

〔書評+〕 ハリソン内科学とセシル内科学を読んでもたら

関根 郁夫

(2016年3月30日受付)

筑波大学医学系図書館の学生指定図書は充実している。分野別に英文の教科書が並んでいるが、ハリソンとセシルも最新版が2セットずつ目立つところに揃えてある。

「病態生理に詳しいハリソン、疾患の記載が完璧なセシル」。たしか、そんなキャッチフレーズだったと思う。それだったら両方買って読み比べしてみようと思い立ったのは医学部5年生の時だった。別に系統的に読んだわけではないが、面白そうなところだけばらばら目を通してインデックスを張っていくと、卒業までには何となくこれらの教科書を読んだような気になった。セシルにあった皮膚症状の総説は僅か7~8頁であったが、そのまとめ方といいきれいなイラストといい、内科医にとって極めて有用であったと記憶している。

卒後4年目に国立がんセンター東病院のレジデントになって、これら内科一般の教科書は全く読まなくなった。専門家としての修練が始まれば、現実の臨床的問題に自分で解答を見つけなければならぬ。そのような要求に応えるには記載の絶対量が足りないのである。総説を読むことは以前より多くなったが、その中で記述に疑問があれば引用されている原著論文を読みたくなる。しかしハリソンやセシルには引用文献が無いため孫引きが出来ず、思考がそこで止まってしまう。その頃、私が代わりに愛読したのはビンセント・デビタのCancer: Principles & Practice of Oncologyであった。ハリソンと同じ厚さであるが腫瘍学に限定された教科書なので中身は相当に濃く引用文献も充実している。いつしか他人が作ったエビデンスに

飽きたらず自分で臨床試験を計画するようになると、あるテーマについて臨床試験をまとめた一覧表があり根拠に基づく討論がされている教科書でないと読む価値がないと考えるようになった。

学会の専門医向けの教科書を書いたり編集したりする立場になると、このことは切実な問題となった。引用すべき論文は日々増えていくのに、出版社から指定される引用文献数はごく限られているか、中には全く載せられないものもある。大部だと持ち運びが不便だとかコストがかかりすぎるなどと言われるが、そんなことは本質的なことではない。一つ一つの記述に引用文献が付いていなければそれが正しいかどうかを確認することができない。すなわち、その記述が100%正しいものとしてそのまま鵜呑みする以外にやりようがなく、これは中身に疑問を抱かずにただ丸暗記しなさい、ということだ。確かにハリソンやセシルには引用文献は付いていないが、それはこれらの教科書が医学生・研修医向けであるからで、詰まるところ、本学会が専門医に要求するのは医学生・研修医と同レベルの思考でいいということですね?教科書の編集会議で吠えてみても同調してくれる委員はほとんどいなかった。

21世紀も15年が過ぎて、臨床腫瘍学は新しいがん薬物療法-免疫チェックポイント阻害剤-に湧いている。論点の一つは今までに経験したことのない免疫関連有害事象である。免疫チェックポイント阻害剤は、がん免疫を抑制している分子を遮断し抑制を解除することでがんに対する免疫応答を惹起させるが、この免疫抑制の解除が抗原非特異的に起こるために様々な臓器に障害が発現す

筑波大学医学医療系臨床腫瘍学

Ikuo Sekine. Reading Harrison's Principles of Internal Medicine and Cecil Textbook of Medicine. Department of Medical Oncology Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki 305-8575. Phone: 029-853-3014. Fax: 029-853-6387. E-mail: isekine@md.tsukuba.ac.jp

Received March 30, 2016.

る。従って、この種の薬剤を使う医師は、糖質コルチコイド、免疫抑制剤に加えて抗炎症生物学的製剤の使い方にも精通する必要がある。そう思って手始めに免疫抑制剤の総説を探してみたが、例えば「膠原病における免疫抑制剤」のような分野を限定した総説は2-3本見つかったが、包括的に免疫抑制剤について論じた総説や教科書は見当たらなかった。従って、これらの薬剤の全体像を把握したければ、その適応疾患を一つ一つ勉強する他ないであろう。

自分が専門としていない疾患を勉強するには、まず全体像を掴むのがセオリーである。そこで四半世紀ぶりにハリソンとセシルを読んでみた。免疫抑制剤の歴史は腎移植の進歩と歩みを共にしているのだから、まず腎移植の章を眺めてみると、移植片の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)の抗原提示細胞による提示と免疫応答について、ドナーの抗原提示細胞による直接経路と移植を受けた側の抗原提示細胞による間接経路のきれいなイラストと、免疫抑制剤をまとめた表、さらに低危険群と高危険群に分けて免疫抑制剤の使い方を示すアルゴリズムがあった[1]。ついでにブレナー&レクターのThe Kidney 10版を読んでみると、移植片に浸潤している白血球のほとんどは、T細胞も含めて、抗原非特異的な炎症反応の結果である

と書いてあった[2]。炎症性腸疾患の発症には遺伝的素因、免疫異常、環境抗原の3つが関与する。現在の仮説は自然免疫系が腸内細菌叢の抗原を排除出来ないために獲得免疫系の過剰反応を来し、腸管上皮の損傷と慢性炎症を惹起するというものである。従って、内科治療の目的は炎症を減らすことで、病型や重症度に応じて抗生物質、5-メチルサリチル酸、ステロイド、免疫抑制剤、抗サイトカイン生物学的製剤などが使われる[3]。免疫関連有害事象の病態は全体として同種幹細胞移植による急性移植片対宿主病(GVHD)に似ている。予防としてはカルシニューリン阻害剤とメソトレキサートの併用が使われ、治療には抗炎症剤であるステロイドが使われる[4]。自己免疫疾患のプロトタイプは全身性エリテマトーデス(SLE)であるが、ハリソンには遺伝的素因+環境因子→免疫反応の異常→炎症→臓器障害という病因・病態の進行について分かりやすい図が載っている[5]。治療の第一の目的は生命を脅かす臓器障害の早期改善であるので、ステロイドパルス療法を中心にしてさらに免疫抑制剤も使われる。これらの文章や図を丸めてざっくりとしたイラストを描いてみると(図)、免疫関連有害事象として起こってくる肺臓炎に対して抗TNF- α 抗体であるインフリキシマブを使うという理由が分かる

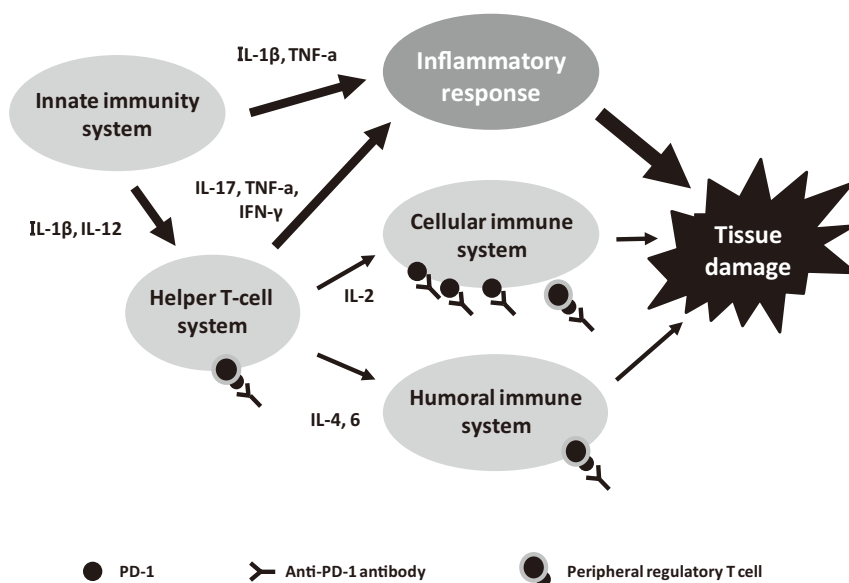


図 自然免疫、獲得免疫、炎症と組織障害

PD-1分子は過剰な免疫反応を抑制するが、免疫チェックポイント阻害剤である抗PD-1抗体はこの抑制を解除するため、過剰な免疫反応が起こりさらに炎症が増強して組織障害が起こる可能性がある。

ような気がした。また、自然免疫系をむやみに刺激しないように、免疫チェックポイント阻害剤を使う患者には風邪を引かないよう指導することが大切に思えてくる。

果たしてハリソンやセシルの記述がどれ程優れているのかは、自分が専門にしている分野を読んでみれば正確に評価できると思われる。限られたスペースの中にどのトピックを含めるかはエビデンスに基づくのではなく、著者の考え方によるものだ。肺癌は他のがんと違って検診を行っても根治手術が可能な早期に発見することは難しい。従って、私はより優れた検診方法を開発するのではなく、肺癌にならないようにする方策が遙かに重要であると考えている。この点に関して、セシルよりも喫煙の影響と禁煙の効果、CT検診の比較試験の結果と問題点、検診と禁煙プログラムのリンクなどに多くのスペースを割いているハリソンに共感を覚えた[6,7]。治療の項では、引用文献はついていないものの、一文一文これはどの研究・論文を根拠にして書かれたのかが手に取るように分かる。術後補助化学療法についての“Although a cisplatin-based chemotherapy is the preferred treatment regimen, carboplatin can be substituted for cisplatin in patients who are unlikely to tolerate cisplatin……”という主張や、切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌に対する治療で“Therefore, for patients with a good performance status, concurrent chemoradiotherapy is the preferred treatment approach, whereas sequential chemoradiotherapy may be more appropriate for patients with a performance status that is not as good.”という記載には根拠が無い。これらは常識的な解決策であると肺癌の専門家ならば同意すると思われる内容で、私としても自分の感覚がデビッド・ジョンソンと同じであることを知って安心した。しかし、これらは単なる専門家の意見に過ぎないため“can”や“may”が使われているのであるが、これはその辺を明確

に意識した著者の配慮である。

ハリソンとセシルはやはり名著であるというのが結論であるが、それ以上に大切なのはそれを読む我々の問題意識ではないだろうか？1ページ目から通読する教科書としては大部すぎ、専門分野の研究者にとっては物足りないが、今後増えるであろう、疾患や病態をより鳥瞰的に考察するために読む参考書としては、ハリソンもセシルも最高の出来であると思う。

文 献

- 1) Azzi J, Milford EL, Sayegh MH, Chandraker A. Transplantation in the treatment of renal failure. In Kasper D, Fauci AS, Hauser SL et al. (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine 19th edition. New York: McGraw-Hill Professional 2015; 1825-31.
- 2) Sayegh MH, Riclla LV, Chandraker A. Transplantation immunobiology. In Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA et al. (eds): Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: Elsevier 2015; 2228-50.
- 3) Lichtenstein GR. Inflammatory bowel disease. In Goldman L, Schafer AI (eds): Goldman-Cecil Medicine 25th edition. Philadelphia: Elsevier 2016; 935-43.
- 4) Keating A, Bishop MR. Hematopoietic stem cell transplantation. In Goldman L, Schafer AI (eds): Goldman-Cecil Medicine 25th edition. Philadelphia: Elsevier 2016; 1198-204.
- 5) Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In Kasper D, Fauci AS, Hauser SL et al. (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine 19th edition. New York: McGraw-Hill Professional 2015; 2124-34.
- 6) Horn L, Lovly CM, Johnson DH. Neoplasms of the lung. In Kasper D, Fauci AS, Hauser SL et al. (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine 19th edition. New York: McGraw-Hill Professional 2015; 506-23.
- 7) Khuri FR. Lung cancer and other pulmonary neoplasms. In Goldman L, Schafer AI (eds): Goldman-Cecil Medicine 25th edition. Philadelphia: Elsevier 2016; 1303-13.