

留学記念エッセイ

長谷川 大祐

N プログラムを通じて 2021 年 7 月より Mount Sinai Beth Israel にて内科研修をさせて頂くことになった長谷川大祐と申します。私は 2014 年に名古屋大学を卒業し、名古屋第二赤十字病院にて初期研修を行い、2016 年に在沖米
国海軍病院でインターンシップ 1 年を行った後に、2017 年から藤田医科大学
で麻酔/集中治療の臨床研修と同大学院にて研究のトレーニングを 4 年行い、博士号を取得しました。今後、集中治療領域で physician scientist としてのキャリアを歩みたいと考えており、米国で内科と集中治療の臨床研修後、それに引き
続き、集中治療領域で主に臨床医として研究を行うことが次の目標となりました。その第一歩としての内科臨床研修を N プログラムのご協力のもと開始できる運びとなりました。西元慶治先生をはじめ多くの N プログラムの関係者の方々のお力添えでこのような機会を得られた事を深く感謝しております。また、これまでもあらゆる局面で多くの方々にご支援頂き、スタートラインに立つ事ができましたこと深く感謝しております。今後、同様の目標を持つ方の少しでも参考になればと考え、私の体験談を共有させていただきたいと思います。

米国臨床留学を目指すようになったきっかけ

はじめに、私が臨床留学を志すようになったきっかけを記載いたします。私は 2014 年に大学を卒業しているので、そもそも臨床留学としては遅い方、old IMG に属すると思います。ですが、臨床留学を意識するようになったのはかなり前のことで学生時代に遡ります。名古屋大学では学部 6 年次に希望者がアメリカを含む海外で臨床研修を行うという選択肢が与えられており、これと言った具体的な目標は当時ありませんでしたが、将来英語がキャリアの中で必須になるだろうと基礎研究室配属の学部 3 年次に強く思ったことや、多くの大学教官が主に研究で留学経験があり、医師のキャリアの中でいつか研究で留学することになるのだろうと何となく感じていたので、少しでも今後の足しになればと、この海外臨床研修に応募し、幸運にもアメリカのルイジアナ州ニューオーリンズにあるチュレーン大学にて 3 ヶ月研修を行わせていただく機会を得ました。当時、チュレーン大学は世界各国から留学生を受け入れており、インド人、中国人、ペルー人、ドイツ人など多くの海外からの学生と共にローテーションを行いました。当時は循環器内科に興味があり、循環器内科、呼吸器/集中治療科、腎臓内科をローテーションしました。その中で強く感じたこととして、自分の英語力が英語をネイティブとしない国からの学生と比較しても明らかに劣っているという事でした。日々行われる実習はほぼ全くと言っていいほど理解できず、プ

レゼンテーションも他の学生は流暢にしているものの、僕はどうしてもうまくやれませんでした。また、与えられた課題の発表などに関しては発表日までに用意するのが大変で、苦肉の策としてインターネットで同様の内容の講義の動画を検索し、しゃべり原稿をなんとか書き下し、ほぼ同じ内容でパワーポイントを作成し、何とか間に合わせるなどの恥ずかしい経験もしました。しかしこの期間に、今まで日本では意識することのなかった自身の英語力や情報処理能力の低さを体感するとともに、英語を母国語としないのに問題なく機能している多くの留学生を目の当たりにし、世界は広いんだという事を強く意識する事が出来き、これだけでも留学した価値があると思いました。また、日々の研修の中で、わからないなりに米国の臨床研修の制度は、大体同じような状況で、誰でも、同じ思考プロセスで同じ医療を行う事が出来る様にする事を目標としているという事や、日常の臨床にエビデンスを出来るだけ持ち込もうとしている側面、そして大学病院だったからかもしれませんが基礎研究や臨床研究など研究が医師の身近にあることなどに学生ながら非常にポジティブな印象を受けました。今振り返ってみると、これらの印象が臨床留学をしてみたいと思う自分のバックグラウンドになっていたんだと思います。ただこの頃は学生だったことや、身近に臨床留学を考えている同年代の知人がいなかったためか、本気で臨床留学をすると考えるところまでは至っておりませんでした。

初期研修

初期研修は名古屋第二赤十字病院で行いました。プログラム責任者は N プログラムを経験された総合内科の野口善令先生で、研修期間中だけでも米国臨床留学の経験のある外部講師を頻回に招いて下さり、何かと臨床留学を意識する機会に恵まれておりました。また、同期や後輩に USMLE を持っている先生が複数おり、勉強のノウハウを得ることが出来たため、この頃に少しずつ USMLE の勉強を開始したと記憶しております。その過程で、研修医 2 年目にさしかかる 2015 年頃に、本気で臨床留学を志すようになりました。また、専攻科としての興味の対象も広がり、さまざまな臓器をみれるようになりたいと思うようになりました。

また、この初期研修中に今後のキャリアの方向性に影響を与える機会がありました。それは、腎臓内科をローテーションしている時に、病院の慢性腎不全患者のデータベースを用いて後ろ向き観察研究をご指導いただく機会に恵まれた事です。この時に慢性腎不全患者の動脈硬化の重症度と睡眠時無呼吸症候群の重症度の相関を調べ、原著論文として国際ジャーナルに、投稿からアクセプトされるところまでを上級医の指導のもとに体験する事ができました。研究そのものに加えて、この臨床研究を通じて、研究は臨床医にとって身近なものとする事

ができることや、論文執筆を通じて外の世界と繋がる感覚を覚え、その面白さを体感することができました。この経験を通じて、自身の専門とする領域のエビデンスに精通し、新しい知見を世に送り出し、外の世界と繋がり、そして結果として、どんなに微力ながらも医学を前に進めたいと意識するようになり、研究に対して漠然と興味を持つようになりました。この頃にぼんやり、臨床と研究を両立するキャリアを模索しだし、長期目標として米国で physician scientist になりたいと思うようになったと記憶しております。しかし、初期研修中から始めた USMLE の対策はなかなか思うようには進みませんでした。そんな中、何故か強く記憶に残っているのが、当時 25、6 歳だったと思いますが、大学受験の頃と比べて明らかに記憶力が落ちていると感じ、それを上級医に何気なく話したところ、確かに高校生の時と比べたら記憶力が落ちているかもしれないが、まだ若いので頑張れば何とでもなると言われたことです。この言葉を聞いてハッとしました。記憶力が落ちた自分の能力では、このまま頑張っても出来ないのではないかと頭のどこかで思い続けながら勉強するのではなく、出来るにはどうすればいいか考え抜き、工夫をしなくてはならないのだと気がつきました。この頃から帰国子女でない自分の英語力や衰えた記憶力をもって、最大限に結果を出すのにどうするかを常に意識して勉強するようになりました。そして情報を集めて効率よく勉強しようと考え、日本人にとって効率良い勉強法は日本人に

聞いたほうが良いという結論に至り、米国で実際に研修を行なっている日本人の先生方に大変恐縮ながらメールなどで問い合わせをさせて頂き、多くの成功体験や失敗体験を共有していただいた事を記憶しております。自分にとって沢山の有益な情報を頂き、臨床留学への思いが強くなると同時に、より身近なものになったと記憶しております。研修医 2 年目の秋に臨床留学の情報収集、LOR の取得、USMLE 受験の時間を確保するなどの目的を持って米国海軍病院にアプライすることにしました。そして、ご縁があり、卒後 3 年目のタイミングで在沖米国海軍病院に就職することになりました。

在沖米国海軍病院

海軍病院での 1 年で USMLE STEP1、STEP2CK、STEP2CS 取得を目標にしました。まず STEP2CS を海軍同期の前田徹朗先生と受験する計画を立てて、5 月にロサンゼルスで受験に臨みました。受験時期が早かったため海軍病院での勤務経験を生かしきれませんでした。主に 2 人で医師役、患者役を交互に行い、密度の濃い練習をすることができました。また、海軍病院の先生方に患者役をやっていただき納得がいくまで練習を積みました。また、救急などのローテーションでは、練習したフレーズが問題なく通じるかを逐一実際の患者を通じて確認しながらものにするように努力しました。STEP2CS は今でも非常に記

憶に残っており、2 人部屋のモーテルで貧乏旅行をした事や、現地のカプランでインド人と知り合いになり、蓋を開けたら 3 人が当日の試験で奇跡的に連番だった事、日本語を発するとカンニングとみなされる事から全く一言も誰とも話さない事を徹底した事、などがまるで昨日の事のように思い出されます。

帰国後は STEP1 と STEP2CK の勉強を行いました。海軍の同期の先生方には USMLE を取得済みの先生が多くいたため、色々とアドバイスを頂きながら効率を重視して試験対策を継続しました。STEP1 を約半年、STEP2CK を約 2 ヶ月勉強して(初期研修中も勉強していたので短い期間で済みました)USMLE を目標得点程度で揃える事ができ、念願の ECFMG certificate を 2017 年 3 月の海軍病院退職の頃に取得しました。

同期の先生方の多くはその年にマッチングに参加しており、自分もすぐ次の年にレジデンシーにアプライする事も考えましたが、この海軍での 1 年を通じて、自分が何をやりたいかを真剣に考え、重症患者の全身管理を行う集中治療を専門にしたいと思うようになり、究極的にはこの領域の臨床に加えて、予後を改善しうる研究を初期研修のころから目標としている physician scientist として行いたいと考えるようになりました。

その時に、米国臨床留学をする事と、日本でこの分野の大学院に入る事を考えた時に、まず日本でこの領域の臨床と研究を学び、その上で必要性を感じたタイミ

ングで再度留学を考えようという結論に至り、2017 年より 4 年間で臨床の研究と PhD 取得を目標として藤田医科大学の麻酔・集中治療講座に大学院生として入りました。

藤田医科大学

藤田医科大学では麻酔科/集中治療科として勤務し、手術室での全身麻酔、集中治療室での重症患者の管理、また、院内急変の救命の対応などを通じてシームレスに全身管理を学びました。また、同時に大学院生として研究日を頂き、講座教授で日本集中治療医学会の理事長でもある西田修教授の多大なご支援のもと、敗血症関連のトランスレーショナル研究や臨床研究のトレーニングを受けることが出来ました。また、日本版敗血症診療ガイドラインの作成に関わらせていただき、ガイドライン作成の手法などを幅広く学ぶ事ができました。また、ガイドライン作成に関わっていた多くの先生方のネットワークなどにお誘いいただき、そこでお知り合いになった先生方や、在沖米国海軍病院で一緒に先生とデータベース研究やメタアナリシスなどさまざまな研究活動を行う事が出来ました。また、科研費や学内で研究費を獲得し、敗血症関連の基礎研究やトランスレーショナル研究も指導のもとに体験することが出来ました。また、日本集中治療医学会でも様々な活動に参加させていただき、あらゆる形での医師としての働

き方を短い期間にたくさん経験させていただきました。そんなある日、2019年2月に San Diego で開催された米国の集中治療学会(Society of Critical Care Medicine: SCCM)の学術集会に演題を出し参加させていただきました。その学会で西田修教授のご好意で分不相応ながら、世界各国の著名な方々とその家族が集まるディナーに参加させていただきました。そこに出席していた先生方は、ほとんどが論文などで名前を聞いたことがある方ばかりでしたが、当時、SCCMのPresidentであった Emory 大学の Dr. Craig Coopersmith とお話しする機会がありました。その時に、恐れ多くもいつかアメリカに行きたいというお話をしたら、開口一番に” What is your goal?” と聞かれました。とてもシンプルな質問だと思いますが、当時モヤッとした将来の目標しかなかったので、ゴールがなんであるか、そしてそのゴールを達成するためにアメリカに行くことがどう関係あるかをうまく答えることが出来ませんでした。この日を境に自分の将来の目標を自問自答し、日々の臨床も、また、その中から想起される疑問を解決するような研究をすることも両方追求したい考えるようになり、集中治療の領域で physician scientist として活動する事が自分のやりたい事であるという結論に至りました。それを実現するためにリソースリッチな米国でトレーニングを積み、研究を継続していきたいと再度このような考えに至りました。Dr. Craig Coopersmith と再度お話しする機会がもしあったとしたら、次は自分の

ゴールを自信を持って回答したいと思います。この執筆の機会をお借りして、私が若手医師のネットワークで現在取り組んでいる研究テーマの1つである敗血症における β 1ブロッカーに関して記載させていただきたいと思います。

敗血症における β 1ブロッカー

敗血症患者では、アドレナリン作動系がホメオスタシスを維持するための初期適応反応として機能していますが、カテコラミンが過剰に分泌されると持続的な頻脈などの副作用が生じ、敗血症患者の予後を悪化させることがあります。そのため、近年、敗血症における β 1遮断薬の使用が注目されており、特に頻脈のある患者への使用が注目されています。敗血症で見られる頻脈は、通常、脱水、発熱、疼痛などに続発しますが、これらがなくても、交感神経の過剰刺激による非代償性頻脈と思われる持続的な頻脈に遭遇することがしばしばあります。我々が最近行ったメタアナリシスでは、超短時間作用型 β 1遮断薬の使用が、頻脈性不整脈を含む非代償性頻脈を有する敗血症患者の死亡率を改善することを示唆しましたが、いまだ洞性頻脈を薬でコントロールすべきではないという考えの方が一般的です。現在までにわかっていることを β 1遮断薬の代謝への影響、血行動態への影響、臨床応用の観点から下に詳述します。

1. 代謝への影響

酸素供給量の指標として乳酸値を用いることが多いですが、Morelli らによるランダム化比較試験 (RCT) で、エスモロールは酸素運搬量も減少させるものの、乳酸値の有意な減少と関連していたことが報告されています。さらに、別の研究では、高乳酸血症は、酸素供給量の減少ではなく、組織の酸素使用量の低下が主な原因であることが示されています。したがって、敗血症患者の高乳酸血症のより合理的な説明として、酸素使用能の低下が指摘されています。 $\beta 2$ 受容体が刺激されると、cAMP の産生が増加し、解糖が促進されることはよく知られております。したがって、 $\beta 2$ 受容体遮断により、乳酸の産生が減少すると考えられます。一方、エピネフリンを用いて解糖と乳酸産生を増加させることができる患者は、良好な予後と関連することが知られており、乳酸産生の増加が適応反応である可能性が示唆されています。一方で、 $\beta 2$ 遮断薬と異なり、乳酸産生における $\beta 1$ 遮断薬の役割はいまだ不明です。したがって、乳酸産生の抑制だけでは、敗血症患者における $\beta 1$ 遮断薬の死亡率改善効果を完全には説明できません。我々が最近行ったメタアナリシスでは、超短時間作用型 $\beta 1$ 遮断薬が敗血症患者の 72 時間後の乳酸クリアランスを改善し、死亡率も改善したことことから、 $\beta 1$ 遮断薬の死亡率改善効果は、単に乳酸産生の抑制によるものではなく、正味の乳酸クリアランスの改善によって説明できるかもしれないと考えられま

す。今後、乳酸の体内での動態における β Ⅰ遮断薬の役割を調査する更なる研究が必要です。

2. 血行動態への影響

我々が最近行ったメタアナリシスで、超短時間作用型 β Ⅰ遮断薬の使用により、ストロークボリュームインデックス (SVI) が増加し、心拍数 (HR) が減少し、その結果、24 時間後の心係数 (CI)、平均動脈圧 (MAP)、およびノルエピネフリン必要量が変化しないことを報告しました。近年、心血管効率の指標として、動脈エラスタンス (E_a) と左室収縮末期エラスタンス (E_{es}) の比として定義される心室-動脈 (V-A) カップリングが注目されています。 E_a/E_{es} が 1 に近いとき、心血管効率は最適であるとされています。Guarracino らは、敗血症患者では V-A カップリングが上昇することが多く (1.36 以上)、これを V-A decoupling と呼ぶと報告しています。敗血症における V-A decoupling は典型的には E_a の上昇によるもので、その値は $0.9 \times (\text{収縮期血圧} / \text{ストロークボリューム})$ で計算できます。超短時間作用型の β Ⅰ遮断薬は、SVI の上昇と HR の低下により E_a を減少させ、心血管効率の改善につながります。したがって、 β Ⅰ遮断薬は、高い死亡率と関連することが知られている hyperkinetic な状態を抑制すると考えられます。一方で、一般論としては、CI、MAP、昇圧剤の必要

量が変化していないというエビデンスがあるにもかかわらず、投薬により血行動態が不安定になる事が懸念されています。確かに最近の研究では、敗血症性ショックのごく初期にエスモロールを用いて HR を低下させると、低血圧のリスクが高まり、CI が低下することが報告されています。この研究は、超短時間作用型の β I 遮断薬は、初期蘇生が完了してから開始すべきであることを示唆しています。また、今までのほとんどの研究では、重度の心機能障害を持つ患者が除外されているので、 β I 遮断薬の投与を開始する前に、心機能を評価する必要があると考えられます。

3. 敗血症における β I-ブロッカーの臨床応用

我々が最近行ったメタアナリシスで、超短時間作用型の β I 遮断薬が、初期蘇生後に持続的な頻脈を示す敗血症患者の死亡率を低下させることを示しました。十分な輸液蘇生後 24 時間経過しても持続する頻脈は、敗血症患者の死亡率の独立した危険因子であり、頻脈の存在自体が予後に影響を与える可能性が示唆されています。また、エピネフリンやドブタミンなどの頻脈を引き起こす可能性のある薬剤は、予後を悪化させることが報告されているため、特に注意が必要と考えられます。我々のメタアナリシスに含まれている研究のうち、1 つの RCT では頻脈の種類が報告されており、対象患者の大部分（80%）は洞性頻脈で、

残りは心房細動または心房粗動であったと報告されています。一方で、従来の考え方では根本的な病因の治療を優先すべきであるとされておりますが、実際の臨床現場では、抗生物質や感染源対策が HR を安定させるのに十分な効果を発揮するまでに時間がかかるため、敗血症の治療のみで持続性洞性頻脈をコントロールすることは難しいかもしれません。したがって、初期蘇生を終えた後、超短時間作用型 β I 遮断薬で洞性頻脈をコントロールすることは、依然として妥当であると考えられます。

我々の研究テーマの 1 つである敗血症患者における β I 遮断薬について代謝への影響、血行動態への影響、臨床応用の 3 つの観点から詳述させていただきました。今までの報告結果の統合では、 β I 遮断薬の使用を支持するものでありますが、 β I 遮断薬の効果を明らかにするためには、より大規模な RCT が依然として必要であると考えられます。このテーマについては、今後も多角的に研究を継続していきたいと考えております。

今後の目標

まずは最初の 3 年は内科のレジデントとして研鑽を積む事になっており、自分としては初期研修以降フォーマルな内科トレーニングを積んだ経験がないので、問題なくファンクションする事を当面の目標にしたいと考えます。そして、

プログラムの中で臨床の面で評価していただけるように日々精進して参りたい
と思います。そして、次の目標は集中治療のアカデミックなフェローシッププログラムに入ることなので、臨床面のみでなく、研究面も活動を充実させていきたい
と思います。臨床でも研究でもあらゆる方々との出会いを大切に、自分のできることを確実にこなせるように全力投球したいと思います。