DNA isolated from immunoprecipitated chromatin. (b) The mechanism underlying the down-regulation of TS transcription by SAHA treatment is summarized.



(Fig. 4a). The rapid induction of TS in response to exposure to 5-FU was shown in all cell types. Thymidylate synthase, as an RNA binding protein, regulates its own synthesis by impairing the translation of its mRNA, and the binding to a specific inhibitor leads to up-regulation of TS protein.<sup>(32,33)</sup> Repeated 5-FU treatment may result in sustained TS expression and eventually lead to 5-FU resistance.<sup>(32,33)</sup>

In addition, SAHA led to decreased E2F1 and phosphorylated Rb expression via p21<sup>waf1/cip1</sup> up-regulation due to acetylation of its promoter (Fig. 6). p21<sup>waf1/cip1</sup> expression may be transcriptionally enhanced, accompanied by an accumulation of acetylated histones H3 and H4, which are associated with the p21<sup>waf1/cip1</sup> gene promoter. Thus, we have supported the results of other studies in this context (Figs 5b,6).<sup>(34,35)</sup> Suberoylanilide hydroxamic acid up-regulated p21<sup>waf1/cip1</sup> and inhibited the activity of cyclin E-CDK2 complex, resulting in down-regulation of both E2F1 and phosphorylated Rb in PC9/f14 cells (Figs 5,6b). G1 cyclin/kinase activity, including cyclins D and E, led to unphosphorylated Rb and the release of E2F1 from the E2F1-Rb complex (Fig. 6).

Several reports have shown E2F1 overexpression correlates with TS expression and tumor proliferation.<sup>(36–38)</sup> E2F1 regulates transcription of genes that encode S-phase-activating proteins that are required for DNA synthesis, as such thymidine kinase, DHFR, TS, and ribonucleotide reductase.<sup>(39)</sup> Free E2F1 has been shown to transactivate target genes such as the TS gene.<sup>(39,40)</sup> E2F1-transfected cells, which showed up-regulation of TS, were also reported to be more resistant to 5-FU than non-transfected cells.<sup>(39)</sup> Peter *et al.* reported that, after 5-FU treatment, TS bound by 5-fluoro-deoxyuridine monophosphate (FdUMP) depressed the autoregulation of TS mRNA transcription, leading to more TS mRNA and, subsequently, increased synthesis of TS protein. Subsequently, the amount of E2F1 increased which generally induced transcription, leading to increased TS mRNA, encoding for more TS protein.<sup>(20)</sup> Taken

collectively, transcriptional regulation may attributed to Rb-E2F1 pathway modulation by p21<sup>waf1/cip1</sup> up-regulation via its promoter histone acetylation by SAHA.

p53 expression was down-regulated in response to SAHA treatment in PC9/f14 (p53 mutant) cells (Fig. 5a). These results supported the report by Di Gennaro *et al.* regarding the down-regulation of p53 expression by SAHA in cells containing mutated, nonfunctional forms of p53.<sup>(41)</sup> p21<sup>waf1/cip1</sup> expression may be transcriptionally enhanced via its promoter histone acetylation by SAHA (Fig. 6). These results suggested that the decreases observed in relation to p53 levels may be due, in part, to a negative feedback mechanism; however, additional investigations will be needed to clarify this suggestion.

In conclusion, SAHA may overcome 5-FU resistance by down-regulating TS expression and up-regulating p21<sup>waf1/cip1</sup> expression via histone acetylation at its promoter, which in turn blocks the Rb-E2F1 pathway. This is the first report that SAHA enhanced 5-FU/S-1 sensitivity via the modulation of SAHA metabolism in lung cancer cells. Our preclinical results will facilitate future clinical investigations of combination chemotherapy with S-1 and SAHA in patients with NSCLC.

#### Acknowledgments

This study was supported by a Grant-in-Aid from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan (to A.G. and S.K.). We thank Kyowa Hakko and Taiho Pharmaceutical for providing 5-FU, CDHP, and antibodies to TS, DPD, and OPRT. We thank Tsuneo Shimokawa, Hideaki Mizutani, and Hidehiko Kuriyabashi for their advice in respect to study design and technical support.

#### Disclosure Statement

Akihiko Gemma and Akinobu Yoshimura serve as in advisory roles to Taiho Pharmaceutical.

#### References

- 1 Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; **311**: 899–909.
- 2 Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C *et al.* Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 122–30.
- 3 Shepherd FA, Dancy J, Ramlau R *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung

- 4 cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2095–103.
- 5 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV *et al.* Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1589–97.
- 6 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T *et al.* National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**: 123–32.
- 7 Johnstone RW. Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2002; **1**: 287–99.

- 7 Kelly WK, Richon VM, O'Connor O *et al.* Phase I clinical trial of histone deacetylase inhibitor: suberoylanilide hydroxamic acid administered intravenously. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 3578-88.
- 8 Kelly WK, O'Connor OA, Krug LM *et al.* Phase I Study of an Oral Histone deacetylase inhibitor, Suberoylanilide hydroxamic acid, in Patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3923-31.
- 9 Rubin EH, Agrawal NG, Friedman EJ *et al.* A study to determine the effects of food and multiple dosing on the pharmacokinetics of vorinostat given orally to patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 7039-45.
- 10 Duvic M, Talpur R, Ni X *et al.* Phase II trial of oral vorinostat (SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2007; **1**: 109.
- 11 Miyaana G, Gemma A, Noro R *et al.* Anti-tumor activity of Histone deacetylase inhibitors in non-small cell lung cancer cells: development of a molecular predictive model. *Mol Cancer Ther* 2008; **7**(6): 1923-30.
- 12 Kim MS, Black M, Baeq JH, Kohlhagen G, Pommier Y, Carrier F. Inhibition of histone deacetylase increases cytotoxicity to anti-cancer drugs targeting DNA. *Cancer Res* 2003; **63**: 7291-300.
- 13 Jang ER, Lim SJ, Lee ES *et al.* The histone deacetylase inhibitor inhibitor trichostatin A sensitizes estrogen receptor  $\alpha$ -negative breast cancer cells to tamoxifen. *Oncogene* 2003; **23**: 1-13.
- 14 Marchion DC, Bieaku E, Daud AI, Richon V, Sullivan DM, Munster PN. Sequence-specific potentiation of topoisomerase II inhibitors by the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid. *J Cell Biochem* 2004; **92**: 223-37.
- 15 Shirasaka T, Shimamoto Y, Fukushima M. Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res* 1993; **5**: 4004-9.
- 16 Nakano J, Huang C, Liu D *et al.* Evaluation of biomarkers associated with 5-FU sensitivity for non-small-cell lung cancer patients postoperatively treated with UFT. *Br J Cancer* 2006; **95**: 601-5.
- 17 Inoue K, Takao M, Watanabe F *et al.* Role of dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine against non-small-cell lung cancer: incorelation with the tumoral expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine. *Lung Cancer* 2005; **49**(1): 47-54.
- 18 Peters GJ, van Groeningen CJ, Laurence EJ, Piendo HM. Sensitivity of human, murine, and rat cells to 5-FU and 57-deoxy-5-fluorouridine in relation to drug-metabolizing enzymes. *Cancer Res* 1986; **46**: 20-8.
- 19 Huang CL, Yokomise H, Fukushima M, Kinoshita M. Tailor-made chemotherapy for non-small cell lung cancer patients. *Future Oncol* 2006; **2**(2): 289-99.
- 20 Peters GJ, van der Wilt CL, van Triest B *et al.* Thymidylate Synthase and drug resistance. *Eur J Cancer* 1995; **31**(A): 1299-305.
- 21 Rustum YM, Harstrick A, Cao S *et al.* Thymidylate synthase inhibitors in cancer therapy: direct and indirect inhibitors. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 389-400.
- 22 Soga Y, Suzuki M, Mizukami H *et al.* Overexpression of Thymidylate synthase mediates desensitization for 5-fluorouracil of tumor cells. *Int J Cancer* 2003; **106**: 324-6.
- 23 Kawahara M, Furuse K, Segawa Y *et al.* S-1 Cooperative Study Group (Lung Cancer Working Group). Phase II study S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2001; **85**: 939-43.
- 24 Ichimose Y, Yoshimori K, Sakai H *et al.* S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a multi-institution Phase II trial. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 7860-4.
- 25 Gemma A, Takenaka K, Hosoya Y *et al.* Altered expression of several genes in highly metastatic subpopulations of a human pulmonary adenocarcinoma cell line. *Eur J Cancer* 2001; **37**(12): 1554-61.
- 26 Wang W, Cassidy J, O'Brien V, Ryan KM, Collic-Duguid E. Mechanistic and predictive profiling of 5-FU resistance in human cancer cells. *Cancer Res* 2006; **64**: 8167-76.
- 27 Noro R, Gemma A, Kosahira S *et al.* Gefitinib (IRESSA) sensitive lung cancer cell lines show phosphorylation of Akt without ligand stimulation. *BMC Cancer* 2006; **6**: 6.
- 28 McMillan RE, Sikes ML. Differential activation of dual promoters alters D $\beta$ 2 germline transcription during thymocyte development. *J Immunol* 2008; **180**: 3218-28.
- 29 van Groeningen Cees J, Peters Godofridus J, Schornagel Jan H *et al.* Phase I clinical and pharmacokinetic study of oral S-1 in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2172-9.
- 30 Okano T, Gemma A, Hosoya Y *et al.* Alterations in novel candidate tumor suppressor genes, ING1 and ING2 in human lung cancer. *Oncol Rep* 2006; **15**: 545-9.
- 31 Lu X, Errington J, Curtin NJ, Lunec J, Newell DR. The impact of p53 status on cellular sensitivity to antifolate drugs. *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 2114-23.
- 32 Cho E, Callender MA, Farell MP, Schmitz JC. Thymidylate synthase inhibitors as anticancer agents: from bench to bed side. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; **52**(Suppl): S80-9.
- 33 Welsh SJ, Titley J, Brunton L *et al.* Comparison of Thymidylate synthase (TS) protein up-regulation after TS inhibitor in normal and tumor cell lines and tissues. *Clin Cancer Res* 2006; **6**: 2538-46.
- 34 Takai N, Kiyomatsu N, Gai D, Said JW, Miyakawa I, Koefler HP. Human Ovarian Carcinoma cells: histone deacetylase inhibitors exhibit anti-proliferative activity and potentially induce apoptosis. *Cancer* 2004; **101**(12): 2760-70.
- 35 Richon VM, Sandhoff TW, Rifkind RA, Marks PA. Histone deacetylase inhibitor selectively induces p21 expression and gene-associated histone acetylation. *Proc Natl Acad Sci* 2000; **97**(18): 10014-9.
- 36 Banerjee D, Gorlick R, Liefshitz A *et al.* Levels of E2F1 expression are higher in lung metastasis of colon cancer as compared with hepatic metastasis and correlate with levels of thymidylate synthase. *Cancer Res* 2000; **60**: 2365-7.
- 37 Kasahara M, Takahashi Y, Nagata T *et al.* Thymidylate synthase expression correlates closely with E2F1 expression in colon cancer. *Clin Cancer Res* 2000; **6**: 2707-11.
- 38 Huang CL, Liu D, Nakano J *et al.* E2F1 overexpression correlates with thymidylate synthase and surviving gene expressions and tumor proliferation in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; **13**(23): 6938-46.
- 39 Banerjee D, Schnieiders B, Fu JZ, Adhikari D, Zhao SC, Bertino JR. Role of E2F1 in Chemosensitivity. *Cancer Res* 1998; **58**: 4292-6.
- 40 DeGregori J, Kowalik T, Nevins JR. Cellular targets for activation by the E2F1 transcription factor include DNA synthesis and G1/S regulatory genes. *Mol Cell Biol* 1995; **15**: 4215-24.
- 41 Di Gemmaro E, Butzesse F, Pape S *et al.* Modulation of thymidylate synthase and p53 expression by HDAC inhibitor vorinostat resulted in synergistic antitumor effect in combination with 5-FU or raltitrexed. *Cancer Biol Ther* 2009; **8**(9): 782-91.

## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Fig. S1.** The cell viability of the 5-fluorouracil (5-FU) control (0  $\mu$ M for 5-FU for 72 h) after suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) treatment for 24 h, and 5-FU control (0  $\mu$ M for 5-FU) concurrent with SAHA treatment for 72 h, are expressed compared to untreated cells ( $92.4 \pm 3.76\%$  and  $87.0 \pm 0.51\%$  of the untreated sample).

Please note: Wiley-Blackwell are not responsible for the content or functionality of any supporting materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.



## The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias

Yuji Minegishi\*, Junko Sudoh, Hideaki Kuribayashi, Hideki Mizutani, Masahiro Seike, Arata Azuma, Akinobu Yoshimura, Shoji Kudoh, Akihiko Gemma

Division of Pulmonary Medicine, Infectious Disease, and Oncology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 23 January 2010  
Received in revised form 24 March 2010  
Accepted 11 April 2010

#### Keywords:

Idiopathic interstitial pneumonias  
Idiopathic pulmonary fibrosis  
Acute exacerbation  
Non-small cell lung cancer  
Drug-induced interstitial lung disease  
Paclitaxel  
Carboplatin  
Diffuse alveolar damage

### ABSTRACT

**Background:** Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) are one of the most common complications in patients with lung cancer. In lung cancer patients with IIP, the most serious toxicity is acute exacerbation of IIP caused by anticancer treatment in Japan. However, there has been no consensus and no evidence presented, regarding optimal treatment for advanced lung cancer with IIP.

**Patients and methods:** Chemotherapy-naïve patients of inoperable stage, or post-operative recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) with IIPs were enrolled. Patients received paclitaxel at a dose of 100 mg/m<sup>2</sup> on Days 1, 8, 15, and carboplatin every 28 days at a target dose of area under the curve (AUC) 5.0 on Day 1.

**Results:** Between May 2004 and October 2008, 18 patients, including 6 with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), were enrolled and treated for a median of four cycles (range, 1–6). One patient (5.6%; 95% confidence interval (CI), 0–17%) with histologically confirmed IPF had acute exacerbation of IIPs associated with the treatment. The overall response rate was 61% (95% CI, 36–86%). The median progression-free survival, median survival time, and 1-year survival rate were 5.3 months, 10.6 months, and 22%, respectively.

**Conclusion:** This is the first report indicating that advanced NSCLC patients with IIP may benefit from chemotherapy. Weekly paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy was as effective as conventional regimens in advanced NSCLC patients without IIP and was safer than previously reported for NSCLC patients with IIP. The results from this study would support, on ethical grounds, the conduct of a large-scale study to confirm the feasibility of this regimen.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) appear to be associated with lung carcinogenesis. In particular, the incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is higher than that in the general population, whose relative risk is reportedly 7–14 [1–5]. Kawasaki et al. [6] reported that IPF was found in 7.5% of surgically resected lung cancer cases. Recently, it has been recog-

nized that IPF is an independent risk factor for lung carcinogenesis [3].

IIPs are usually characterized by slowly progressive respiratory insufficiency. Nevertheless, some IIP patients experience acute exacerbations (AE) generally characterized by suddenly progressive and severe respiratory failure, with new lung opacities and pathological lesions of diffuse alveolar damage (DAD). There are racial differences between Mongolians (including Japanese) and Caucasians in the frequency of AE. Therefore, the concept of AE, which was first proposed in Japan [7,8], has recently come to be recognized globally [9–12]. This clinical condition is lethal in many cases and significantly affects the prognosis of patients with IIP, because there is no established treatment for AE. In lung cancer combined with IIP (LC with IIP), idiopathic or iatrogenic AE frequently occurs following various anticancer treatments. There are only a few retrospective reports of exacerbation of a pre-existing IIP after surgery [13–16], but there are few reports of chemotherapy that are useful in designing a treatment strategy for LC with IIP. At present, there is neither evidence nor consensus around the issue as to whether aggressive treatments such as chemotherapy are appropriate for non-curative NSCLC with IIP.

**Abbreviations:** IIPs, idiopathic interstitial pneumonias; NSCLC, non-small cell lung carcinoma; AUC, area under the curve; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; CI, confidence interval; SD, standard deviation; AE, acute exacerbation; DAD, diffuse alveolar damage; TXL, paclitaxel; CBDCA, carboplatin; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; UIP, usual interstitial pneumonia; NSIP, non-specific interstitial pneumonia; SP-D, surfactant protein D; ORR, objective response rate; PFS, progression free survival; OS, overall survival; MST, median survival time; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; PR, partial response; EGFR, epithelial growth factor receptor.

\* Corresponding author. Tel.: +81 3 3822 2131x6651; fax: +81 3 5685 3075.

E-mail addresses: [yminegisi@nms.ac.jp](mailto:yminegisi@nms.ac.jp) (Y. Minegishi), [agemma@nms.ac.jp](mailto:agemma@nms.ac.jp) (A. Gemma).

The results of our retrospective study of LC with IIP suggested that paclitaxel (TXL) in combination with carboplatin (CBDCA) could be a candidate regimen for treatment of NSCLC patients with IIP [17]. We therefore conducted a prospective study of combined chemotherapy with weekly TXL and CBDCA to assess acceptability, in terms of safety and potential efficacy, in treatment of advanced NSCLC with IIP.

## 2. Patients and methods

### 2.1. Study design

Pathologically confirmed, inoperable stage or post-operative recurrent NSCLC patients with IIP who had never received chemotherapy or radiotherapy were eligible for enrollment. They did not include cases with unstable IIPs and acute/subacute IIPs. Patients receiving oxygen inhalation or using immunosuppressive drugs such as steroids were included. Histological types of lung cancer were defined according to the World Health Organization Classification of 1999. Additional eligibility criteria included Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0–1, and estimated life expectancy > 3 months, measurable lesion, adequate bone marrow, hepatic and renal functions. Written informed consent was obtained from all enrolled patients.

We classified clinical IIP types into two groups: an IPF pattern and a non-IPF pattern. The IPF pattern group consisted of patients with histologically or clinically diagnosed IPF. All other cases were placed in the non-IPF pattern group. Diagnosis of IPF was made in accordance with American Thoracic Society/European Respiratory Society criteria [5] and was previously determined with usual interstitial pneumonia (UIP) by either histological evaluation of open-lung biopsy or transbronchial lung biopsy specimens. In the absence of histological evidence, diagnosis of an IPF pattern was based on evidence from a high-resolution computed tomography (HRCT) scan of the chest and other clinical features. Typical chest CT findings of the IPF pattern were: basal predominant, subpleural reticular abnormality with traction bronchiectasis, honeycomb cysts and no findings of atypical features of IPF, such as peribronchovascular nodules, isolated cysts or consolidation [18–20]. In addition, the presence of other typical clinical features, including bilateral inspiratory crackles, abnormal findings of pulmonary function tests indicative of restrictive respiratory failure, and increased serum levels of markers of damaged pneumocytes (i.e., lactate dehydrogenase [LDH], C-reactive protein [CRP], KL-6, and surfactant protein D [SP-D]), were investigated. Because we excluded subjects in the acute and subacute phase of IIPs, all patients had either clinical evidence of IPF or fibrotic non-specific interstitial pneumonia (F-NSIP).

Cases were defined as having AE of IIPs if they satisfied all of the following criteria [7,8]: (1) exacerbation of dyspnea within 1 month; (2) newly-developed diffuse pulmonary opacities on chest CT and/or chest X-ray; (3) decrease in arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) of more than 10 mmHg under similar conditions; (4) absence of heart failure or infectious lung diseases.

### 2.2. Study treatment

Patients received TXL 100 mg/m<sup>2</sup> weekly for 3 of 4 weeks and CBDCA (area under the curve (AUC) of 5.0), on Day 1 of each 4-week cycle. Prior to each TXL treatment, patients were given 50 mg diphenhydramine orally, and a histamine H<sub>2</sub> receptor blocker intravenously along with 8 mg dexamethasone to prevent anaphylactic shock. Treatment was discontinued when one or more of the following events occurred, disease progression, unacceptable toxicity such as acute exacerbation, patient refusal of further treatment,

investigator decision to terminate treatment. No prophylactic granulocyte colony-stimulating factor was planned.

### 2.3. Statistical considerations

Because this study has been recognized as a pilot study for a large-scale clinical trial, we considered that a large-scale clinical trial can be undertaken when less than two patients present with AE in a cohort of 17 enrolled patients (The probability that more than 25% of the patients would have AE is less than 10%).

The primary endpoint was the incidence of treatment-related AE. Secondary endpoints were toxicity, the objective response rate (ORR), the median of progression free survival (PFS) and the overall survival (OS). Evaluation was made in compliance with National Cancer Institute common toxicity criteria Version 3.0 for safety, and with response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) guidelines [21] for anti-tumor activity. When diagnosis of AE was uncertain, we performed the close inspection necessary for differential diagnoses such as HRCT, evaluation of cardiac function, and bacteriological examination. When AE was diagnosed, active treatments such as steroid therapy with intravenous methylprednisolone and/or administration of sivelestat sodium were undertaken. Based on our previous report [17], AE which occurred within 10 weeks after final treatment was considered to be related to chemotherapy.

PFS was measured as a period from the start of this treatment to the identifiable time for progression. Examination values are reported as mean ± standard deviation (SD). Survival time was measured as the period from the start of this treatment until death by all causes. PFS and OS were characterized using the Kaplan–Meier method.

## 3. Results

### 3.1. Patients characteristics

Between May 2004 and October 2008, a total of 18 Japanese patients (14 males and 4 females) were enrolled in this study and their characteristics are shown in Table 1. All patients were evaluable for toxicity and survival assessments. The median age at the time of diagnosis of lung cancer was 71 years; 12 patients were current smokers. Six patients were clinically or histologically confirmed cases of IPF. Seven patients had histological confirmation of IIP (6: surgical lung biopsy; 1: transbronchial lung biopsy). No patient had received immunosuppressive agents for IIPs. There were 13 patients with stage IV or post-operative recurrence. Histologically, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma were observed in 7 and 6 patients, respectively. The median of 4 cycles of treatment was given (range, 1–7 cycles) and 14 patients received three or more cycles.

Table 2 shows pretreatment demographic parameters of the patients. The mean arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) was 81.5 mm Hg (range, 69–94) at rest under oxygen free status. No patient routinely required oxygen inhalation. The mean predicted volume capacity in the respiratory function test was 82.0% (range, 35–118). Positive incidence and mean serum levels of KL-6 and surfactant protein D (SP-D) were 67%, 1065 U/ml and 39%, 102.4 ng/ml, respectively.

### 3.2. Treatment efficacy

Table 3 summarizes the incidence of AE and the anti-tumor effect data. Only one patient with histological IPF developed treatment-related AE (5.6%, 95% CI, 0–17%); this occurred 7 weeks after completion of the 4 cycles of chemotherapy where the efficacy amounted to a partial response (PR), and the patient died from the

**Table 1**  
Patient characteristics.

Number of patients	18
Gender	
Male	14
Female	4
Age (years)	
Median	71
Range	33–81
Smoking status	
Current	12
Former	3
Never	3
IPF pattern	
IPF	6
Non-IPF	12
PS (ECOG)	
0	7
1	11
Stage	
IIIA	2
IIIB	3
IV, recurrent	13
Histology	
Squamous cell	7
Adenocarcinoma	6
Undifferentiated	5

IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; PS, performance status; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

**Table 2**  
Baseline demographic data.

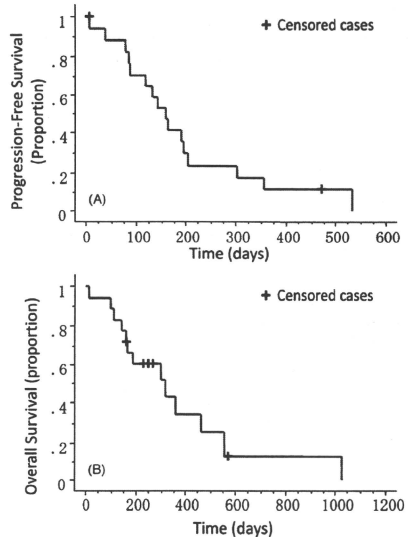
	Mean	(±SD)
CRP (mg/dL)	2.19	±3.10
LDH (IU/L)	227	±49.6
WBC (mm <sup>3</sup> )	8080	±2220
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	81.5	±7.1
KL-6 (U/mL)	1065	±942
Positive rate (%)	67	
SP-D (ng/mL)	108	±70.0
Positive rate (%)	39	
ANA positive rate (%)	30	
%VC (predicted) (%)	82	±20.0

CRP, C-reactive protein; LDH, lactate dehydrogenase; WBC, white blood cells; PaO<sub>2</sub>, arterial oxygen tension; ANA, antinuclear antibody; SP-D, surfactant protein D; %VC, percent vital capacity; SD, standard deviation.

**Table 3**  
Incidence of acute exacerbation and objective response to treatment.

Number of patients (%)	18
Acute exacerbation	
Treatment-related	1
(to death)	1
2nd line treatment-related	3
(to death)	1
Treatment unrelated	1
(to death)	1
Objective response	
CR + PR	11
SD	4
PD	2
NE	1
Overall response rate (%)	61

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluable.



**Fig. 1.** (A) Progression-free survival (PFS) and (B) overall survival (OS). Vertical bars indicate censored cases at the data cutoff point. The median PFS, median survival time (MST), and 1-year survival rate were 5.3 months, 10.6 months, and 22%, respectively.

event after 8 weeks. Three patients developed AE related to second-line chemotherapy (2: docetaxel alone; 1: gefitinib). Moreover, AE unrelated to treatment was observed in one patient, who developed AE 8 months after last administration of TXL. Two of 5 patients with AE had histologically confirmed UIP by open-lung biopsy. The remaining 3 patients were non-IPF pattern including one patient with histologically confirmed NSIP.

The overall response rate (ORR) was 61% (95% CI, 36–86%). Stable and progressive disease were observed in 4 patients and 2 patients, respectively. One patient dropped out due to hypersensitivity before first evaluation of the response and so could not be evaluated.

Survival analysis performed in May 2009 showed that 16 patients had died. The median PFS was 5.3 months (Fig. 1A). The median survival time (MST) was 10.6 months, and 1-year survival rate was 22% (Fig. 1B).

### 3.3. Toxicities

Treatment-related adverse events other than AE are summarized in Table 4. The most common hematological grade 3 and 4 adverse event was neutropenia (33%), although febrile neutropenia was observed in only one patient. Non-hematological adverse events were generally mild and the most common such event was peripheral neuropathy. All 4 patients with neuropathy were grade 2. One cerebral infarction (grade 3) and one hypersensitivity (grade 3) were also observed, both of which were considered to have been possibly related to the treatment. The improvement in condition of 2 patients was good, and second-line treatment was performed.

**Table 4**  
Treatment-related adverse events excluding acute exacerbation.

Toxicity	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3 or 4	(%)
<b>Hematological toxicity</b>					
Leukocytopenia		5	0	5	28
Neutropenia		4	2	6	33
Fibrile neutropenia		1	0	1	6
Anemia		0	0	0	0
Thrombocytopenia		0	0	0	0
<b>Non-hematological toxicity:</b>					
Peripheral neuropathy	4	0	0	0	0
Myalgia	1	0	0	0	0
Nausea	2	0	0	0	0
Cerebral infarction		1	0	1	6
Hypersensitivity		1	0	1	6

#### 4. Discussion

Optimal chemotherapy for treatment of advanced LC with IIP still remains controversial, because there have been few reports focusing on AE of IIPs related to chemotherapy for lung cancer. This is the first prospective study to analyze the safety and efficacy of a specific regimen for LC with IIP. In this pilot study of weekly TXL combined with CBDCA for advanced NSCLC with IIP, we observed an incidence of treatment-related AE of 5.6%. In the case of chemotherapy, the incidence of treatment-related AE previously reported ranged from 8.7% to 21% in Japan. However, AE is now increasingly being recognized as a common clinical event.

Attention is now being paid to the induction of AE of IIPs by anticancer agents, following reports in Japan of ILD developing after treatment with the epithelial growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor gefitinib. In 3166 Japanese patients with advanced/recurrent NSCLC enrolled in a cohort and nested case–control study, gefitinib-induced interstitial lung disease was manifested in 3.98%. This is about 13-fold higher compared to that in the U.S.A., where the incidence is 0.3% [FDA Approval Letter for Iressa]. More interestingly, that study demonstrated that a predisposing background of pre-existing IIPs was an independent risk factor for developing AE, regardless of gefitinib therapy or other chemotherapies (odds ratio, 4.8–5.6) [26].

Recently, it has become a well-known phenomenon that IIP patients without lung cancer develop AE in the normal course of the disease. Kim et al. retrospectively reported that 1-year frequency was 8.5% after diagnosis [27]. Kubo et al. reported a high incidence of AE (64%) in the control group of a randomized study on the role of anticoagulants [28]. In another prospective randomized study on the role of pirfenidone, Azuma and colleagues found a 14% incidence in 35 untreated patients during a 9-month follow-up period [29]. In this study, AE unrelated to anticancer treatment was observed in 1 patient and in 3 patients related to second-line chemotherapy. This suggests that this chemotherapy regimen can be employed safely in patients with IIP.

Localization of active oxygen and a growth factor, inflammatory cytokine or vascularization factor, to lung tissue plays an important role in inducing inflammation [30]. It seems that these factors induced by anticancer treatment may have been one cause of AE. However, a useful predictive risk factor for AE or drug-induced ILD has not yet been identified. In our previous report, KL-6, SP-D, PaO<sub>2</sub> and %VC, which are considered to be markers of progression of IIPs, were not predictive of developing AE. There was no statistically significant difference in clinical background or values for pretreatment demographics between those who did and did not experience AE [17]. The existence of focal usual interstitial pneumonia, which was undetectable by conventional chest CT, but confirmed in a biopsy specimen, was reported to be closely related to AE after lung resection for lung cancer in Japan. This suggests that disease severity and progression of IIPs are not always correlated with the risk of AE.

Currently, TXL combined with CBDCA administered every 3 weeks is most widely used for advanced NSCLC as the established standard regimen. A weekly TXL schedule has been reported having good safety and efficacy for high-risk patients such as the elderly and those previously treated [32–34]. We observed an ORR of 61% and median PFS of 5.3 months, which was comparable to the results of the randomized phase III trial in Japanese patients without IIPs (ORR, 32.4%; median PFS, 4.5 months) [35]. However, the MST (10.6 months) and 1-year survival rate (22%) in this study would be regarded as unsatisfactory for patients without ILD. Nonetheless, the results were as good as those based on a weekly regimen for elderly patients [33,34]. Because of the difference between comparatively good PFS and unsatisfactory OS, we considered that only 6 of 16 patients, excluding one patient for treatment-related death and one progression-free patient, received second-line chemotherapy.

The chemotherapy regime described above was selected since no recommended regimen previously existed. To reduce levels of toxicity and complications, especially severe neutropenia causing the different infectious diseases, and over-hydration causing lung congestion, we selected chemotherapy regimens based on weekly schedules of TXL and CBDCA. The incidence of myelosuppression in this study could thereby be decreased compared to that previously reported, and non-hematological toxicities were mostly mild to moderate and manageable.

In conclusion, the combination of weekly TXL and a 4-weekly schedule of CBDCA used in the present study was effective for advanced NSCLC patients with IIP and appeared to be more safe than suggested by previous reports. Previously, these patients have usually been treated with best supportive care alone because no standard treatment had been established. This is the first report indicating that chemotherapy for LC with IIP may be beneficial.

To further confirm the feasibility of weekly TXL combined with CBDCA for advanced NSCLC with IIP, we are now carrying out a more large-scale clinical trial and detailed evaluation.

#### Conflict of interest

None of the authors has a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript.

#### Acknowledgement

*Author contributions:* Drs. Minegishi, Kudoh and Gemma devised the conception of the study and designed the methods. Dr. Minegishi raised funding wrote manuscript drafts, was responsible for data management and statistical analyses. Drs. Minegishi, Sudoh, Kuribayashi, Mizutani, and Seike were responsible for implementing the study. Drs. Azuma and Yoshimura assisted in the trial design, and reviewed the manuscript. Dr. Gemma provided final approval of the version to be published.

## References

- [1] Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980;35:496–9.
- [2] Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King Jr TE. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: caused and assessment. *Am J Med* 1990;88:396–404.
- [3] Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. Population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5–8.
- [4] Park J, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Koh Y, Lee SD, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001;17:1216–9.
- [5] American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304.
- [6] Kawasaki H, Nagai K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, et al. Clinicopathological characteristics of surgically resected lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg Oncol* 2001;76:53–7.
- [7] Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathological findings in three cases. *Chest* 1993;103:1808–12.
- [8] Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR (Am J Roentgenol)* 1997;168:79–83.
- [9] Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003;22:821–6.
- [10] Leslie KO. The pathology of idiopathic pulmonary fibrosis. In: King Jr TE, editor. *New approach to managing idiopathic pulmonary fibrosis*. American Thoracic Society; 2000. p. 8–13.
- [11] Bilvest S, Philif E, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guérin C, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001;120:209–12.
- [12] Stern JB, Mal H, Groussard O, Brugière O, Marceau A, Jebrak G, et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001;120:213–9.
- [13] Koizumi K, Hirata T, Hirai K, Mikami I, Okada D, Yamagishi S, et al. Surgical treatment of lung cancer combined with interstitial pneumonia: the effect of surgical approach on postoperative acute exacerbation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10:340–6.
- [14] Chiyo M, Sekine Y, Iwata T, Tatsumi K, Yasufuku K, Iyoda A, et al. Impact of interstitial lung disease on surgical morbidity and mortality for lung cancer: analyses of short-term and long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1141–6.
- [15] Watanabe A, Higami T, Ohori S, Koyanagi T, Nakashima S, Mawatari T. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *J Thoracic Surg* 2008;136:1357–63.
- [16] Chida M, Ono S, Hoshikawa Y, Kondo T. Subclinical idiopathic pulmonary fibrosis is also a risk factor of postoperative acute respiratory distress syndrome following thoracic surgery. *Eur J Cardiovasc Surg* 2008;34:878–81.
- [17] Minegishi Y, Takenaka K, Mizutani H, Sudoji I, Noro R, Okano T, et al. Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer therapy. *Intern Med* 2009;48:665–72.
- [18] Raghu G, Mageto YM, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999;116:1168–74.
- [19] Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, Nagai S, Kanaoka M, Itoh H. Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology* 1992;182:337–42.
- [20] Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999;211:555–60.
- [21] Therasse P, Arbutck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumor. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–16.
- [22] Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1348–57.
- [23] Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006;27:143–50.
- [24] Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:1475–82.
- [25] Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–7.
- [26] Sheppard MN, Harrison NK. Lung injury, inflammatory mediators, and fibroblast activation in idiopathic alveolitis. *Thorax* 1992;47:1064–74.
- [27] Gemma A, Seike M, Kosahira S, Minegishi Y, Noro R, Nara M, et al. Phase I/II study of paclitaxel + carboplatin for refractory or recurrent non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2006;26:3083–7.
- [28] Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, et al. Multi-center, randomized trial for stage IIIB or IV non-small cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 2003;21:2933–9.
- [29] Inoue A, Usui K, Ishimoto O, Matsubara N, Tanaka M, Kanbe M, et al. A phase II study of weekly paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006;52:83–7.
- [30] Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317–23.





## 解説

# 外来診療における医療面接と コミュニケーション\*

吉村明修\*\*,\*\*

**Key Words** : medical interview, communication, outpatient setting, model core curriculum

### はじめに

平成13年3月, 「医学教育モデル・コア・カリキュラム」が大学医学部・医科大学のコアとなるべき教育内容のガイドラインとして公表された。これはすべての医学生が履修すべき必須の学習内容を精選したもので, その中で学習内容としてコミュニケーションおよび医療面接が掲げられている(表1)<sup>1)</sup>。また, 2005年12月から臨床実習に参加する学生の能力と適正についての一定水準を確

保するために全国共通の標準評価試験として共用試験OSCE(態度・技能を評価するための客観的臨床能力試験)が正式に開始され, 全国の大学医学部・医科大学で, 低学年のコミュニケーション教育および臨床実習前の医療面接教育が広く行われるようになった。現在, 大学医学部・医科大学の教員はこれらの教育に携わっているものと思われるが, コミュニケーション教育, 医療面接教育導入以前の多くの卒業生は学部教育としてこれらの教育を受けていないのが現状である。

表1 医学教育モデル・コア・カリキュラム(平成19年度改訂版)

#### 項目A. 基本事項(1. 医の原則 3. コミュニケーションとチーム医療)

##### (1) コミュニケーション

###### ・一般目標:

医療の現場におけるコミュニケーションの重要性を理解し, 信頼関係の確立に役立つ能力を身につける。

###### ・到達目標:

- 1) コミュニケーションの方法と技能(言語的と非言語的)を説明し, コミュニケーションが態度あるいは行動に及ぼす影響を概説できる。
- 2) コミュニケーションを通じて良好な人間関係を築くことができる。

#### 項目E. 診療の基本(3. 基本的診療技能)

##### (2) 医療面接

###### ・一般目標:

医療面接に関する基本的な考え方と技能を学ぶ。

###### ・到達目標:

- 1) 適切な身だしなみ, 言葉遣いや礼儀を実践できる。
- 2) 医療面接の目的・意義(情報収集, 良好な医師-患者関係, 治療・教育的効果)を説明できる。
- 3) 医療面接における基本的コミュニケーション技法を実践できる。
- 4) 病歴情報の種類(主訴, 現病歴, 既往歴, 家族歴, 社会歴, システムレビュー)とそれを聴取する際の手順を説明できる。

(文献<sup>1)</sup>より引用)

\* Medical interview and communication in outpatient setting.

\*\* Akinobu YOSHIMURA, M.D., Ph.D.: 日本医科大学内科学呼吸器・感染・腫瘍部門(〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5); Division of Respiratory Medicine, Infectious Disease and Oncology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo 113-8603, JAPAN

\*\*\* 日本医科大学教育推進室

以下に、現在学部で行われているコミュニケーション・医療面接教育の概要を紹介する。

多くの医師は、先輩からの教え、自らの素養・経験などに基づいて適切な医療面接、外来診療を行っているものと推察するが、ぜひ、コミュニケーションおよび医療面接の重要性・意義を理解し、これからの外来診療に活かしていただきたいと思う。

### コミュニケーションとは？

コミュニケーションとは、「人から人へと情報、観念、態度を伝達する行為のこと」、「ある人ないし集団から他の人ないし集団へ、主としてシンボルによって情報を伝達すること」、「メッセージによる社会的相互作用のこと」など多様な定義が示されている。医学大辞典によると、「コミュニケーションとは、人々がいろいろな記号を用いて、送り手から受け手に意味あるメッセージを伝達あるいは交換する過程」とされている<sup>2)</sup>。コミュニケーションの語源は、ラテン語で「共有する」という意味のcommunicareから派生したものであり、「共通の」とか「共有の」といった意味を語源的にもっている<sup>3)</sup>。コミュニケーションの概念的多様性にもかかわらず、この心的共通性・共有性という基底属性こそが、コミュニケーションの原点と考えられる。したがって、医療における望ましいコミュニケーションとは、医師から患者への一方通行の情報伝達ではなく、情報共有を目的とした患者—医師間での双方向での円滑な情報交換と考えられている<sup>3)</sup>。

### 問診から医療面接へ

わが国では従来から問診法が教育されてきた。問診の目的は、診断に必要な病歴を科学的に的確にとることとされ、一問一答形式でYESかNOでの答えを要求する質問(直接的質問法: closed

question)で行われていた<sup>4)</sup>。問診法は、多くの場合医師から患者への一方通行の情報伝達であり、コミュニケーションの心的共通性・共有性という基底属性を考慮するとコミュニケーションの範疇に含まれないこととなる。

該当する疾患、その病態を十分理解できている医師が問診を行う場合は、的確に詳細な病歴を聞きだすことができ迅速に診断に行き着くことができるが、そうでない場合、適切な医療情報を聞きだすことができず、ときに誤診を招く危険性さえもある<sup>4)</sup>。そして何よりも患者の心配や不安、検査や治療に対する希望などを聞くことができず、患者は満足感を得ることができず、医師に対する信頼感を感じるができない。信頼関係(ラポール)が形成されない場合、その結果として、以降の患者教育、治療に対する動機付けに支障をきたすこととなる<sup>4)</sup>。

医療面接の役割は、単なる情報収集に留まらず、①患者理解のための情報収集、②ラポールの確立と患者の感情への対応、③患者教育と動機づけ、とされ、学部教育は従来の問診法からコミュニケーション能力に基づいた医療面接へと変わった<sup>4)5)</sup>。

### コミュニケーション技法

良好なコミュニケーションを行うためには、まずコミュニケーションそのものの重要性を認識すること、そしてコミュニケーションの目的は、コミュニケーションを通じて「他者」を知ることであることを理解することが重要である。これらを踏まえた上で、コミュニケーションの知識や技法を身に付ける必要がある。

#### 1. 質問の仕方

質問法には5つの種類があり、これらをうまく使い分けることにより適切な情報収集が可能

表3 コミュニケーションの種類

言語的コミュニケーション	linguistic communication
準言語的コミュニケーション	paralinguistic communication
非言語的コミュニケーション	nonlinguistic communication

表2 質問法の種類

1. 直接的質問法	closed question
2. 自由質問法	open-ended question
3. 重点的質問法	focused question
4. 中立的質問法	neutral question
5. 多項目質問法	multiple choice question

(文献<sup>4)6)</sup>より引用)

(文献<sup>4)6)</sup>より引用)

となる(表2)<sup>4)6)</sup>。

面接の最初の段階では、自由質問法、重点的質問法、中立的質問法が主として用いられる。

自由質問法は、患者が自由に答えられる質問法で、「今日はどうなさいましたか」のような質問である。このような質問は、患者の考えていることや、最も重要だと思っていることをそのまま引き出すのに有効である。しかし、自由質問法だけでは、患者の話の内容を具体化することが困難であり、重点的質問法、中立的質問法を使う必要がある。

重点的質問法は、「どんな痛みなのか、詳しく話して下さい」など、1つのことに焦点を当てた質問である。自由質問法で全体を把握した後にこの質問法を用いることにより、具体化していくことができる。中立的質問法は、「それはどういう意味ですか」など、中継ぎを入れることにより患者の話を促す質問法である。

直接的質問法、多項目質問法は、「頭痛はあり

表4 面接者の基本的態度類型

- |         |         |         |
|---------|---------|---------|
| 1)理解的態度 | 2)支持的態度 | 3)評価的態度 |
| 4)解釈的態度 | 5)調査的態度 | 6)逃避的態度 |

(文献<sup>4)</sup>より引用)

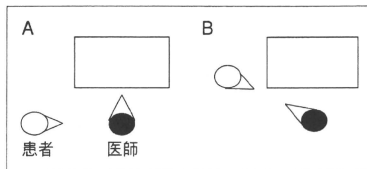


図1 医師と患者の対座

表5-1 導入部分：オープニング

- 適切な呼びいれをする。(失礼でない声かけ、明確な発音。「次の方どうぞ」などではなく名前呼び入れる)
- 患者が入室しやすいように配慮する。(ドアをあける、導く、荷物置場を示すなど)
- 患者に椅子をすすめる。(必要があれば介助する)
- 同じ目の高さで患者に対して挨拶をする。
- 患者に対して自己紹介をする。(フルネームないしは姓のみ、明確な発音、難しい漢字は名札を示す)
- 患者の名前をフルネームで確認する。患者に名乗ってもらう場合は、確認のためにという目的を告げる。
- 面接を行うことの了承を患者さんから得る。
- \*(症状の強い場合)面接を行うことが可能かどうかを患者に確認する。
- \*(症状の強い場合)患者が楽な姿勢で面接を行えるように配慮する。
- 適切な座り方をする。(患者との距離、体の向き、姿勢、メモの位置)
- 面接の冒頭で患者の訴えを十分に聴く。

\*卒業時までに修得すべき項目。

(文献<sup>9)</sup>より引用)

表5-2 患者さんとの良好な(共感的)コミュニケーション

- 患者と適切なアイコンタクトを保つ。(質問するときだけではなく、患者の話をする時にも適切なアイコンタクトを保つ)
- 患者にわかりやすい言葉で会話する。
- 患者に対して適切な姿勢・態度で接する。
- 聴いているときに、患者にとって気になる動作をしない。(時計をみる、ペンを回す、頬杖をつくなど)
- 患者の状態にあった適切な声の大きさ、話のスピード、声の音調を保つ。
- 積極的な傾聴を心がける。(冒頭以外でもできるだけ開放型質問を用いて患者が言いたいことを自由に話せるように配慮する)
- コミュニケーションを促進させるような言葉がけ・うなずき・あいづちを適切に使う。
- 患者が話しやすい聴き方をする。(遮らない、過剰なあいづちをしないなど)
- 患者の言葉を適切にパラフレーズ(繰り返す)する。
- 聴きながら、必要があれば適宜メモをとる。
- 患者の気持ちや患者さんのおかれた状況に共感していることを、言葉と態度で患者に伝える。(態度が伴わない言葉がけでは不適切)
- 患者の訴えや経過を患者さんの言葉を使って適切に要約する。
- 患者の訴えや経過の要約に間違いがないかを確認する。

(文献<sup>9)</sup>より引用)

ましたか」あるいは「痛いのは右、左あるいは前ですか」など、医療面接の後半で、病状・病歴の不足部分を補い、診断や鑑別診断に必要な情報を速やかに聞き出す質問法である。

## 2. 言語以外のコミュニケーション

コミュニケーションは、言語的、準言語的、非言語的コミュニケーションに分類される(表3)<sup>4)6)</sup>。準言語的コミュニケーションは、会話によって言語以外のメッセージが伝達されることで、声のトーン、イントネーション、速さなどにより話すときの調子による情報伝達である。非言語的コミ

ニケーションは、表情、しぐさ、態度など言語以外で伝わる情報である。2者間のコミュニケーションにおいては、情報の35%は言語的、残りの65%は準言語的・非言語的コミュニケーションによるといわれている<sup>7)</sup>。したがって、準言語的・非言語的コミュニケーションの場合、お互いの距離感・位置関係、目線の高さ、アイコンタクトなどもコミュニケーションの重要な要因となってくる。

## 3. 共感的理解の態度

患者と良好なコミュニケーションを行う上で

表 5-3 患者に聞く(話を聴く)：医学的情報

- 
- 症状のある部位を聞く。
  - 症状の性状を聞く。(症状の性質、頻度、持続時間など)
  - 症状の程度を聞く。(症状の強度、頻度、持続時間など)
  - 症状の経過を聞く。(症状の発症時期、持続期間、頻度や程度の変化など)
  - 症状の起る状況を聞く。
  - 症状を増悪、寛解させる因子を聞く。
  - 症状に随伴する他の症状を聞く。
  - 症状に対する患者の対応を聞く。(受診行動を含む)
  - 睡眠の状況を聞く。
  - 排便の状況を聞く。
  - 食欲(食思)の状況を聞く。
  - 体重変化を聞く。
  - (女性の場合)月経歴を聞く。
  - 症状が患者の日常生活に及ぼす程度を聞く。
  - 既往歴を聞く。
  - 常用薬を聞く。
  - 家族歴を聞く。
  - アレルギー歴を聞く。
  - 嗜好(飲酒、喫煙など)を聞く。
  - 生活習慣(一日の過ごし方)を聞く。
  - 社会歴(職歴、職場環境など)を聞く。
  - 生活環境(衛生環境、人間関係など)・家庭環境(ペット、家族構成など)を聞く。
  - 海外渡航歴を聞く。
  - システムレビュー(System review)を行う。
- 

(文献<sup>9)</sup>より引用)

表 5-4 患者に聞く(話を聴く)：心理・社会的情報

- 
- 患者の生活や仕事などの社会的状況を聞く。
  - 患者の思いや不安などの心理的状況を聞く。
  - 患者の病気や医療に関する考えや理解(「解釈モデル」)を聞く。
  - 患者の検査や治療に関する希望や期待、好みなどを聞く。
  - 患者の過去の「受療行動」を聞く。
  - 患者の過去の「対処行動」を聞く。
  - 患者の特に気になっていること、心配していることを詳しく聞く。
  - 他医受診(代替医療も含む)の有無と処方内容を聞く。
- 

(文献<sup>9)</sup>より引用)

最も大切なことは、患者の言っていること、伝えたいことに耳を傾け、患者に共感し理解することである。面接者の言語的な基本的態度類型は6種類に分類される(表4)<sup>4)</sup>。これらのうち、理解の態度、支持的態度が医療面接でとるべき態度と考えられている。

理解の態度においては、単に理解するのではなく共感することが重要であるとされている。共感とは、相手の置かれている状況や感情に配慮して聞き、相手のありのままの姿を感じ理解しようとすることである<sup>7)</sup>。同情と異なり患者の感情や行動についての情報を暗黙のうちに求める客観的な活動と共存している<sup>8)</sup>。共感的な理解者となることは、よりよい医師患者関係が成立するための重要な要因であり、患者の心に安らぎを与える。会話に際して、うなずき、相槌、言葉を返すなどの共感を態度と示すことも大切である。

支持的態度とは、患者が感じている不安やいろいろな気持ちを当然のこととして支持する態度をいう。この場合、患者の不安、気持ちを受け止め、否定も肯定しない。

#### 4. 専門用語の濫用

医師は、医療面接の中で専門用語を濫用しがちである。多くの患者はこれらの用語を理解できないだけでなく、それを理解できなくても医師に告げないとされている。したがって、専門用語の濫用は患者—医師間のコミュニケーションの障害となると考えられている。

表 5-5 患者に話を伝える

- 患者にわかりやすい言葉で話す。
- 患者が話を理解できているかどうか確認する。
- 話の途中でも患者さんに質問がないかを確認する。
- 患者が質問や意見を話せるように配慮する。(雰囲気、会話の間など)

(文献<sup>9)</sup>より引用)

## 医療面接の実際

診療参加型臨床実習に参加する学生に必要なとされる技能と態度に関する学習・評価項目(第2.3版)に、学生が診療参加型臨床実習を実施するのに必要とされる臨床能力が明記してある<sup>9)</sup>。医学生にとって、この学習・評価項目を修得していることが診療参加型臨床実習に参加する必須条件とされており、その中で医療面接に関する学習・評価項目が記載されている(表5-1~7)。

### 1. 医療面接を始める前に

医療面接においては、特に第一印象が重要である。診察に関する共通の学習・評価項目では、適切な「マナー・身だしなみ」が明記してある<sup>9)</sup>。診察室は外来・病棟にかかわらず十分に患者のプライバシーが保てなければならない。また、清潔感や明るさに対する配慮も必要である。医師と患者の位置関係も重要である(図1)。従来の診察室ではAのような位置関係にあることが多いが、この場合医師は机に向かってカルテを書いており、これではお互いに十分なアイコンタクトをとることができず、親密な人間関係を成立させにくい。Bのように机の角を利用して

表 5-6 締めくくり部分：診察への移行/クローゼング

- 聞き漏らしや質問がないか尋ねる。(まだお聞きしていないことや、ご質問はございますか?)
  - 面接終了後、患者が次にどうしたら良いかを適切に伝える。
    - 身体診察へ移行する場合  
身体診察を始めることの同意を得る。
    - クローゼングする場合  
患者が退室する際に配慮する。(必要があれば assistingする)
- 挨拶をする。(おだいに、お気をつけて、など)何かあればいつでも連絡できることを患者に伝える。

(文献<sup>9)</sup>より引用)

表 5-7 全体をとおして

- 順序立った面接：主訴の聞き取り、現病歴、その他の医学的情報、心理・社会的情報の聴取などを系統的に、あまり前後せずに順序立てて進める。
- 流れに沿った円滑な面接：患者の話の流れに沿って面接を進め、話題を変えるときには(特に家族歴・既往・心理社会的情報などの聴取に移るとき)、唐突でなく適切な言葉がけをする。(たとえば「症状と関連することもあるので、ご家族のことについて伺わせてください」など)

(文献<sup>9)</sup>より引用)

90度の角度で接し合う対座が最も望ましいとされている。

## 2. 導入部分：オープニング(表5-1)

患者を診察室に呼び入れる場合、患者は少なからず緊張と不安感を伴っている。挨拶を交わし医師が自己紹介すれば、緊張は和らぎ、以降の医療面接をスムーズに進める第一歩となる。その際、同じ目の高さで患者に対して挨拶することが肝要である。導入部分では、自由質問法、重点的質問法、中立的質問法を用い、患者が自分の言葉で自分の症状を話せるようにすることが必要である。「もう少し詳しく話して下さい(重点的質問法)」あるいは「それはどういう意味ですか(中立的質問法)」など中継ぎを入れ、患者に主体的に話してもらい、患者の大きな症状、臨床経過をつかむことが大切である。

## 3. 患者との良好なコミュニケーション(表5-2)

患者との良好なコミュニケーションを行うために、医療面接の最初から終了までの間、留意すべきことが明記されている。特に、よりよい医師患者関係が成立するためには共感的な理解を示すことが大切で、うなずき、相槌、言葉を返すなどの共感を示す態度が重要である。

## 4. 患者に聞く(話を聴く)：医学的情報(表5-3)

導入部分で患者の大きな症状、臨床経過をつかむことができたなら、直接的質問法、多項目質問法で不足部分を明らかにして診断的仮説を進める。従来の問診に該当する部分である。最後のsystem reviewでは、身体の臓器系統ごとに主訴と関連のない他の症状の有無を確認するものである。

## 5. 患者に聞く(話を聴く)：心理・社会的情報(表5-4)

患者の解釈モデルとは、発病の原因、病態、経過あるいは必要と思われる治療などについての、患者自身の考えや期待のことをいう<sup>4)</sup>。患者を理解する上で必須の項目である。日常の診療では、どんな病気を心配しているか、どんな検査を希望しているか、治療に関する希望などを聞く。

## 6. 締めくくり部分：診察への移行/クローズング(表5-6)

医療面接の締めくくり部分では、患者の訴えや経過などを患者の言葉を使って要約し、間違いが

ないか確認するとともに、聞きもらしや質問がないかを尋ねる。医療面接が終了したら、患者に次にどうしたら良いかを適切に伝える必要がある。

## おわりに

学部で行われているコミュニケーション・医療面接教育の概要を紹介した。現在、コミュニケーション能力は医師に必要とされる重要な能力の1つと認識されている。日常診療での患者とのかかわりにおけるコミュニケーションの重要性・意義を理解していただけたら幸いである。

## 文 献

- 1) モデル・コア・カリキュラム改訂に関する連絡調整委員会。医学教育モデル・コア・カリキュラム(平成19年度改訂版)。モデル・コア・カリキュラム改訂に関する専門研究委員会。
- 2) 医学書院。医学大辞典(第1版第1刷)。東京：医学書院；2003。p. 891。
- 3) Lee RG, Garvin T. Moving from information transfer to information exchange in health and health care. Soc Sci Med 2003; 56: 449.
- 4) 津田 司。I. 基本的な臨床技能の学び方。A. 医療面接。A-2. 医療面接の実習マニュアル。日本医学教育学会臨床能力教育ワーキンググループ・編。基本的臨床技能の学び方・教え方。東京：南山堂；2003。p. 15。
- 5) 松島雅人。生活習慣病の行動変容についての患者指導・支援法。医療面接技法とコミュニケーションのとり方。東京：メディカルビュー社；2009。p. 82。
- 6) 福島 統。医学生に求められるコミュニケーション能力。医療面接技法とコミュニケーションのとり方。東京：メディカルビュー社；2009年。p. 12。
- 7) 三原祥子。II. 人間として医療に関わるということ一解説編。日本医学教育学会倫理・行動科学小委員会、準備教育小委員会・編。2. 病と医療とコミュニケーション。東京：南山堂；2009。p. 44。
- 8) 教育学会医学医療教育用語辞典編集委員会。医学医療教育用語辞典(第1版第1刷)。日本医学。東京：照林社；2003。p. 44。
- 9) 臨床実習開始前の「共用試験」第7版(平成21年)。東京：医療系大学間共用試験実施評価機構；2009。

医学教育 2010, 41 (1): 65~71

## 委員会報告

### 医学教育領域におけるランダム化比較試験の実施上の課題

大西 弘高<sup>\*1</sup> 渡邊 淳<sup>\*2</sup> 石川 ひろの<sup>\*3</sup>  
 小田 康友<sup>\*4</sup> 杉本 なおみ<sup>\*5</sup> 守屋 利佳<sup>\*6</sup>  
 吉田 素文<sup>\*7</sup> 森本 剛<sup>\*8</sup> 吉村 明修<sup>\*9</sup>  
 阿曾 亮子<sup>\*9</sup> 志村 俊郎<sup>\*9</sup>

#### 要旨:

- 1) 医学教育領域におけるランダム化比較試験を実施し、その過程を振り返ることにより、実施上の課題を探った。
- 2) 2007年2月、日本医科大学の4年次生39名に対し、診断の決めてとなる内容の尋ね方について講義を実施し、直後に共感的な医療コミュニケーションスキルがどう影響されるかを標準模擬患者との面接にて測定した。医学生はランダムに介入群・比較群に割り付けられ、介入群への講義は面接での診断に合致した内容、比較群への講義は無関係な内容であった。
- 3) RCTデザインを用いた医学教育研究の実施に特有な課題として、研究倫理審査、割り付け情報に関する評価者のマスク化、両群に提供する教育介入や評価の同等性担保が見出された。

キーワード: 医学教育, 介入研究, 対照群, 医療関係者の態度

#### Issues to conduct randomized controlled trials in medical education area

Hiroataka ONISHI<sup>\*1</sup> Atsushi WATANABE<sup>\*2</sup> Hirono ISHIKAWA<sup>\*3</sup>  
 Yasutomo Oda<sup>\*4</sup> Naomi SUGIMOTO<sup>\*5</sup> Rika MORIYA<sup>\*6</sup>  
 Motofumi YOSHIDA<sup>\*7</sup> Takeshi MORIMOTO<sup>\*8</sup> Akinobu YOSHIMURA<sup>\*9</sup>  
 Ryoko ASO<sup>\*9</sup> Toshiro SHIMURA<sup>\*9</sup>

- 1) We conducted a randomized controlled trial in medical education area and explored practical issues through reflection on the processes.

<sup>\*1</sup> 東京大学医学教育国際協力研究センター, International Research Center for Medical Education, University of Tokyo  
 [〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 医学部総合中央館2F]

<sup>\*2</sup> 日本医科大学付属病院遺伝診療科, Division of Clinical Genetics, Nippon Medical School Hospital

<sup>\*3</sup> 滋賀医科大学医療文化学講座行動科学, Division of Behavioral Science, Department of Culture and Medicine, Shiga University of Medical Science

<sup>\*4</sup> 佐賀大学医学部地域医療科学教育研究センター, Center for Comprehensive Community Medicine, Faculty of Medicine, Saga University

<sup>\*5</sup> 慶應義塾大学看護医療学部, Faculty of Nursing and Medical Care, Keio University

<sup>\*6</sup> 北里大学医学部医学教育研究開発センター, Research and Development Center for Medical Education, Faculty of Medicine, Kitasato University

<sup>\*7</sup> 九州大学医療系統合教育研究センター, Research Center for Education in Health Care System, Kyushu University

<sup>\*8</sup> 京都大学大学院医学研究科附属医学教育推進センター, Center for Medical Education, Kyoto University

<sup>\*9</sup> 日本医科大学教育推進室, Academic Quality and Development Office, Nippon Medical School

注: 当研究の実施にあたって、委員会メンバーではなかったものの、日本医科大学の吉村明修先生、阿曾亮子先生に多大なるご協力をいただきましたので、委員会報告に名前を付け加えております。

- 2) In February 2007, 39 fourth-year medical students in Nippon Medical School listened to the lecture about how to ask key questions for the diagnosis. Shortly after they had medical interview with a standardized patient for measurement purpose. They were randomly allocated to study and control groups. The lecture content for the intervention group corresponded to the interview but the one for the control group did not correspond to the interview.
- 3) We identified the issues related with ethical review for research, how to mask the information of randomization out of assessors, and equity of educational intervention and assessment offered to both groups.

**Key words:** Education, Medical; Randomized controlled trial; Control groups; Physician-patient relations

## 背景と目的

医学教育に関する論文数は近年増加してきており、1993年から2003年の10年間で約24000編の英文論文が掲載されている<sup>1)</sup>。日本の医学教育は、PBL、テュートリアル教育や共用試験とそれに続くクリニカル・クラークシップの導入など大きな変貌を遂げつつあり、日本医学教育学会でも雑誌「医学教育」において投稿論文が積み重ねられつつある。しかし、足立が第1回医学教育研究技法ワークショップで発表したデータでは、2001～2005年に雑誌「医学教育」に掲載され、統計学的な解析を含む134編の論文のうち120編(90%)は、比較群を持たないデザインを用いていた。医学教育研究が医学教育プログラム評価と一線を画すとすれば、それぞれの研究での知見が他の施設、他の場面において広く応用可能であるという点が最も重要であろう。そのような研究を増やしていくためにはどうすべきだろうか。

日本医学教育学会医学教育研究開発小委員会とは日本医学教育学会第14期(2003年7月～2005年12月)に医学教育研究開発委員会として設立され、第1回医学教育研究技法ワークショップを2005年11月に開催した<sup>2)</sup>。第15期(2006年1月～2008年12月)では、教育開発委員会の小委員会として改組され、第14期から引き続いた大西(委員長)、杉本、吉田に、志村(副委員長)、石川、小田、森本、守屋、渡邊が加わった。2006年4月の第1回委員会において、医学教育研究の推進にはワークショップだけでは不十分で、自ら実施するモデル研究が必要との議論が出た。当時各委員が、医学教育研究と他の研究との違い、わが国の特有の課題、といった問いに答えられるだけの経験を有していないと感じたためである。そ

して、本委員会がモデル研究を実施することが提案され、研究計画が開始された。

では、モデルとなる研究に求められる要素は何か。筆者らは、医学教育研究がどうあるべきかについて、下記の方向性を打ち出した。

1. 国際的に通用する一般化可能性を有すること
2. 現場での問題に発した研究仮説を打ち立て、これを示すこと
3. 実証的なデータに基づいた結論を導くため、十分な理論的な裏付けを持つと共に、出来る限り妥当性の高い研究デザインを用いること

本報告の目的は、今回の研究のプロセスや課題を記述し、医学教育研究の要件、わが国での阻害要因を示すことである。

## 実施内容とその過程で判明したこと

### 研究の概要

研究実施までのスケジュールは、以下のようであった。

- 2006年4月24日 第15期医学教育研究開発小委員会第1回委員会
- 2006年9月11日 同第2回委員会
- 2006年10月14, 15日 第2回医学教育研究技法ワークショップ
- 2006年12月18日 第15期医学教育研究開発小委員会第3回委員会
- 2007年1月29日 同第4回委員会(日本医大)
- 2007年2月16日 研究実施 前日夕方 直前合宿
- 2007年2月17日 研究実施 当日第5回委員会



表1 今回検討した研究の概要

2008年3月オタワ会議での発表抄録

<p>How does increased medical knowledge affect medical communication skills?</p> <p>Dr. Hirota Onishi, University of Tokyo          Dr. Hirono Ishikawa, Teikyo University          Dr. Oda Yasutomo, Saga University          Dr. Toshiro Shimura, Nippon Medical School          Dr. Naomi Sugimoto, Keio University          Dr. Takeshi Morimoto, Kyoto University          Dr. Rika Moriya, Kitasato University          Dr. Motofumi Yoshida, Kyushu University          Dr. Atsushi Watanabe, Nippon Medical School          Dr. Ryoko Aso, Nippon Medical School          Dr. Keiko Abe, Gifu University</p> <p>Objectives: The present study tests a hypothesis that increased medical knowledge in students could reversely affect their medical interview performance.</p> <p>Methods: Thirty-nine pre-clinical students in a Japanese medical school who had experienced 20 hours of lectures and an interview with a standardized patient participated in this randomized controlled study. After being given a 45-minute lecture on lumbago (the study group) or abdominal pain (the control group), they interviewed standardized patients. The interview performance was assessed: a) if the key question was asked, b) if the accurate diagnosis (i.e., lumbago) was made, and c) how the interview rated according to the Roter Interaction Analysis System (RIAS).</p> <p>Results: Neither study and control groups showed significant difference for the accurate diagnosis and asking the key question. The RIAS coding revealed that the study group made significantly fewer facilitating comments during the interview than the control group.</p> <p>Discussion: The results indicate that when the students are faced with situations where they can immediately apply the medical knowledge they have just acquired, they may become more focused on accurately diagnosing a case rather than following a rapport-building interview protocol. Consequently, they can hardly afford to employ patient-centered interviewing techniques. Medical students might have to consolidate such interviewing skills before they try to diagnose a case through the interview.</p>
--

2008年11月 Medical Teacher に論文投稿。2009年3月 reject の連絡。現在再投稿を検討中。

また、表1には2008年のオタワ会議にて発表した際の抄録を掲載した。

#### 研究テーマの選定

医療コミュニケーションを専門とする医師以外の委員がいたこと、研究代表者が臨床推論を専門にしてきたことから、これらの関連性に関する研究を実施しようという案が出た。その際、共用試験医学系 OSCE のトライアルにおいて、午前・午後の両方にまたがるスケジュールとなった大学があり、午後の学生は診断を知ったことによって、患者との良好な関係性構築に関する点数が低くなったというエピソードが紹介された。

これに基づき、「医療コミュニケーションスキルは、鑑別診断に関する医学的知識が一時的に増

えると認知プロセスが干渉合ってネガティブな影響を受ける」という仮説を立て、これを立証する研究を行うことで意見が一致した。

#### 研究デザイン

実施施設は単施設か多施設かに関する議論から始めたが、実施可能性を考慮して単施設から開始し、上手くいけば他施設での実施を考慮することとなった。また、できるだけ妥当性の高い研究デザインを選択したいとの考えから、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) を採択し、評価者がいずれの群の学生を評価しているかを知らないマスク化の手続きを同時に行った。ランダム化が成功したか否かは、年齢、4年制大学卒業の有無の2要因で確認した。

### 実施施設・対象

最初の研究実施施設として日本医科大学を選んだ。その理由は、1) 面接評価の実験経験がある、2) 学生、標準模擬患者 (Standardized Patients—SP) を集めやすい、3) SP養成を学内で行っており十分に標準化されている、4) 事務方や大学の協力体制がある、5) 医療面接教育が充実している (3回の医療面接授業と10回のSP参加型の実習) であった。なお、医療面接の授業や実習においては、患者との良好なコミュニケーションを行うための基本的技能と、診断情報の網羅的把握 (主訴に関する情報、既往歴、家族歴、生活歴、解釈モデル) の両方が履修済みであった。

対象学生は、同意取得が可能な年齢 (20歳以上) である、臨床医学の学習や医療面接実習を済ませている、OSCEへの準備をしている、といった理由から、医学部4年次生とした。実施時期は、面接評価の経験ができるという触れ込みになれば学生を集めやすいとの思惑から、共用試験医学系OSCEの前と計画された。募集する学生数は、過去のデータが無かったため、経験的に統計学的有意差が得やすいのではないかと考えられた最低30人、最高45人とした。

### SPの選定と面接シナリオの作成

疾患の特異性、症状の表現性の統一・標準化の観点から、SPは女性のみとし、4列同時進行、休憩や場所移動の必要性の観点から10名が評価の実施に関わった。研究代表者は、腰痛を訴えるSPという症例シナリオの素案を作成した。日本医科大学の面接教育担当者やSPとの打ち合わせで若干内容の手直しをし、SPの年齢を考慮して40-50歳用と50-70歳用の2種類のシナリオとして完成した。実施前に医療面接評価に関わるSPと共に、シナリオ読み合わせや予行演習を3回行った。

### 評価項目

以下の4項目の量的データを得た。

1. 医師からSPへの発話内容: Roter Interaction Analysis System (RIAS)<sup>3)</sup> によって発話数をカウント

2. 医師に対するSPからの態度評価: 4件法で4項目
3. 診断が合っているか: 面接直後に自記式質問表に記載
4. 診断の鍵となる質問『しじれがあるか?』をしたかどうか

### 統計学的解析

1にはt検定、2はalpha係数が一定以上あることを確認後一元的に数量化してt検定、3と4は $\chi^2$ 乗検定によって解析した。1の信頼性は、半数の学生のデータを独立した二人の評価者がコーディングし、級内相関係数を求めることで確認した。

### ランダム化実施に向けた調整

40名の4年次生が研究当日に参加することに同意した。学生の性別によってコミュニケーションスキルや、日常の学習成績・態度が異なる可能性があり、性別により層別化したランダム割付表を事前に作成した。学生が当日に来ない可能性もあったため、学生名は空欄にして、当日の受付順に割り付けることにした (図1)。

### 介入内容の作成・実施・同等性の確認

介入群には面接評価の主訴となる「腰痛」に関して、対照群には主訴と関連しない「腹痛」に関して、別々の講義者により、主な鑑別診断とそれらに特異的な情報収集の方法に関する講義を実施した。講義者による差を最小限にするため、使用するパワーポイントのページ数や構成 (導入、症例提示、鑑別疾患とその概略、面接時のポイント) を共通のものとし、前日に研究班内で内容を検討した。講義の際は、講義者の個性を抑えるよう配慮し、内容が正確に伝わるよう予演と摺り合わせを行った。授業内容の理解に両群間で偏りがないか、研究実施後にアンケートで確認した。

### データの記録と扱い方

コミュニケーションの要素を解析するため、全ての面接室にビデオカメラとICレコーダーを設置し、面接開始前に動作確認を行い、全ての医療

研究番号、講義・評価の場所（＝介入群か対照群か）は、いずれも乱数を用いて割り付けた。男女差が出ないように、予め層別化された。

男子 受付順	研究 番号	男子学生名前	群分け	女子 受付順	研究 番号	女子学生名前	群分け
1	1		介入群	1	3		介入群
2	2		対照群	2	4		対照群
3	6		対照群	3	5		介入群
4	7		介入群	4	8		対照群
5	9		介入群	5	11		介入群
6	10		対照群	6	12		対照群
.	.		.	.	.		.
.	.		.	.	.		.
.	.		.	.	.		.

時刻表	A 室		B 室	
	面接室 1	面接室 2	面接室 3	面接室 4
14：39-14：40	学生 1～4 入室			
14：40-14：50	1	3	2	4
14：50-14：51	診断に関する記載			
14：51-14：52	学生 5～8 入室			
14：52-15：02	5	7	6	8
15：02-15：03	診断に関する記載			
15：03-15：04	学生 9～12 入室			
15：04-15：14	9	11	10	12
15：14-15：15	診断に関する記載			
15：15-15：16	学生 13～16 入室			
15：16-15：26	13	15	14	16
15：26-15：27	診断に関する記載			
15：27-15：28	学生 17～20 入室			
15：28-15：38	17	19	18	20
15：38-15：39	診断に関する記載			
15：39-15：59	SP 他方の部屋に移動、休憩			
15：59-16：00	学生 21～24 入室			
16：00-16：10	21	23	22	24
16：10-16：11	診断に関する記載			
16：11-16：12	学生 25～28 入室			
16：12-16：22	25	27	26	28
以下同様				

図1 割り付け表とタイムテーブル

面接の録画・録音を行なった。

研究実施にあたっては、分析担当者に対象者の群分けが分からないよう細心の注意を払った。録音データは、他の研究助手に依頼して学生ごとに切り分けたファイルを作成し、介入群・対照群の割合が分からないようランダムにIDをふって、分析担当者に渡した。

#### 倫理委員会

本研究は、学生という脆弱集団 (vulnerable population) を対象としていることと研究内容の正当性を外部から審査してもらうために、倫理委員会に審査を依頼した。審査施設は、研究代表者所属施設 (東京大学医学部) および研究実施施設 (日本医科大学医学部) に加え、分担研究者でも審査が求められる施設 (慶應義塾大学看護医療学部) の3大学であった。

日本医科大学では、日本医科大学倫理委員会に2006年11月1日に申請された。11月8日倫理委員会から検討非該当な事例にあたり、教育委員会から検討すべき事項との結果通知があり、同年11月の教育委員会及び12月の教授会にて再審議の結果、承認された。

東京大学では、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会に2006年10月26日に初回申請がなされた。介入群・比較群の両方の医学生に対し、十分な教育的配慮、心理的影響、肖像権の保護の観点で差や問題がないか、参加への呼びかけやインフォームド・コンセントの手続きは適正か、といった観点から二度の差し戻しがあった後、2007年2月に承認された。

慶應義塾大学看護医療学部では、他機関の研究代表者のもとで行われる共同研究についても同学部の研究倫理審査委員会が審査を行うことになっている。この目的は、所属研究者の学外における研究活動の監視や制限ではなく、共同研究先に倫理審査機関が存在しない場合等に、当該委員会での審査を受ける機会を提供するものである。その結果、東京大学・日本医科大学での承認結果を受け、同委員会における審査は不要との通知であった。

#### 実施施設での直前検討

2007年2月17日実施に向け、直前の1月29日に第4回委員会を日本医科大学で行った。当日の参加人数、動線など施設の特徴を踏まえてシミュレーションした。受付、評価者、教育セッション講義担当者、タイムキーパー、面接時の学生誘導、SP誘導などの役割分担を明確化するためにタイムテーブルを作成した (図1)。分析担当者がどの学生がいずれの群かを知ることがないようにするには、役割は委員だけでは賅えず、日本医科大学教育推進室の協力を得た。

介入群と対照群の学生の動線が重ならないよう、それぞれの面接評価の場所を別々に配置した。また、面接終了者が面接未了者に接触しないよう、面接未了者は待合室で待機し、終了者は解散して待合室や面接実施エリアに入らないようにした。SPによる評価の差が出ないように、全てのSPは介入群、対照群の両方の学生に等しく対応すべく、中間時点で一方の群のSPを別の群のSPと入れ替えた。

#### 研究費

本研究を実施するに当たり必要な経費を支弁するために、財団法人ファイザーヘルスリサーチ振興財団に研究費申請を行い、採択されるに至った。この結果、本研究は十分な体制で実施できるようになった。本研究においては、録画・録音に必要な機器のうち新しく買い求めたものが約30万円であった。また、実施日の委員の交通費ならびに研究に参加したSPへの謝金が12~13万円、学生さんへの謝金が12万円、研究協力者の旅費や宿泊費等に15万円であった。

#### 考察

今回、我々は医学教育に関するモデル研究を実施し、現在成果を海外に論文投稿中である。研究デザインを重視するため、教育介入が主たる目的ではなく、認知心理学的実験になっている面がある。医療コミュニケーションや臨床推論に関する教育に対し、ある種の示唆を与える研究であると我々は認識しているが、医学教育現場に直接役立つのではないかという議論もあり得るだら