

〈海外留学体験記〉

ブリュッセル・エラスム病院集中治療部での 研究留学体験

京都府立医科大学大学院医学研究科麻酔科学 細川 康二 (平成15年卒)

You can't connect the dots looking forward; you can only connect them looking backwards. So you have to trust that the dots will somehow connect in your future.¹⁾

2013年春より2015年夏までのベルギー・ブリュッセルでの研究留学体験記です。ブリュッセルにあるフランス語圏の大学院病院付属の動物実験施設で集中治療医学関連の業績を上げようとする挑戦でした。

集中治療医学の有名教授を選びました

私が留学先を探し出したのは2011年、大学院卒業後2年が経った頃でした。大学院時代の解剖学生体構造科学教室での研究²⁾を継続発展させることは望まず、学生の頃から興味があった集中治療領域の大規模臨床研究、特にCanada Critical Care Trial Group (CCCTG)³⁾という臨床研究グループで鎮静とせん妄について研究⁴⁾⁵⁾ができないかと画策しました。しかし、ここでは月3週の臨床業務が必須で、研究に集中できない海外留学は私の望む形ではありませんでした。

上司の一人が⁶⁾ Jean-Louis Vincent教授を候補にあげました。Vincent教授は、救急・集中治療医学が専門で、大規模臨床疫学研究⁶⁾を含め広範囲な領域で論文を著しています。多くの雑誌のエディターであり、集中治療医学の教科書⁷⁾の編纂も手掛けています。この教授から、敗血症性脳症の羊モデルでの実験プロジェクト⁸⁾⁹⁾に参加できるとの返答を2012年春にもらいました。動物実験には消極的でしたが、興味のあるテーマであったうえに、過去に留学していた現・東京女子医大教授矢口有乃先生の励ましもあり、ここでの留学を決めました。

上司の一人から「退路を断って研究に励むように」との激励をうけ、大学卒業後11年目、大学院卒業後5年目の2013年春に留学開始としました。

自費留学になりました

留学の意志を伝えた時から留学期間の生活資金を思案していました。留学中のステータスがポストドクポジションではなく、大学院生であることがやや状況を難しくさせました。京都府立医科大学では教員が有給で海外の大学院生になることは想定されていません。大学院卒業後3年以上経過して35歳を超える私が大学院生となる場合、日本学術振興会の奨学金¹⁰⁾等の奨学金に応募資格はありません。大学院生への助成金を認める企業の助成金にも応募しましたが落選しました。医局や学会といった互助団体からの援助も受けられませんでした。銀行からの融資も現実しそうにありませんでした。

奨学金取得に奔走するのにだんだん疲れてきました。これに時間を割かれて、本来すべき準備が疎かになるおそれもありました。私は、貯蓄を源とする自費留学を決めました。家族を保証人とした学生の身分の私と家族とのベルギー長期滞在が始まりました。その価値があると信じていました。

敗血症性脳症の研究をして 論文を書くつもりでした

Vincent教授と具体的な話は、2012年の夏にベルギーへ赴きミーティングをした時から始まりました。長くない会話でしたが、Vincent教授は私の滞在を歓迎されていると感じました。「一緒に新しい治療法を見つけよう」と言われまし

た。また、教室の教師陣と面談し動物実験の全体像を教えてもらいました。2~3年の留学期間はすぐ終わるからプロトコルを事前に作っておいた方がいいと言われ、自分なりに準備を始めました。

この留学に際して、私は敗血症性脳症に関する動物実験をして論文を書くことを目標にしました。Taccone先生の論文⁸⁾⁹⁾を参考にして、補体受容体遮断薬を投与することによって敗血症による脳波異常の出現が遅くなるかを羊の致死性腹膜炎モデルで検証するプロトコルを提出し、早期に許可されました。

この動物実験と並行して、臨床研究にも関wantedとの気持ちがありました。Vincent教授は、せん妄や鎮静に関する研究¹¹⁾も過去に行っていました。私は、集中治療室におけるせん妄の脳波を使った早期診断に研究の余地がないか探り始めました。

2年半で行ったこと

私がエラスム病院集中治療部の動物ラボに留学中、担当したことを簡単に紹介します。始めの半年は同僚の実験を補助しながら、羊の敗血症モデルとこのラボで使われている実験手法(マイクロダイアリシス、Side stream dark field (SDF) imagingによる微小循環観察、組織酸素分圧測定など)を勉強しました。教室スタッフと敗血症性脳症に関する動物実験プロトコルをまとめて倫理委員会に許可申請し、その実現のために学内の組織学、神経内科教室に共同研究者を探しました。同時に、敗血症性脳症の臨床診断に脳波が役立つかどうかを検証すべく、システマティック・レビュー¹²⁾を執筆しました。動物実験に関わるものに必須の倫理や法律に関する講義¹³⁾と試験を受けました。半年程過ぎた2013年冬頃から、他のメンバーが企画した研究プロトコルを担当しました。これに約1年を費やしました。この期間、協力した研究の論文執筆を手伝いました。2014年冬から私が企画した実験プロトコルを始め、終了しないまま2015年夏に帰国しました。

ここにきて分かった留学生的の実情

この動物ラボでは、話題性のある集中治療医学関連の介入が検証されてきました¹⁴⁻¹⁶⁾。教室は、大学や政府、学会からの資金、Vincent教授が運営する学会の収入などの裕福に財源により運営されており、羊や豚を使った動物実験がかなり自由に行えました。しかし、動物ラボの管理は、中国人のSu先生一人で行い、テクニシャンやクリーナーはいません。臨床研究グループが、5名のリサーチスタッフと統計学者、英語エディターを抱えているのは対照的でした。

私の在籍していた頃、動物ラボの研究プロトコルは、留学生が企画し実行していました。かつては、Vincent教授がすべてのプロトコルについての方針をトップダウンで決めていたのですが、退官の近づいた数年前から方針を転換し、留学生が企画する脳、腎臓領域の研究も特に批判せずに許可していました。そのため、質や話題性が低下しているようでした。さらに、留学生の数も8人まで増え、研究室の枠を公平に割り振ることが困難になっていました。教室スタッフやVincent教授が動物ラボに足を運ぶことはなく直接的な指導介入は少ないため、留学生の行う実験の作業効率も結果の質も良くありません。短期間しか在籍しない留学生が他教室とのコラボレーションを良好に維持することは困難でした。最終的に留学生が論文原稿をまとめた後に、実験計画の不備が露見する例が目立っていました。

動物ラボの実情は私の期待を裏切るものでしたが、自分なりにここで敗血症性脳症について勉強を続けることは意義があると考えました。一方、動物ラボの同僚の手伝いや物品の調達等にかかなり時間を取られたことで、レビュー¹²⁾の執筆以外の臨床研究には関わりませんでした。

EU諸国での動物実験

欧州では、動物愛護団体の要請も強く、実験動物の使用に関する規制が厳しくなっています¹³⁾。私の動物管理舎に入るための認証カードは先述の講義を受け、筆記試験に合格した約1年後に

支給されました。2014年の制度改定で、倫理委員会への動物実験許可申請には、この資格保有が義務づけられました。一般向けの平文サマリーの添付や年ごとの研究経過報告が必要になり、申請や許認可事項に関わる負荷が年々増えていました。しかし、未だ研究室間で実験に関わる質管理に差があるため、より良質で有意義な研究を維持するためにEU共通の制度が整えられつつあるとのことでした。

Vincent 教授の退官による変化

Vincent 教授は600編を超える論文の共著者となっており、その経験の豊かさは皆の認めるどころでした。そして、その厳しい査読ステップから私は実に多くを学ぶことができました。私がモデルとしたイタリア人のTaccone先生は、敗血症性脳症に関する研究プロジェクトを一人で担当していました。彼は自身の学位審査の準備、臨床研究や臨床業務、学会活動に大変忙しい状況でしたが、私にプロトコルの立案や実験器具の使い方を指導してくれました。実験室内のことは、15年前からVincent教授の着想に従って羊の敗血症モデルで実験してきた中国人のSu先生が失敗談も含めて教えてくれました。多国籍の留学生や同大学の日本人ポスドク、他大学の研究者との交流からはそれぞれの国の実情と苦悩を知らされました。

1年半が経った2014年の夏に、Vincent教授が退官しました。穏健派の後任が決まった後に、もう一人の有力候補であったかつてのナンバー2 De Backer 教授—2015年のヨーロッパ集中治療学会の学会長が決まっていた—が他病院へ移動しました。動物ラボの機能強化の話がもち上がり、新規に機器を導入する計画もできました。しかし、リーダーシップを発揮する人物が定まらず、留学生が孤立奮闘する状況に大きな変化は起きませんでした。私が帰国する頃には留学生の数は3人まで減りました。一時は大動物の実験が2件同時に行われていた研究室も月に3~5回程度使われるだけでした。

感 想

日本を飛び出し、ベルギーで2年半、動物実験に専念しました。期待していた短期的な成果は得られませんでした。ここでなければ知りえない多様な価値観やものの見方を得ました。特に、著名人の近くでその息遣いを感じながら過ごせたことは貴重でした。この経験が今すぐ活かせるとの実感はありませんが、将来役に立てられればと思います。

(2015年仲夏)

参 考 文 献

- 1) Steve Jobs. Stanford 大学の Commencement (2005-6-12) での演説より <https://www.youtube.com/watch?v=UF8uR6Z6KLc> (参照 2015-06-28)
- 2) Hosokawa K, Nishi M, Sakamoto H, Tanaka Y, Kawata M. Regional distribution of importin subtype mRNA expression in the nervous system: study of early postnatal and adult mouse. *Neuroscience* 2008; 157: 864-877.
- 3) Canadian Critical Care Trials Group. <http://www.ccctg.ca/Home.aspx> (参照 2015-06-28)
- 4) Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, Herridge M, Ferguson N, Devlin J, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Skrobik Y, Hebert P, Sabri E, and Meade M, for the SLEAP Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol. *JAMA* 2012; 308: 1985-1992.
- 5) Burry L, Rose L, McCullagh IJ, Fergusson DA, Ferguson ND, Mehta S. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD009176.
- 6) Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM,

- Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-353.
- 7) Vincent JL, Abraham E, Kochanek P, Frederick A, Moore FA, Fink MP. *Textbook of Critical Care*, 6th Edition. Saunders. 2011.
- 8) Taccone FS, Su F, De Deyne C, Abdellhai A, Pierrakos C, He X, Donadello K, Dewitte O, Vincent JL, De Backer D. Sepsis is associated with altered cerebral microcirculation and tissue hypoxia in experimental peritonitis. *Crit Care Med* 2014; 42: e114-122.
- 9) Taccone FS, Su F, Pierrakos C, He X, James S, Dewitte O, Vincent JL, De Backer D. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Crit Care* 2010; 14: R140.
- 10) 日本学術振興会人材育成事業. 特別研究員または若手研究者の海外派遣海外特別研究員 <https://www.jsps.go.jp/j-ab/index.html> (参照 2015-06-28)
- 11) Salgado DR, Favory R, Goulart M, Brimiouille S, Vincent JL. Toward less sedation in the intensive care unit: a prospective observational study. *J Crit Care* 2011; 26: 113-121.
- 12) Hosokawa K, Gaspard N, Su F, Oddo M, Vincent JL, Taccone FS. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review. *Crit Care* 2014; 18: 674.
- 13) Belgian Laboratory Animal Science Courses. Belgian Council for Laboratory Animal Science. <http://bclas.org/> (参照 2015-06-28)
- 14) Su F, Brands R, Wang Z, Verdant C, Bruhn A, Cai Y, Raaben W, Wulferink M, Vincent JL. Beneficial effects of alkaline phosphatase in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 2182-7.
- 15) Wang Z, Su F, Bruhn A, Yang X, Vincent JL. Acute hypercapnia improves indices of tissue oxygenation more than dobutamine in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 178-183.
- 16) Su F, Huang H, Akieda K, Occhipinti G, Donadello K, Piagnerelli M, De Backer D, Vincent JL. Effects of a selective iNOS inhibitor versus norepinephrine in the treatment of septic shock. *Shock* 2010; 34: 243-249.