イギリス短期留学レポート

【2005年7月5日〜7月21日】
膠原病グループ｜奥 健志（おく けんじ）

St. Thomas' Hospital Lupus Unitについて

St. Thomas病院はロンドンの中心に位置する基幹病院で正式名をGuys&St. Thomas' Hospitalという。その名の通り、Guys'とSt. Thomas'の2つの病院が合併した総合病院である。同院のLupus Unitは1985年に設立され、正式名をLouise Coote Lupus Unitというが、これは1995年に31歳で死亡した患者Louise Coote氏を記念している。イギリスにはCambridge、Middlesexなどの基幹病院にもLupus Unitがあるが、当Unitは世界でも最大規模でかつ最も歴史のあるUnitであり、年々各分野での役割は高まっている。現在、約2,500人のSLE患者、約800人のAPS患者が当Unitに外来通院しているが、規模の拡大につれ、Unitの財政困難、医療関係者不足は深刻な問題となっている。その解決策の一環として、1991年に、チャリティー、Lupus財団の設立などを通して（後述）独自の財源を得るようになり、今日に至っている。また、外国人医療関係者を積極的に雇用することやpara-medicalにも積極的に治療参加させるなどして人材不足を補っている。これらについては後述する。

スケジュール

■月曜
8:30 放射線カンファレンス
9:00 外来
14:00 外来（含妊娠外来）、外来後回診、外来
■火曜
9:00 外来
14:00 外来
■水曜
9:00 リサーチカンファレンス（第1水曜腎病理カンファレンス）
9:30 外来
14:00 外来
17:00 講演（外部から講師招聘）
■木曜
9:00 外来
14:00 外来
■金曜
9:00 外来（含血管炎外来）
14:00 外来

外来

外来は毎日ある。膠原病全般に関する外来と、さらに専門化した外来に分かれており、専門外来は血管炎、妊娠、APS外来が毎週あり、腎外来、肺高血圧外来が月1回ある。
当Unit所属の外来担当医は8人で、そのうち2〜4人がその日の外来を担当する。そのうちDr. Hughesを含めた6人がConsultantで、残りの2人はFellowに相当する身分である。
外来患者数は担当医あたり平均して7〜8人で、診察時間は1人につきおよそ30〜45分程度である。患者の内訳は圧倒的にSLE、APSが多い。私の滞在中の集計ではSLEが70%（うちAPS合併20%程度）、PAPS10%、SSc、DM/PM、オーバーラップ症候群がそれぞれ数%程度、血管炎が10%程度であった。RAは基本的にはRheumatology科（Guysユ Hospital）が担当する。これら患者数及び罹患疾患の統計はなく正確な外来患者数はわからない。およそ3,000人程度の外来患者数であろう、とのことであった。
患者は通常3ヶ月〜1年おきに外来通院する。緊急時や急性増悪時にはこの限りではない。3ヶ月おきに来る患者は症状が比較的不安定な患者である。

カルテはやはり分厚かった…

診察は問診と身体所見をとることに時間をかける。診察前の当日採血や検査はせず、GP（家庭医）での採血か、数月前の当Unitでの採血を（必要ならば）参考にする程度であり、病態が悪化している患者は、外来治療可能なら採血の上、数日内の再診を予約し、次回外来で検査結果を確認するか、軽症ならGPにその後のフォローアップを任せる。問診と身体所見を極めて重視していることと、GPとの連絡を密にしているからである。
本邦では診療の電子化が進んでいるが、イギリスでの状況は本邦より少し遅れている程度だろうと思われる。コンピューターは検査結果、画像検査のレポートを読む時に使う程度である。カルテは手書き＋プリントアウトである。また、頻繁にGPや他科コンサルタントに手紙を書くのは本邦と同様だが、ディクテーションで専任のタイピストに書いてもらう為（慣れれば）PCに入力するより簡単そうである。逆にこちらの医師にはPC入力が苦手な人もいて、「カルテの電子化などとんでもない」とのことだった。

外来で一つ特筆すべきことは、外来担当医間のディスカッションの多さである。治療困難例や新患が来た場合に行われるが、診察中にUnitの医師全員かあるいは数人が集まり対応を相談する。そういったディスカッションが20人の外来患者のうち、7〜8人程度に行われる。つまり、Unitの患者に対して外来医が診療室に集まり、患者の面前で対応を協議するのである。また、外来終了後に各外来担当医が集まり、それぞれの担当患者についてコメントを述べsummerizeする。これは外来の度に行われている。こういったディスカッションは初級医の臨床能力を向上させることの有用なようで、当Unitは外国人の外来担当医も多いが、彼らも数ヶ月程度で外来診療に慣れるという。

カンファレンス

カンファレンスは放射線カンファレンス、病理カンファレンス、リサーチカンファレンス等がある。また、招聘講師による講演会がある。以下に簡単に内容を説明する。

■放射線カンファレンス
毎週月曜の8:30から30分程度放射線科医と当Unitの患者画像を診ながらディスカッションが行われる。本邦と同様にあらかじめ放射線科医より画像所見のレポートが提出されているが、レポートの不明な点を質問したり、所見についてのレクチャーがある

■病理カンファレンス
第1週の水曜日に病理医と共にスライドを見ながらカンファレンスが行われる。1ヶ月におよそ5〜10程度の腎生検が行われるが、それら殆ど全てに対して検討がされる。私が出席したカンファレンスでは5例が検討された。

■リサーチカンファレンス
毎週水曜日にリサーチカンファレンスがあり、丁度当科で行われているリサーチカンファレンスに類似するようだが15分程度の短いものである。私が滞在中はテロ、夏季休暇の為、2週とも中止であった。

Unitの若手Dr。
イギリス人はこのうち1人だけ。多国籍部隊である。

当Unitの様なLupus専門の施設は世界的にも珍しい。私は2つのテーマを持って研修にあたった。一つは診療面で本邦にない新しいアイディア、手法を学ぶこと、もう一つは「Lupus Unit」という特殊な施設の運営法について調べることである。
診療面での考察については低用量IVCY、MMFについて述べる。一方、Lupus　Unitの運営に関しては財政、man powerの面でいくつかの工夫があり、それらを紹介する。

Lupusの新しい治療 〜　ループス腎炎に対する低容量 IVCY、MMFについて

アメリカNIHのAustin, Steinberg, Boumpasらがシクロフォスファミド間欠的大量点滴療法（IVCY）によりステロイド単独に比べループス腎炎の予後が著明に改善することを示したのは1980年代である 1）2）3）。同治療法は現在、ループス腎炎の標準的治療法の一つとして世界中で汎用されている一方、当初よりその副作用が重視され、不応例も認めることから至適量、代替薬の模索がされてきた。
その一案として当Unitをはじめヨーロッパで行われている低用量IVCYと近年開発された免疫抑制剤であるmycophenolate mofetil（MMF）のループス腎炎への応用を紹介する。

低用量IVCY

IVCYは当初より早発性無月経、感染症、悪性腫瘍などの副作用出現や 4）、維持療法に関して確立した治療法がないことによる治療後の再燃も問題視されていた 5）。
一方、IVCYのNIHレジメンは、比較試験において長期・大量投与でループス腎炎の再発が少ないと報告された為、現在の投与量となったが、ループス腎炎の予後不良群は圧倒的にヒスパニック及び黒人であり 6）7）、白人及びアジア系は比較的予後良好である。予後不良群が少ないヨーロッパではNIHレジメンは相対的に大量投与である可能性があった。(因みにアメリカ国勢調査局によると2001年のアメリカ全土のヒスパニック人口は13.2%、黒人は12.7%で同年のイギリスの（白人以外の）minority populationは9%である。)　これらのことから、CPAの投与量が相対的に高いのではないかとの議論が出現し、当Unitが中心となって低用量IVCYが臨床応用され始めた。そして、瀰漫性増殖性ループス腎炎（diffuse proliferative lupus nephritis: 以下DPLN）に対する高用量IVCYとのrandomized-controlled study（Euro-Lupus Nephritis Trial；次項参照）で、予後、副作用抑制について高用量IVCY投与群以上の結果を得た 7）8）為、一定の評価を得るに至っている。

臨床Study

ベルギーのグループが中心になったmulticenter prospective study(the Euro-Lupus Nephritis Trial；以下ELNT)は、高用量IVCY（8コース、6回1ヶ月おき+2回3ヶ月おき）と低用量IVCY（500mg、6コース2週おき）を90人のlupus nephritis(proliferative lupus nephritis)患者にランダムに割付した。41ヶ月間のフォローアップの結果、treatment failure,remission,C3,24-hour urinary protein, and the disease activityは両グループで有意差がなく、腎寛解率は低用量で71%に対して高容量で54%であった（統計学的有意差なし）。副作用については統計的有意差を認めなかったものの、感染症の頻度は高用量群で2倍であり、早発性無月経は高用量群の１症例のみであった。但し、IVCY不応の為シクロフォスファミド内服している症例であり、評価の対象とするのは難しい。この報告から41ヶ月までの治療効果、副作用について統計学的有意差は認めなかったものの、低用量IVCY群は高用量IVCY群以上の治療成績であった 8）。また、73ヶ月後のフォローアップでもこの傾向は変わらなかった 9）。具体的なレジメンは以下の通りである。

投薬法

低用量IVCYは2週おき（biweekly）に投与される。通常3〜6回程度施行される。初回投与は入院で行われることが多いが、2回目以降は外来で行われる。

1. 投与30分前 ドンペリドン20mgPO（その後、嘔気あれば1錠追加可）
2. 生食100ml＋シクロフォスファミド500mg DIV（20分かけて）

寛解導入不良例

低容量IVCYの有効性は重症膠原病全般に対して41ヶ月後の寛解率およそ71%とされている 8）が、病態改善が乏しい症例に対してCPA増量やIVCYの追加投与は行わない。MMFなどの後療法を開始（この場合比較的遅効性であるAZAは後療法に適さない）することによって対処する。これは低容量IVCYにおける一般的な治療法であるが、これで改善を認めなかった症例は少なくともここ数年はいない、とのことであった。ちなみに、当Unit腎外来の新患はおよそ10〜15人／月程度で、そのうち、比較的症状が強く腎生検を施行されるものが5〜6人／月程度である。

経口シクロフォスファミド

大規模Studyで低用量IVCYの治療効果がNIHレジメンのIVCYに匹敵することを受けてヨーロッパでは徐々に低用量レジメンが主流となってきている。一方、香港大学のChanはループス腎炎68症例（そのうち66例がdiffuse proliferative lupus nephritis）に経口シクロフォスファミド（2.5mg/kg/day x 6month）を用い観察期間91.7±36.7ヶ月で82.4%の完全寛解率と39.1%の再燃を認めた。また、死亡例や腎不全例は認めなかった 11）。これは従来のIVCYを含むレジメンに比べ予後良好の印象である。勿論、人種、維持療法の違い等あり、単純な比較は出来ないが、香港は本邦と人種的に類似する為、この結果は本邦医療機関にとって参考になる。更なるデータの蓄積が望まれる。

■参考文献

1）Austin HA et al,N.Eng J Med 314;614,1986
2）Steinberg AD et al, Arthritis Rheum 34; 945, 1991
3）Boumpas DT et al, Lancet 340; 741,1992
4）Mok CC et al, Arthritis Rheum 41;831,1998
5）Pablos JL et al, Scand J Rheumat 23;142,1994
6）Appel GB et al, Am J Kidney Dis 30;872,1997
7）Barr RG et al, Nephrol Dialysis transplant 18;2039,2003
8）Houssiau FA et al, Arthritis Rheum 46;2121,2002
9）Houssiau FA et al, Arthritis Rheum 50;3934,2004
10）Mok CC et al, Am J Kidney Dis 40; 447,2002
11）Chan TM et al, J Am Soc Nephrol 16;1076,2005
12）Chan TM et al, Lupus 14;265,2005

St.Thomasの前庭からビッグベンを臨む

Mycophenolate mofetil（MMF）

ループス腎炎のうちproliferative nephritisであるWHO classIVはIVCY不応例が5〜15%あり治療後5年腎生存率70%前後と予後不良であった 1）2）。その為、エンドキサン以外の免疫抑制薬の併用が試みられ、いくつかの動物実験の成功を経て1990年代後半から欧米でmycophenolate mofetil (MMF)の使用が始まった。

MMFは米国食品医薬品局（FDA）が1995年に臓器移植後の免疫抑制剤としての使用を認可して以来，同分野のkey drugとなった代謝拮抗型の内服薬である。本邦では1999年以来移植後拒絶反応に対する免疫抑制剤として使用認可されている。

薬理作用 はプリン代謝経路の酵素inosine monophosphate dehydrogenase（IMPDH）阻害によりDNA合成を抑制する。ヒト IMPDH はI型とII型のアイソザイムに分かれるが、本剤は活性化リンパ球に有意に発現されるII型をI型に比べ約5倍阻害する為、活性化リンパ球増殖の抑制に有利である。 リンパ球のプリン代謝は、大部分がde novo系に依存するが、他の細胞はサルベージ経路にてプリン代謝を代償できる為、増殖可能であり、比較的副作用の頻度、程度共に低い薬剤となっている。また、T細胞増殖抑制のみでなく、B細胞増殖抑制作用もあり、臓器移植後急性期の拒絶反応のみでなく、遅発性の難治性拒絶反応も抑制し、これらの特徴的な性格から汎用されている。

膠原病への投与

MMFによるループス腎炎（DPLN）に対する治療成績はDooleyらが1999年に報告している3）。これは少数（2施設12症例）の使用経験でしかなく、エビデンスとしての価値は低いが、同薬が毒性が少なく有効である事を示した点に意義がある。2000年にChanが香港からの報告としてエンドキサン（内服）＋AZA治療群とMMF治療群を比較し、12ヶ月間という短期間ではあるが、MMFが同等に有効であったと報告した 4）。本研究は症例の人種構成が欧米と大きく異なることやシクロフォスファミドを内服投与している点（IVCYではなく）などから他のStudyとの比較検討が困難だが、逆にわが国のMMF導入を検討する際、人種の面から参考となる。

2004年にはフロリダから多施設open labeled randomized studyが報告された。患者をそれぞれIVCY、AZA、MMFを主治療薬とする群に分け生存率、再発率などを検証したところ、AZA、MMF間では統計学的有意差は認めないものの、MMFがやや優れており、IVCYは両群より有意に劣っていた5）。尚、現在、欧州にてIVCY＋MMF、IVCY＋AZAの大規模比較試験が進行中である。

また、近年、MMFのDLPNへの治療効果が良好なことを受けて、他のSLEの病態、他の自己免疫疾患への応用が始まっており、当Unitにおいては特に血管炎への使用例が増えている。また、膜性腎症へのMMFの治療効果を受けてループス腎炎WHO分類V形への臨床応用も始まっており 6) 7) 良好な結果を収めている。当Unitでも近いうちに臨床試験を開始する予定でいる。

当UnitでのMMFの投与法はIVCY併用時は前述（低用量IVCYの項にて）の通りである。また、維持療法にてAZAへの反応が不良であった場合にも開始される。MMFにて病態改善が思わしくなかった場合は主にMTXあるいはIVCYが未施行ならばIVCYの投与が考慮される。皮膚粘膜病変の強い症例にはMMFは効果的でないことが多く 8)、抗マラリア薬（＋PSL）が選択される。

副作用

副作用は比較的低頻度でかつ軽症である。胃腸障害を惹起することがあるが、これに関しては腸溶性のMMFが臨床応用され、近いうちに市販される予定である。重度の腎障害には使用経験がないがGFR＜25ml/分/1.73m2の場合は半量投与とする。また、妊婦に対しては動物実験で催奇形性が確認された為投与禁忌である。また、貧血、早発性無月経が報告されているが頻度は少ない。

■参考文献

1) Chan TM et al, Nephron 71:321-327, 1995
2) Mok CC et al, Arthritis Rheum 46:1003-1013, 2002
3) Dooley et al, Am Soc Nephrol 10;833,1999
4) Chan TM et al, N Eng J Med 343;1156,2000
5) Contreras G et al, N Eng J Med 350; 971,2004
6) Cettran DC, Semin Nephrol 23;272,1003
7) Spetie Dn et al, Kidney Int 66;2411,2004
8) Pisoni CN et al, Clin Exp Rheumatol 23;393,2005

当Unitの症例

以下は私が滞在中に見た低用量IVCY、MMF治療例である。（但し、テロによる緊急退院の為、レジメンが一部変更になっている）

■症例

24歳男性アジア系　ループス腸炎、ループス腎炎、APS、AIHA 4年前発症のSLE。初発症状は腸炎で、腹膜刺激症状が強く、試験開腹を考慮されたが、精査の結果、ループス腸炎と診断された。AIHAも認めた。ほぼ同時期に、ネフローゼ症候群続発し、生検の結果、ループス腎炎III+Vであった。低容量IVCY6コース＋ステロイドパルス3コースで寛解し、その後ステロイドフリー、AZA少量+アスピリンのみで維持治療をしていた。今回、1週前から上気道感染に続発し、手指、眼瞼浮腫を自覚。体重も1週間で3kg増えた。著名な臍周囲痛、水様下痢を来院日朝から認め、来院。来院時、著名な腹痛のため歩行不能であった。軽度の嘔気あり、発熱なし、食中毒を疑わせる病歴なし、渡航歴なし。皮膚症状なし、粘膜潰瘍なし。腹部診察上、反跳痛認め、CT結果、著名な腸管浮腫像を認めた。腹水認めなかった。大腸ガス貯留像を認めたが、他に異常ガス像認めなかった。著名な低補体血症、低アルブミン血症（Alb1.3g/dl）認めた。同日入院し、絶食の上、抗生剤、PSL（20mg/day）、低用量IVCY点滴を開始した。数日間の入院を予定していたが、翌日ロンドンテロの為退院。退院時、症状は軽減しており、緊急退院であったため、PSL20mgの他に（通常IVCY開始と同時には併用しない）MMF150mgPO開始となった。尿蛋白改善までワーファリン併用することとなった。2日後、1週間後のフォローアップ外来で症状は消失し、尿蛋白はほぼ正常化していた。その後、低用量IVCYを計6回施行する予定である。また、6ヶ月程度でステロイドフリーとしてMMF+AZA+アスピリンにて寛解維持する予定。

病院食堂のフィッシュ&チップス
結構おいしかった…

ステロイドは少量投与で

ステロイド投与量

前2項で低容量IVCYとMMFについて触れたが、当Unitの治療でもう一つ特徴的なのは、ステロイドの投与量が少ない点である。本邦で重症患者に比較的高頻度に使用される60mg/day、50mg/dayといった高容量ステロイドが投与されることは殆どない（ここ数年SLE患者に50mg/day以上投与したことはないとのことだった）。ステロイド投与量の減量化は1980年前後から始められているとのことである。また、治療中のステロイド減量のスピードも速く、30mg/日で開始し1ヵ月後には7.5mg/日に減量されている、といったことはよく見かける。
少量ステロイドのみで病勢コントロールをしているわけではなく、免疫抑制剤の併用が必要となる。その選択肢が本邦より多いのもステロイドの減量を容易にしている一因であるだろうか。

免疫抑制剤の併用

例えば、SLEに使用される免疫抑制剤を羅列すると抗マラリア薬、AZA、MTX、MMF、（CyA）などである。

抗マラリア薬は、後述するが、免疫調整薬といった位置づけでほぼ全例に併用あるいは軽症例にはmain drugとして使われる。AZA、MMFは前述したが、SLEの免疫抑制剤のまさにmain drugである。維持療法に関しては本邦におけるステロイドと同様の位置付けである。MTXはAZA、MMFで効果の乏しい例に使用されることが多い。抗CD20抗体も数例に使われている。難治例や再燃例に対してステロイドパルス療法が考慮されることがあっても高用量のステロイド投与がされることはない。

いずれにせよ、ステロイドは比較的早く減量して、抗マラリア薬や免疫抑制剤を中心とした維持療法を行う、というのが当Unitの基本的な治療法であり、その根本にあるのは、ステロイドは相対的に副作用が強く、急性期はともかく維持療法の主役とはなり得ない、という考え方であろう。担当医に聞くと、「当Unitでは5mg以下までの減量を目標にする。理由は5mg以上ではステロイド副作用（感染症、骨粗鬆症、高齢者DMなど）の頻度が高い印象があるから。Evidenceはない」とのことだった。

少量投与の効果

確かに、当Unitの患者には感染症、骨粗鬆症、DM、高血圧の合併が明らかに少ない印象であるし（2週間の滞在中診察した外来患者のうちDM合併例は2/70）、若年女性にとって特に問題となるmoon faceやbuffalo humpは1例も見なかった。

　では、治療効果が低いかといわれると、はっきりそうと言えない、というよりむしろ同等程度の治療成績はある印象を持つ。痙攣を伴うNPSLEやループス腎炎IV型の患者が寛解し症状、臓器機能共に全く後遺症を残さず日常生活を送っている、という状況を何度も目の当たりにした。

　再発はどうだろうか？残念ながらステロイドの投与量の多寡で治療後の膠原病の再発の頻度を論じた文献を探すことが出来なかったが、IVCYに関しては統計学的有意差はないものの低用量IVCYにおける再発率は高容量（かつ長期間）IVCY以下、との結果がでている。その理由についての考察だが、例えば免疫抑制が長期に渡ることにより感染症を併発し相対的なステロイド欠乏状態となりそれが契機となり再発する、という可能性はないのだろうか？あるいは、特にステロイドに関しては高血圧、高脂血症などを併発することにより動脈硬化、血管損傷を来たす。これが、臓器損傷につながる可能性はどうだろうか？何はともあれ、ステロイド多寡での治療成績の比較ができればいいのだがなかなか難しい。

同僚と何度か行ったパブ

早期治療開始がポイント

New criteria of lupus

1) Teenage growing pains
2) Teenage migraine
3) Teenage prolonged "glandular fever"
4) Severe reactions to insect bites
5) Recurrent miscarriages
6) SEPTRIN(or sulphonamide) allergy
7) Agoraphobia
8) Finger flexor tenosynovitis
9) Premenstural exacerbations prominent
10) Family history of autoimmune disease
11) Dry shirmerｌs test
12) Borderline low C4
13) Raised ESR with normal CRP
14) Lymphopenia

この見慣れない14項目のcriteriaはSt Thomasｌ lupus criteriaである。ACRのSLE criteria classification（以下ACR criteria）に対して、より積極的、より早期にSLE（？）を治療することを目的に作成されたものである。といっても、明らかなevidenceはなく、各項目の発現頻度も不明な為、診断基準としての評価は出来ない。

診断において補助的に遣うのだが、これらが数項目陽性の患者に対しては（何項目というはっきりした目安はない）ACR　criteriaが2〜3個の場合でも「SLE様疾患」として積極的に治療を開始する。

早期診断の必要性

SLE発症は女性ホルモンの影響が一因とされ、20歳〜30歳前後が好発年齢である。しかし、それ以前に素因があり、より若年者に特徴的な症状、所見の発現がある、と当Unitでは考えている。それらはACR　criteriaで述べられる各項目の場合もあるのだが、それ以外の症状、所見もある。大抵は不定愁訴、軽度のデータ異常と片付けられてきた一群の症状、所見の中に経過観察していると高率にループス発症に関連すると思われるものがあった。それらをまとめたのが上記のcriteriaなのである。しかし、前述のように発現頻度も検索されていない、というのは残念である。

アルバート記念音楽ホール
夏季は毎日コンサートがある

早期に治療開始する目的は第1に患者の症状を速やかに取り除く点が挙げられるが、それ以外にも症状の重症化を防ぐことで潜在的な重症例を減らしている可能性はある。しかし、Evidenceはない。次項で述べるように「片頭痛」とSLE（またはAPS）の関連については臨床Studyをデザインするようである（具体的な計画はまだ）。　SLEの前駆症状の検索、そしてそれらの頻度や診断上の重要性を評価し最適な治療のタイミングを設定し、ひいては分類基準の再評価につなげる・・・と考えると大変重要な分野である気がするのだが。

追記　臨床Studyのアイディア

当Unitでは外来診察時のディスカッション、診察後のディスカッション、各ミーティングなど、ディスカッションの機会が多い。その場で様々な臨床的アイディアが出されることも多い。以下にそういった場で論議された内容を追記する。

片頭痛とAPS

APSの患者に難治性の片頭痛が多いことと、それらがワーファリンの投与やINR（の上昇）とともに改善している印象を各Consultantが持っており、Clinical　Studyを考えている。試しに、私の滞在中に外来のAPS患者に聞いてみると9/21が難治性の頭痛を治療前に認めており、ワーファリン投与後全例が改善していた。
また、INR値の上下と共に頭痛が改善、増悪する為、多くのAPS患者が症状によってINRの上昇、低下を予測することができて実際にそれを確認しているとのことだった（当Unitでは簡易INR測定器を購入することを勧めている）。つまり、“頭痛がひどくなってきたのでINRをチェックしたらやっぱり3.0→1.5と下がっていた”といったことである。驚くべきことに不定愁訴といわれるような体熱感や倦怠感もワーファリゼーションと共に著名に改善していることが多い。

ワーファリゼーションとアスピリン

ワーファリゼーションが安定しない患者に対して、アスピリンを通常量併用することによって著名にINRが安定するという印象を持っている。機序は不明だが、ビタミンKの不活化に関わる作用があるのだろうか？当Unitではアスピリン追加投与によって微小血栓が改善する為、INRが安定する、と考えている。

C1qと腎障害

ループス腎炎の病勢と抗C1q抗体の抗体価が相関する、との報告が90年代半ばから相次いでおり、病勢とも相関するため 1) 2) 3)、ループス腎炎、特にPrroliferative　Nephritisのマーカーとして実用化したい、と考えている。問題は実用的な廉価な検査法がないことであるが、当Unitで、あるいは他の施設で開発し実用化につなげたい、と考えている。

参考文献

1) Coremans IE et al, Am J Kid Dis, 26(4), 595;1995
2) Marto N et al, Ann Rheum Dis, 64(3),448
3) Sinico RA et al, Ann N Y Acad Sci, 1050,193,2005

Para-MedicalはUnitの大切な構成員

当Unitでは3000人の患者を限られた人的、経済的資源で診療していく為にいろいろな工夫がある。そのうち2つを以下に紹介する。1つはPara-Medical、主に看護婦、を診療に積極的に参加させることであり、もう1つはチャリティーなどによる運営資金の獲得である。チャリティーの専属担当は1人で他にも事務のうち2人が補助する。

患者教育はNurseの仕事？

外来で医師が患者に「ループス再燃の徴候はありますか？」「ステロイドの副作用症状はどう？」といった専門的な質問をすることが多い。また、患者も「MMFを他の免疫抑制剤に変えてステロイドを短期間増量したほうがいいのではないでしょうか？」といった込入った質問をしたりする。日本でも確かに自分の病気のことについてよく知っている患者はいるし、治療方針に注文をつけてくる人もいるが次元が違う。
この差を生み出している要因を一言で説明することは難しい。両国の国民性の違い、医療を取り巻く状況の違い、医療制度の違い、色々なことが考えられるが、その一つに当Unitの患者教育が極めて充実していることが挙げられる。教育の主役となるのは実は医師ではなく、Nurseである。

Nurse Led Clinic

特に当UnitのNurseはNurseLedClinicという「専門外来」を持っており患者の教育、時には治療内容の変更も担当医の了解の下行う。IVCYは基本的には全例Nurse　Led　Clinicで行われる。また、長期寛解状態の患者や発症したばかり、また、新たな症状発現した患者、新しい薬を使い始めた患者は同Clinic受診することが多い。他にGPからの採血データをもとに数カ月おきに薬物血中濃度、肝腎機能などをチェックするdrug monitoring clic などもある。「外来」の内容は医師の外来と同様で、症状を聴取し、データをチェックしGPとの情報のやりとりをする、といったことである。ただ、それぞれにマニュアルがあり、例えば症状についてはどのような項目をどういう風に聴取するか、あるいは検査項目は何に注目し、どの様な値の場合はDrに報告し指示を仰ぐか、またどの様な値の場合は経過観察とするか、といった点について詳細に決められている。

パンフレット、ホームページ

実に様々なパンフレットを作成し、外来待合室に置いたり機会がある度に配っている。各疾患別に症状、病態生理、治療法、予後などについて述べている。例えば、Lupusについて述べたものはA5判で24ページ、8章にわたり、症状、妊娠、若年・男性発症例、検査、治療、治療薬、研究、予後について極めて詳細に書かれている。また、Lupus財団、当Unitは各々ホームページを持っており、そこにもパンフレットと同様の情報と財団、Unitに関する詳細な活動報告が載せられている。また、StThomasのOfficialな機関ではないが、DrHughes・当Unitが中心となり、Patient Understanding and SupportというHPを運営している。これはその名の通りSLEの病態について理解を深めようとする患者に対して適切な情報媒体を使って（HP、本、論文、メール、映像）教育する、という目的にHPである。また、LupusUKもHPで情報の発信を積極的に行っている。それに比べ本邦にはこういった患者の情報源となりうる適当な媒体が少ないのではないか。一般的な話だが、昨年、私の外来患者にどういった媒体から医療情報を得ることが多いか尋ねたことがあった。その結果、高齢者層ではテレビ番組の他、口コミ、外来受診時に医師から、が多く、若年～中年層ではそこにインターネットが加わるのだが、良質のHPが少なく大抵他の患者の闘病体験記といったものや患者が中心となって作っている友の会のようなサークルのHPで情報を得ることが多い、と聞いたことがある。

外来掲示板
スカイダイビングのツアーも
紹介されている

St. Thomas lupus trust（http://www.lupus.org.uk）
Lupus UK（http://www.lupusuk.com）
LUpus Patient Understanding and Support（LUPUS）（http://www.lupus-support.org.uk/）

チャリティー

Unit運営が（経済的な）危機的状況に陥った1991年来、チャリティーを行っている。現在、研究費の一部、医師2人の給料、PhD1人分の給料がチャリティーによって支払われている。具体的には_30万（6,000万円）程度である。NHS（健康保険）からは医師2人分の給料が支払われ、Lupus財団からさらに同額程度が支払われるようである。具体的な数字を見せてもらおうと思ったが、担当をたらいまわしにされた挙げ句、去年の数字は今どこかに行ってしまった、との事であった。定期的にLupus TrustでNews letterを作成しているがそこには様々なチャリティーの方法について記載されている。それらはコンサート、ゴルフ、チョコレートパーティー（?）、スカイダイビング（!）など催し物への参加、クリスマスカード、Tシャツ、キーホルダー、ブレスレッドの販売などである。私もブレスレッドの購入など小額ではあるがチャリティーをしてきた。

ナイチンゲール像
St.Thomas病院の婦長であった

感想　～滞在を振り返って

わずか2週間あまりだったが、様々なことがあり、医師としても社会人としても得ることの多い滞在だった。
渡英してすぐにテロがあったが、事件当日の一般民衆の対応は冷静だった。元々テロや事件の多い国なので「そろそろテロがあると思っていた」というのが一般的な感想だった。病院も速やかに対応し、事件が発覚すると全ての外来を閉鎖し、入院患者のうち歩行が何とか可能な患者は全て退院させた。その体勢が完全に整うまでの時間は事件発覚から数時間程度。私個人は、その後、数時間かけて10kmほど離れたホテルに歩いて帰るのが大変だった。テロの社会生活への影響は翌日から殆どなく、外来、診療も正常スケジュールで行われた。
　しかし、後日実行犯がイギリス国籍を持つイスラム教徒であることが分かると、社会全体に動揺が広がった。9.11以来、イスラム教徒による西洋諸国でのテロで、自国民が実行犯になったことはなかった。これは、テロ防止の観点から極めて大きな問題と思われる。それと関連し、イスラム教徒を理解しイギリス社会にどう組み込んでいくか、ということに対して大きな論議がまき起こり連日報道されていた。イスラム社会がロンドンの最貧民層にいるのは他との相互理解が決定的に不足しているからだ、というのがイスラム側の主張だった。イギリス国家のイスラムへの無理解がある。それが一因にあり今回の暴挙に至ったという。ロンドンのイスラム社会は激しくテロを非難しながら同時にこれを機にイスラムの社会的地位向上を狙おうという戦略も見え隠れするように見え、日本人だったら小さくなって謝り続けるだけだなあ、と妙に感心してしまった。実際、イスラム教徒のような極端な宗教中心主義の社会は少なくとも日本や西欧社会では理解されにくい。イスラム諸国の「国家」とはイスラム教に基づいた生活を送る為の枠組みでしかない、と言われる。イスラムのような厳格な宗教では一般的な国家の中で社会生活を送るには極めて不便なことが多く、また、時に「社会（国家）をとるか宗教をとるか」という状況も生まれる。イスラムは躊躇なく宗教をとるだろう。西洋社会に組み込むのは極めて困難で、イスラム側からの歩み寄りも不可欠と思われる。

医師として貴重な経験となったのは違う環境に身をおけたことであった。環境とは文字通りの働くハードとしての環境、考え方の環境のことである。違う環境を見ることで、膠原病治療で一般的な部分、今Contravercialな部分、今後の課題などを考えるきっかけになった。

St. Thomasはその設立当初から新しい疾患・治療概念を提示し続けている施設だが、それは外来患者数千人という豊富な臨床経験が土台にあるからだ、という印象を持った。そして、毎日の臨床で得たアイディアを他の医師と意見交換して発展させていく。その場は外来中や終了後の頻繁なディスカッションや毎週あるリサーチカンファレンスである。また、積極的に他科とカンファレンスをしたり（放射線カンファレンスなど）、特殊外来で他科Consultantの協力を得るなどして他科専門家の意見を得るようにしている。

こういったアイディアに対してきちんとしたデザインでStudyを組めば更に大きな業績を得られると思う。疾患概念や治療に関してUniqueなアイディアを数多く持っているのにも関わらず、エビデンスの構築が出来ずそれらのアイディアが単なる「印象」で終わっている場合が多い。その「印象」をEvidence不在のまま治療に結び付けて結果をだしているのだからこれはすごいことではあると思うが。
Studyの厳密なデザインは失礼ながら余り得意でないように見えた。「統計処理が苦手なんだよね」とはUnitの中核的な存在の医師の談である。米国、そしてご当地英国でも最近はある程度以上の規模の施設では統計、疫学の専門家である「Epidemiologist」が臨床Studyをデザインする。当Unitにはいない。今回、ロンドン大学衛生医学大学院でEpidemiologyを学んでいる北大74期Drに話を聞くことが出来た。New YorkのBeth Israel Medical Centerで4年間内科医として勤務していた彼によると米国ではEpidemiologistはおよそ1年間の修士コース終了後、すぐに各病院で院内感染、疫学調査、臨床Studyの専門家、責任者として仕事をするのが通常だそうである。
残念ながら日本からこういったMPH（master of public health）コースへの留学は一般にはあまり普及していない。日本は色々な社会事情から臨床Studyがやりにくい国であるためあまり需要もないのかもしれないが。St. ThomasでもEpidemiologistは「是非ほしいが、金がない」とのことだった。本当だろうか？

渡英して知った臨床上の概念で最も興味深かったのは「ステロイドの治療薬としての評価が低い」、ということだった。ステロイドはその副作用から急性期に出来る限り少量使う薬である、という考えから免疫抑制剤の併用や様々な治療の工夫が生まれた。それはIVCYに関しても同様で、できるだけ少量投与にしたい、という考えから新しいレジメンが作られた。確かに患者にはDM、高脂血症、高血圧などが少ない、あるいはコントロールが良好という印象を持った。動脈硬化を惹起するこれらの合併症が少ない、ことはQOL、予後の改善につながるし、SLE、APS、血管炎、とそれぞれ直接的に血管障害を伴う疾患においては疾患の予後にも関わるかもしれない。あくまで少量ステロイド投与で従来通りの治療効果が得られれば、の話だが、ここでも勿論Evidenceは全くない。
もう一つは積極的な「ループスの診断」である。早期治療がその後の予後改善に作用している可能性がある、との考えは以前からある。それをいわば、発展させてSLEのWHO分類基準上は確定診断できない症例を積極的に診断し、治療を開始してしまおう、という考えである。“SLE様”の症例や不定愁訴の様な症状で治療開始を躊躇する症例も、早期治療するのである。もともとSLEは極めてheterogeneousな疾患であり、今に至っても有効な診断基準は作成されていない。St. ThomasのCriteriaとはSLEの疾患概念を広げ積極的な早期治療をしていく、という意味であろう。

最後になるが大変貴重な機会を与えてくださり、またテロの際にはご心配をおかけした北大第2内科小池隆夫教授、渥美達也先生、清水力先生、膠原病Grの諸先生方、定期的に連絡を取らせていただいた医局秘書の方々、StThomas Lupus UnitのDr. Graham Hughes, Dr Khamashita, Dr David D'Cruizをはじめ諸先生方に厚く感謝の念を述べる。