

2021年5月10日
第3419号

週刊 (毎週月曜日発行)
発行=株式会社医学書院
〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23
TEL (03) 3817-5694 FAX (03) 3815-7850
E-mail: shinbun@igaku-shoin.co.jp
JCOPY 出版者著作権管理機構 委託出版物

New Medical World Weekly 週刊医学界新聞

医学書院 www.igaku-shoin.co.jp

今週号の主な内容

- [インタビュー]日本発の遺伝子治療を世界へ(藤堂具紀)……………1—2面
- [寄稿]とろみ調整食品が錠剤の崩壊、溶出、薬効に及ぼす影響(富田隆)……………3面
- [FAQ]心不全診療における心エコー図検査の活用法(泉知里)……………4面
- [連載]因果推論レクチャー……………5面
- MEDICAL LIBRARY……………6—7面

日本発の遺伝子治療を世界へ トランスレーショナル・リサーチを実現する策とは

interview 藤堂 具紀氏に聞く

東京大学医科学研究所先端医療研究センター先端がん治療分野 教授/日本遺伝子細胞治療学会 理事長

「日本は遺伝子治療開発において世界に勝る独自の最先端技術を持っているにもかかわらず、臨床応用という点では欧米に大きな遅れを取っています」。こう指摘したのは、独自に開発した技術を基に、2020年12月に日本で初めてがんのウイルス療法製品の製造販売承認申請を行った藤堂氏。革新的な基盤技術を臨床に応用するトランスレーショナル・リサーチ(以下、TR)を日本で成功に導くためには何が必要なのか。実用化に至るまでをアカデミア主導で行ってきた経緯とともに、日本の遺伝子治療の現在地を聞いた。

——2020年12月28日、悪性神経膠腫を適応症とするがんのウイルス療法製品の製造販売承認申請が行われました。製品開発の基盤となったがん治療用ヘルペスウイルスG47Δ(註)の発明¹⁾から実用化に至るまでの行程を一貫してアカデミア主導で行ってきたことは、日本におけるTRの歴史の中でも注目すべき事例と考えます。

藤堂 1991年のScience誌に、悪性脳腫瘍をウイルスで治療するアイデアを記したMartuza氏の論文²⁾が発表されてから約30年。G47Δは日本で初めて実用化されるウイルス療法製品であり、国際的にも脳腫瘍に対しては先進国初のがんウイルス療法薬となります。非臨床試験から治験製品の製造、規制への対応、治験実施まで、製薬企業を介さず

によりやく製品化へたどり着きました。本製品は先駆け審査指定品目になっているため、販売承認申請から承認までは6か月がめざされます。今夏までには承認が下りると期待しています。

遺伝子治療の対象疾患はがんが中心に

——藤堂先生が行われてきたウイルス療法は、日本では遺伝子治療に分類されます(図1、2)。そもそも遺伝子治療とはどのような治療を指すのですか。
藤堂 日本では「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」において、疾病の治療または予防を目的とした次のいずれかに該当する行為として定義されています。

- ①遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること
- ②特定の塩基配列を標的として人の遺伝子を改変すること
- ③遺伝子を改変した細胞を人の体内に投与すること

けれども実際にはより広義な言葉として、さまざまな遺伝子を特定の細胞・組織に運搬し、効果的に標的細胞内で発現させる能力を持つ「ベクター」を用いる治療を遺伝子治療の範疇に含めるのが一般的です。具体的には、遺伝子導入を体内で行う*in vivo*遺伝子治療と、体外で行う*ex vivo*遺伝子治療に大きく分けられます(図1)。

——世界で初めて行われた遺伝子治療の臨床研究は、1989年のADA(adenosine deaminase)欠損症に対する*ex vivo*遺伝子治療でした。

藤堂 もともとは単一遺伝疾患が遺伝子治療のメインターゲットであり、何らかの理由で遺伝子が欠損あるいは異常になっている遺伝子機能を補填することがコンセプトでした。しかし近年は技術が発展し、より患者数の多い疾患への応用が模索されています。がんを対象とした臨床試験の割合が高いの



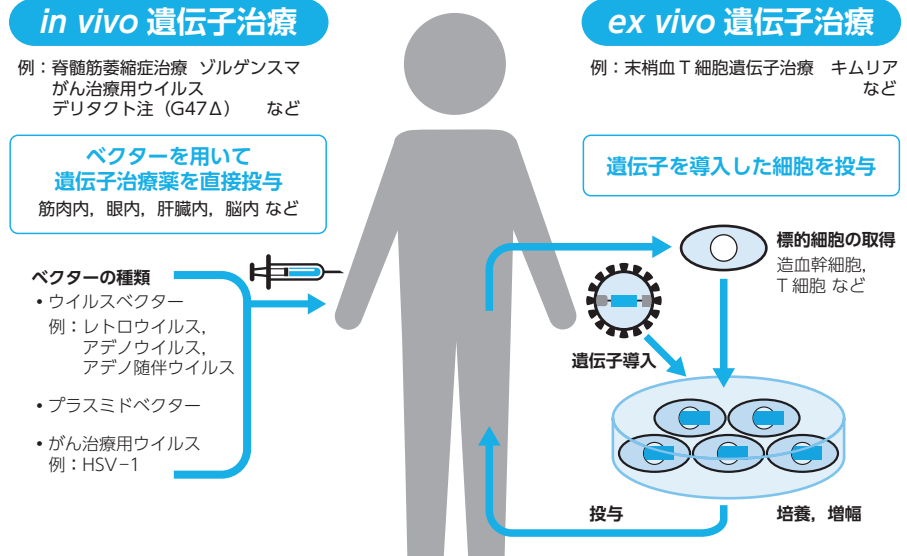
●とうどう・ともき氏

1985年東大医学部医学科卒。90年独Erlangen-Nürnberg 脳神経外科に留学。95年米Georgetown 脳神経外科にてHSV-1を用いたがんウイルス療法の研究を開始し、第二世代HSV-1(G207)の臨床試験にも関与。2000年米Harvard大Massachusetts総合病院脳神経外科助教授。03年に東大医学部脳神経外科講師として帰国後、翌年文科省がんTR事業に採択され臨床開発を開始する。同大トランスレーショナルリサーチセンター特任教授を経て、11年より現職。18年より日本遺伝子細胞治療学会理事長を務める。

はそうした背景からです(2面・表1)³⁾。

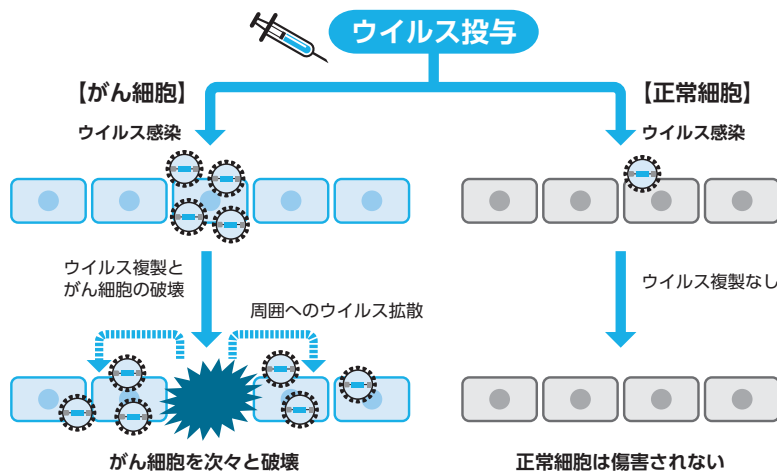
臨床応用をめざすための研究資金をいかに調達するか

——臨床試験数の割合を国別に見ると、欧米諸国が中心であり、中国の台頭も目立つ中で日本は1.5%です(2面・表2)³⁾。
(2面につづく)



●図1 遺伝子治療の方法

ベクターを用いて遺伝子治療薬を直接投与する*in vivo*遺伝子治療と、遺伝子導入した細胞を移植する*ex vivo*遺伝子治療に大きく分けられる。



●図2 がんのウイルス療法の仕組み

がん細胞だけで複製するよう工夫された遺伝子組み換えウイルスは、がん細胞に感染後すぐに複製を開始。その過程で感染したがん細胞を死滅させ、周囲のがん細胞にも感染を広げて次々とがん細胞を破壊する。一方で、正常細胞では複製できない仕組みを備えているため、正常組織は傷害されない。

5
May
2021

新刊のご案内
医学書院

永寿総合病院看護部が書いた
新型コロナウイルス感染症
アウトブレイクの記録
高野ひろみ、武田聡子、松尾晴美
A5 頁136 定価: 1,980円[本体1,800+税10%]
[ISBN978-4-260-04631-2]

もしも心電図で循環器を語るなら
(第2版)
香坂 俊
A5 頁178 定価: 3,520円[本体3,200+税10%]
[ISBN978-4-260-04293-2]

消化器内視鏡外科手術
トラブルシューティング
【Web動画付】
編集 宮澤光男、竹内裕也
B5 頁192 定価: 11,000円[本体10,000+税10%]
[ISBN978-4-260-04576-6]

組織病理カラーアトラス
【Web付録付】
(第3版)
執筆 坂本稔彦、北川昌伸、菅野 純
B5 頁436 定価: 13,200円[本体12,000+税10%]
[ISBN978-4-260-04590-2]

神経システムがわかれば
脳卒中リハ戦略が決まる
手塚純一、増田 司
B5 頁224 定価: 4,950円[本体4,500+税10%]
[ISBN978-4-260-03682-5]

〈理学療法NAVI〉
リスクに備えて臨床に活かす
理学療法にすぐに役立つ薬の知識
監修 藤原俊之
編集 高橋哲也
A5 頁352 定価: 3,740円[本体3,400+税10%]
[ISBN978-4-260-04341-0]

看護教育学 (第7版)
杉森みどり、舟島なをみ
B5 頁608 定価: 5,500円[本体5,000+税10%]
[ISBN978-4-260-04731-9]

看護教育へようこそ (第2版)
池西静江、石東佳子
B5 頁232 定価: 3,300円[本体3,000+税10%]
[ISBN978-4-260-04652-7]

2022年版 准看護師試験問題集
編集 医学書院看護出版部
B5 頁540 定価: 3,740円[本体3,400+税10%]
[ISBN978-4-260-04657-2]

〈シリーズ ケアをひらく〉
みんな水の中
「発達障害」自助グループの文学研究者はどんな世界に
棲んでいるか
横道 誠
A5 頁270 定価: 2,200円[本体2,000+税10%]
[ISBN978-4-260-04699-2]

●本紙で紹介の和書のご注文・お問い合わせは、お近くの医学専門店または医学書院販売・PR部へ ☎03-3817-5650
●医学書院ホームページ〈<https://www.igaku-shoin.co.jp>〉もご覧ください。

●表 1 これまでに行われた遺伝子治療の対象疾患別の臨床試験数(文献 3 より)

国名	件数	全体で占める割合 (%)
がん	2144	67.4
単一遺伝疾患	370	11.6
心血管疾患	186	5.8
感染症	186	5.8
神経系疾患	55	1.7
眼疾患	47	1.5
炎症性疾患	15	0.5
その他	177	5.7

(1 面よりつづく)

藤堂 日本は遺伝子治療開発において世界に勝る独自の最先端技術を持っているにもかかわらず、臨床応用という点では欧米に大きな遅れを取っています。最大の理由は研究費の問題です。遺伝子治療開発には、基盤技術の開発から製品化に至るまでにトータルで 1000 億円近く、もしくはそれ以上の費用が必要とされています。製品化への第一歩である第 I 相の臨床試験にたどり着くだけでも 30 億円程度が最低ラインと言われるものの、技術が革新的であるが故に大型の研究費が獲得しづらい現状があり、この額を獲得できる研究者は日本の中でもごくわずかです。——欧米ではどのように研究資金を得ているのでしょうか。

藤堂 革新的な技術を元手にベンチャー企業を立ち上げて第 I 相試験までの研究資金を投資家から調達する方法がスタンダードであり、その後の結果次第で製薬企業に開発プログラムもしくはベンチャー企業そのものを譲渡して、製品化に至る流れが大半です。

一方、日本でベンチャー企業を立ち上げたとしても、ベンチャーキャピタルからの投資額は 1 件当たりせいぜい数千万円程度。数社から資金を募っても最低目標金額である 30 億円には到底及びません。日本で成功できるベンチャー企業は一握りです。——国が拠出する研究費も豊富ではありません。

藤堂 ええ。遺伝子導入の技術を使用するという点で原理的には同様である再生医療研究に対しては潤沢な研究費がつきますが、遺伝子治療研究はいまだ少額のままだです。やはり iPS 細胞の技術が日本で誕生し、ノーベル賞を受賞した影響が大きいです。——ベンチャー企業が数十億円規模の研究費を調達しにくい現在、国が研究を支援するしかないではありませんか。

藤堂 そうなんです。つまるところ、研究費は未来への投資です。リターンが得られないこともあり得ますが、成功すれば医療や産業分野へのリターンは大きい。投資のリスクを誰が負うかという話です。日本の国力に鑑みれば対応できると信じています。

日本の遺伝子治療開発者のみに課せられる足かせ

藤堂 遺伝子治療の研究開発が遅滞し

●表 2 これまでに行われた遺伝子治療の国別の臨床試験数（上位 10 か国、文献 3 より）

国名	件数	全体で占める割合 (%)
米国	1820	57.2
中国	322	10.1
イギリス	233	7.3
ドイツ	110	3.5
フランス	63	2.0
スイス	50	1.6
日本	48	1.5
スペイン	42	1.3
オランダ	38	1.2
オーストラリア	33	1.0

ている原因には規制の問題もあります。欧米では臨床研究も治験も区別なく、同一の規制当局が同一の書類に基づいて妥当性を評価しますが、日本の場合、それぞれ基づく法や指針が異なり、手続きや審査を行う組織も別となります。——具体的にはどのような規制体制が敷かれているのでしょうか。

藤堂 例えば臨床研究として実施する場合、冒頭に述べた *in vivo* 遺伝子治療と、*ex vivo* 遺伝子治療で規制が異なります。前者には「臨床研究法」「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（以下、カルタヘナ法）」が、後者には「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が適用されます。

特に課題ととらえているのはカルタヘナ法です。この法律はバイオセーフティーの考えに基づき、生物多様性の保護を目的に遺伝子組み換え生物の輸出入を規制した国際条約に対応する国内法です。国際条約では医薬品開発は対象から除外されているものの、国内法では医薬品も対象に含まれており、遺伝子組み換えウイルスの医薬品への使用には大きな障壁となっています。現に、信州大学と共同研究中のウイルス療法では、治験の認可とは別に、カルタヘナ法の第一種使用規程の認可のためだけに 3 年もの時間を要しました。——すなわち国際競争が厳しい状況の中で、日本の遺伝子治療開発者のみに課せられる足かせであると。

藤堂 その通りです。遺伝子治療の黎明期は遺伝子組み換えウイルスが生物多様性に与える影響や、医療従事者・患者・家族等への影響に関する知見が乏しかったために、厳重な規制が取られていました。しかし臨床応用開始から 30 年以上が経過し欧米を中心に実用化が進む現在、遺伝子治療開発と通常の医薬品開発の差はほとんどなくなったと言っても過言ではありません。新規のメカニズムを用いた治療法であればあるほど慎重な審査をしなければならないとの信条はわかりますが、研究開発を加速させるためには簡素化も必須だと考えます。

もちろん遺伝子治療に用いるベクターやウイルスの体内動態、体外排出のメカニズムの検証が不要というわけではありません。通常の医薬品と同様

に、臨床試験時に順を追って検証していけばよいのです。基本的に、臨床試験を開始しても実用化までたどり着く技術はわずかです。欧米ではその状況を加味して、最初から全ての研究に厳密な審査をするのではなく、実用化に近づくにつれて細かな審査を行う手法が取られています。臨床開発の遅れは治療を待つ患者、ひいては国民の不利益となるため、早急な改善が求められます。

ノウハウを集中させるための TR 研究拠点の設立を

——日本で TR に取り組むことの難しさがひしひしと伝わってきました。

藤堂 研究費を自転車操業的に獲得する研究者も多く、研究費申請のためのペーパーワークに忙殺され研究をうまく進められない人もいます。キャリアパスも不透明な部分が多いのが現状です。そもそも製品化を見据えた TR を行うことと、単純に基礎研究を行うことは似て非なることだと私は考えています。例えば私が開発した G47 Δ について、「がんに奏効する」とのデータを基に論文化することはそう難しくありません。ところが製品化をめざすとなった途端、「効率よく製造できるか」「長期間安定性を保てるか」「流通上の問題はないか」「コストは抑えられるか」など、検討事項が次々と出てきます。加えて、開発した技術を守るための特許戦略も必要です。まず何よりも先にビジネスとして成立する見込みがなければ、製品化は夢のまた夢の話なのです。——そこまでの苦勞をしてまで先生が実用化をめざすモチベーションはどこにあるのでしょうか。

藤堂 私の研究成果次第で、多くの人を助けられるかもしれないという点に尽きます。ですが多くの人は、モチベーションだけで何十年も研究を続けることはできないでしょう。

米国では、特許数や獲得した研究費の額がポストの獲得につながります。特に医学分野ではこの傾向が顕著です。他方、日本ではポストを得る際には論文数や IF が重視されやすい。にもかかわらず TR を行っている限りは非臨床の検証データしか集まらないため、IF の高い雑誌に掲載されるような論文を執筆できません。それ故ポストの確保もままならないのが現実です。よほどの覚悟がなければ研究者としては生きていけません。

——TR を実践する研究者を育てるための土壌づくりには何が必要だと考えますか。

藤堂 TR 研究専門の病院を新設することは一つの策かもしれません。TR は単なる概念ではなく、一つの学問分野を成すイメージです。すなわち特別なノウハウが必要であり、専門家が一堂に会せるような施設があれば効率よく研究できるはずです。米国には NIH の傘下に、研究専門病院としての NIH Clinical Center を有しています。日本

で TR を推進するには、窓口となるこうした施設が必要でしょう。

TR のノウハウが急速に求められるようになってきた背景には、革新的な技術のほとんどがアカデミア発であることが挙げられます。先ほど述べたように、欧米ではアカデミアとベンチャーが連携して研究開発を進め、最終的には製薬企業が買収するエコシステムが醸成されていますが、日本にはその文化がなく、個々の研究者の努力次第です。そのため革新的な技術が生まれたとしても、埋もれてしまう、あるいは実現までに相当な時間を要してしまうのは目に見えています。そうした技術に光を当てるためにも、真の TR 研究拠点の設立は検討の価値があるはずです。

がんのウイルス療法の幕開け

——さまざまに立ちはある壁を越え、日本におけるがんのウイルス療法がようやくスタートラインに立ちます。今後の展望を教えてください。

藤堂 もともと G47 Δ に用いるウイルスの特性上、全ての固形がんに対して応用可能と考えてはいたものの、共同研究を行う門脇則光教授(香川大)が、がん種によっては血液がんにも効く可能性があることをデータとして発表しました⁴⁾。そのため今は、全てのがんへの応用を目標に研究に励んでいます。——臨床応用が期待されます。しかし全がんに奏効する可能性を秘める治療薬は前例がありません。課題も多そうです。

藤堂 これからまた新たに道を切り拓かなければならないでしょう。何らかの新制度が必要だとも感じています。

ただし、ウイルス療法は奇跡を生む治療法というわけではありません。がん治療用ウイルスは、感染しさえすれば、全てのがんと同じメカニズムで同じように作用しますが、使用したからと言って、ウイルス療法だけで全てのがんが瞬間に消失するわけではないのです。とはいえ、例えば免疫チェックポイント阻害薬との併用など、将来的には工夫次第でさらなる飛躍も期待されています。いち早く患者に届けるため、これからも研究にまい進したいです。（了）

註：口唇に皮疹を作る単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1）のゲノムに遺伝子操作を加え 3 種類の遺伝子を欠失あるいは不活化させて作製した、第三世代のがん治療用ヘルペスウイルス。がん細胞のみで複製し、正常細胞では複製しないがん細胞特異性を獲得し、抗がん免疫を引き起こす力が強い。

●参考文献・URL

- 1) Proc Natl Acad Sci USA. 2001 [PMID : 11353831]
- 2) Science. 1991 [PMID : 1851332]
- 3) Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. <https://a873679.fmphost.com/fmi/webd/GTCT>
- 4) Mol Ther. 2021 [PMID : 33038943]

全国初！

2021年4月
START!!

社会人医療・
福祉大学院（1年制／
男女共学）を開校

新しい医療・福祉のマネジメントが学べます

コースの特徴

- 授業は主に平日の夜間と土曜日に開講
平日の授業開始は18時30分
- 昼間の授業の選択履修も可能
- オンライン授業との併用
- 科目数に応じた学費(単位従量制)
- 科目等履修生制度

お問い合わせ先

昭和女子大学大学院
福祉社会研究専攻
福祉共創マネジメントコース
Email exam-infukushi@swu.ac.jp

ホームページ

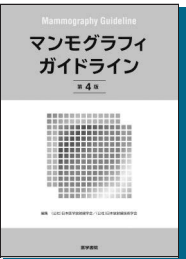


昭和女子大学大学院

乳がん診療・検診従事者のバイブルが改訂！

マンモグラフィガイドライン 第4版

編集 (公社) 日本医学放射線学会
(公社) 日本放射線技術学会



A4 頁144 2021年 定価:4,400円[本体4,000円+税10%]

[ISBN978-4-260-04622-0]

医学書院

寄稿

とろみ調整食品が錠剤の崩壊、溶出、薬効に及ぼす影響

富田 隆 帝京平成大学大学院薬学研究科薬学専攻 教授

嚥下障害患者や高齢者が飲料や食事を摂取する際、誤嚥予防のために嚥下補助製品であるとろみ調整食品（以下、とろみ剤）が汎用される。とろみ剤は、飲料や食事に添加し均一に攪拌することで簡便にとろみを付加できる粉末状の食品である。嚥下困難者に使用することで、咽頭での飲み込み速度が遅くなり、誤嚥予防につながっている。

一方で近年、とろみ剤で錠剤を内服した患者の便中に未崩壊の錠剤が排泄されたことが報告され¹⁾、錠剤の崩壊に影響を及ぼす可能性が示唆された。筆者らは、とろみ剤が錠剤の崩壊、溶出、薬効に及ぼす影響を検証し、服薬時における使用上の注意点について知見を得たので紹介する。

とろみ調整食品の特徴

とろみ剤は、製品に添加される増粘多糖類によって、第1世代のデンプン系、第2世代のグアーガム（以下、Gua）系、第3世代のキサントガム（以下、Xan）系に分類される。現在は味やにおいが少なく、短時間で粘度が調整できることから、Xan系とろみ剤が汎用される。とろみ剤に求められる粘度は、マヨネーズ状、フレンチドレッシング状など、類似の食品を目安にした表示がなされている。また、製品ごとに添加される増粘剤の種類や含量が異なることから、調製後の粘度にばらつきが生じてしまい、製品間における粘度の比較が難しいことが知られる。そのため日本摂食嚥下リハビリテーション学会では、とろみ剤溶解液の粘度を標準化するために、LST値を提案し、3段階で表現している（表）²⁾。

介護保険施設における使用実態

筆者らが行った介護保険施設を対象としたアンケート調査から、約80%の施設で入居者がとろみ剤（Xan系が約90%、Gua系が約5%、その他が約5%）で内用薬を服薬していたことが判明した³⁾。服薬時にとろみ剤を使用していた入居者数は、1施設当たり平均17人、入居者に占める割合は平均22.5%であった³⁾。回答が得られた42施設のうち約30%の施設で、入居者の糞便中に未崩壊のまま排泄された錠剤やとろみ剤に包まれたままの散剤を発見したり、排泄事例を聴取したりした経験があることが明らかになった。服薬時にとろみ剤を使用していなかった施設においても排泄事例の発見・聴取が明らかになったことから、高齢者の場合、とろみ剤を使用していない場

●表 学会分類 2013（とろみ）の早見表（文献2より一部改変して転載）

	段階1 薄いとろみ	段階2 中間のとろみ	段階3 濃いとろみ
性状の説明 (飲んだとき)	「drink」するという表現が適切 なとろみの程度 口に入れると口腔内に広がる液体の種類・味や温度によっては、とろみが付いていることがあまり気にならない場合もある 飲み込む際に大きな力を要しないストローで容易に吸うことができる	明らかにとろみがあることを感じ、かつ「drink」するという表現が適切なとろみの程度 口腔内での動態はゆっくりですがには広がらない 舌の上でまとめやすい ストローで吸うのは抵抗があることができる	明らかにとろみが付いていて、まとまりがよい送り込むのに力が必要 スプーンで「eat」するという表現が適切なとろみの程度 ストローで吸うことは困難
性状の説明 (見たとき)	スプーンを傾けるとすっと流れ落ちる フォークの歯の間から素早く流れ落ちる カップを傾け、流れ出た後には、うっすらと跡が残る程度の付着	スプーンを傾けるととろとろと流れる フォークの歯の間からゆっくりと流れ落ちる カップを傾け、流れ出た後には、全体にコーティングしたように付着	スプーンを傾けても、形状がある程度保たれ、流れにくい フォークの歯の間から流れ出ない カップを傾けても流れ出ない（ゆっくりと塊となって落ちる）
粘度 (mPa・s)	50—150	150—300	300—500
LST 値 (mm)	36—43	32—36	30—32

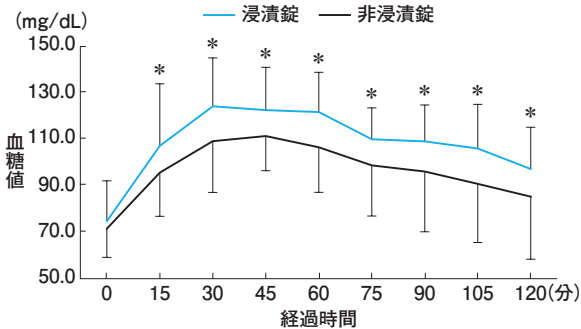
粘度：コーンプレート型回転粘度計を用い、測定温度 20℃、ずり速度 50 s⁻¹ における 1 分後の粘度測定結果。

LST 値：ラインスプレッドテスト用プラスチック測定板を用いて内径 30 mm の金属製リングに試料を 20 ml 注入し、30 秒後にリングを持ち上げ、30 秒後に試料の広がり距離を 6 点測定し、その平均値を LST 値とする。

※ 1：LST 値と粘度は完全には相関しない。そのため、特に境界値付近においては注意が必要である。

※ 2：ニュートン流体では LST 値が高く出る傾向があるため注意が必要である。

日本摂食嚥下リハ学会 HP ホームページ (https://www.jsdr.or.jp/doc/doc_manual1.html)『嚥下調整食学会分類 2013』を必ずご参照ください。



●図 ボグリボース口腔内崩壊錠を経口投与した健康成人におけるスクロース負荷後の血糖値推移（日本薬学会 YAKUGAKU ZASSHI 第 136 巻 8 号 1173 頁より一部改変して転載）

浸漬錠を服用した場合、服用後 120 分までの最高血糖値は非浸漬錠を服用した場合よりもわずかに高値を示し、最高血糖値到達時間は非浸漬錠を服用した場合よりも 15 分短縮した。
* : p < 0.01 vs. 非浸漬錠。

合であっても、服薬した内用薬が崩壊せず、薬効が十分に発現していない可能性が推察される³⁾。

とろみ剤は錠剤の服薬時にどのような影響を及ぼすのか

◆崩壊との関連

Xan系とGua系のとろみ剤に酸化マグネシウム(MgO)錠を30分間(註)浸漬させた後、浸漬錠を日局崩壊試験法に適用し、とろみ剤が錠剤の崩壊に影響するかを検証した。「薄いとろみ」に調製したXan系とろみ剤に浸漬した場合は崩壊が認められたものの、「濃いとろみ」や「中間のとろみ」に浸漬した場合は崩壊しなかった(写真)。一方でGua系とろみ剤に浸漬させた

場合、全ての濃度において崩壊は認められなかった。このことから、とろみ剤に添加される増粘剤の違いが錠剤の崩壊に影響する可能性があること、Xan系とろみ剤では、その濃度が錠剤の崩壊に影響することが示唆された⁴⁾。

◆有効成分の溶出との関連

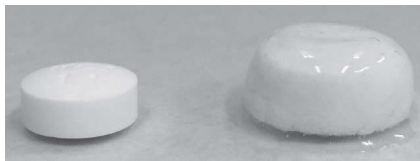
「中間のとろみ」に設定したXan系とGua系のとろみ剤に30分間浸漬させたMgO錠を、日局溶出試験法（溶出試験液：第1液、パドル法 50 rpm）に適用し、錠剤からの有効成分の溶出に影響するかを検証した。溶出試験開始後120分の溶出率は、非浸漬錠の場合は約80%であったが、Xan系とろみ剤に浸漬させた浸漬錠の溶出率は約20～40%と溶出速度の低下が認められた。さらにGua系とろみ剤に浸漬させた浸漬錠の溶出率は約3%と非常に低く、添加される増粘剤が溶出に大きく影響することが判明した^{4,5)}。

◆薬効発現との関連

とろみ剤がボグリボース口腔内崩壊錠の食後過血糖改善効果に及ぼす影響を検証するために、9人の健康成人を対象とした経口投与試験を実施した。とろみ剤はXan系を用い、濃度は「濃いとろみ」に設定した。10時間以上絶食した被験者に対し、空腹時血糖測定のための採血を実施した直後に非浸漬のボグリボース口腔内崩壊錠、ある

●とみた・たかし氏

1992 年昭和大学薬学部生物薬学科卒。薬剤師。筑波大病院薬剤部を経て 2013 年医療法人清風会ホスピタル坂東薬剤部部長。16 年岩手医大薬学部臨床薬学講座臨床薬理学分野准教授、18 年同大病院薬剤部副薬剤部長。19 年より現職。



●写真 とろみ剤に 30 分間浸漬させた酸化マグネシウム錠の比較

非浸漬錠（左）の水中崩壊時間は 7 秒程度。一方、とろみ剤に 30 分間浸漬させた浸漬錠は、膨潤するが崩壊しない（右）。

いはとろみ剤に浸漬させた同錠を投与し、直ちにスクロース水溶液（スクロース 100 g を水 150 mL に溶解した水溶液）を服用させた。血糖値は一定間隔で自己測定してもらった。服用後 120 分までの最高血糖値を Cmax、Cmax 到達時間を Tmax と定義したところ、浸漬錠を服用した場合、Tmax は非浸漬錠を服用した場合よりも 15 分短縮し、Cmax は非浸漬錠を服用した場合よりもわずかに高値を示した（図）。また浸漬錠の場合、内服後 120 分までの血糖値は、非浸漬錠よりも常に高値で推移した。この結果から、とろみ剤は薬効の発現にも影響を及ぼすことが明らかになった^{6,7)}。

＊

現時点では、服薬時にとろみ剤を使用する際の注意点として、下記の 3 点が挙げられる。

- ①とろみ剤を不適切に高濃度に調製しない
- ②とろみ剤に錠剤を浸漬させる時間の短縮^{8,9)}
- ③錠剤の崩壊と溶出に及ぼす影響が小さいことが確認された製品の選択

上記の注意点は、これまでの筆者らの研究を基に検証したものである。現在、筆者らはとろみ剤の溶解に用いる溶媒の種類、とろみ剤が添加された市販のとろみ剤飲料に着目し、これらが錠剤の崩壊、溶出に及ぼす影響を検討している。そのため今後もより一層、服薬時におけるとろみ剤の至適使用法について、多くの情報が提供できると考えている。筆者らが検証した情報を有効活用していただければ幸甚である。

註：医療施設を対象とした聞き取り調査で食前に MgO 錠をとろみ剤に浸漬し、食後に服用させた事例が多かったため、その平均時間の 30 分間に設定。

●参考文献

- 1) Geriatr Gerontol Int. 2017 [PMID : 29265750]
- 2) 藤谷順子, 他. 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会嚥下調整食分類 2013. 日摂食嚥下リハ会誌. 2013 ; 17 (3) : 255-67.
- 3) 富田隆, 他. 服薬時における嚥下補助製品の使用実態. 日摂食嚥下リハ会誌. 2019 ; 23 (1) : 37-43.
- 4) Yakugaku Zasshi. 2015 [PMID : 26028419]
- 5) Biol Pharm Bull. 2016 [PMID : 27040638]
- 6) Yakugaku Zasshi. 2016 [PMID : 27477734]
- 7) Dysphagia. 2017 [PMID : 28271294]
- 8) Sci Rep. 2020 [PMID : 32999340]
- 9) J Texture Stud. 2021 [PMID : 33495997]

THE 内科専門医問題集 1&2 WEB版付

チーフエディター

簡泉 貴彦

愛仁会高槻病院総合内科

山田 悠史

マウントサイナイ医科大学
老年医学・緩和医療科

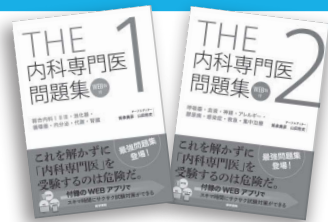
内科専門医をめざす研修医・専攻医のための臨床トレーニング問題集&WEB アプリ。トップ指導医によるエディターチームが内科専門医試験必出のトピックを厳選。内科専門医試験全体の約 60% を占める臨床問題対策に最強のツール！

これを解かずに「内科専門医」を受験するのは危険だ。

医学書院



／ウェブ版でいつでも／どこでも学習できます！



1

総合内科ⅠⅡⅢ・消化器・循環器・内分泌・代謝・腎臓

●B5

2021年 頁422

定価：7,480円(本体6,800円+税10%)

[ISBN978-4-260-04333-5]

2

呼吸器・血液・神経・アレルギー・膠原病・感染症・救急・集中治療

●B5

2021年 頁462

定価：7,480円(本体6,800円+税10%)

[ISBN978-4-260-04334-2]



WEB内科塾

内科系専門医試験対策のためのオンライン問題集

開講しました！ 詳しくは8面広告をご覧ください



こちらもおすすめ！

FAQ

患者や医療者のFAQ (Frequently Asked Questions；頻繁に尋ねられる質問)に、その領域のエキスパートが答えます。

今回のテーマ

心不全診療における心エコー図検査の活用法

日本では、欧米に先んじて超高齢社会に突入しました。高齢化に伴い、心不全患者さんはどんどん増加しているため、心不全は非循環器専門医も診療しなければならない“Common Disease”になってきたと言えます。

心不全は1つの病名ではなく、心筋症や弁膜症、冠動脈疾患など全ての心臓病の最終像です。そのため、心不全患者さんの診療はもちろん、心不全の原因となる心臓病の早期診断也非常に重要となります。そこで本稿では、心臓病を早期診断するための非侵襲的な有力ツールである、心エコー図検査の活用法を取り上げたいと思います。

FAQ 1 心不全を疑う患者さんを診療することが増えています。クリニックではどの程度まで心エコー図検査で評価すればいいのでしょうか？

息切れなどを訴えて来院した患者さんを診療する際、心不全を念頭に置いて病歴や聴診所見を入念に確認することも重要ですが、それに加えて、ぜひ心エコー図検査を実施してください。①心不全かどうか？ ②心不全の原因が何か？ を併せて診断できるからです。また、心不全と診断した後は、治

泉 知里

国立循環器病研究センター
心臓血管内科 部長

いずみ・ちさと氏/1990年京大医学部卒。天理よろづ相談所病院にジュニアレジデントとして入職。2006年循環器内科副部長、08年より救急診療部部長を兼務。18年2月に国立循環器病研究センター心臓血管内科部長として赴任、現在に至る。著書に『国循・天理よろづ印 心エコー読影ドリル【Web動画付】】(医学書院)。

療の効果も心エコー図検査で判断できます。

①心不全かどうか？

主に心腔内圧や静脈圧が上昇している所見があるかどうかで判断していきます。ドプラ法を使用できれば左室流入血流速度と三尖弁逆流シグナルの最大流速は非常に有用な指標となりますが、ドプラ法が使用できなくとも、下大静脈が拡張しているか否かだけでも重要な指標となります(図)。

②心不全の原因が何か？

左室壁運動の評価が重要となります。心不全は左室駆出率により「駆出率の低下した心不全(HFrEF)」と「左室駆出率の保たれた心不全(HEpEF)」に大きく分けられ、治療法も異なります。すなわち、左室駆出率は心不全の病態を考える上で最も基本的な指標と言えます。シン普森変法を用いて左室駆出率を定量化できればベストですが、正常なのか、ちょっと悪そうか、すごく悪いか、の3段階に分けて評価するだけでも、診察上、重要な情報となります。もう少し慣れてくれば、見た目の駆出率(Visual EF)を10%刻みで判断することも可能かもしれません。

壁厚や左室サイズも、原因心臓病を診断する上で重要な手掛かりとなりま

●表 非循環器専門医も知っておきたい心エコー図検査における評価指標

	最低限確認すべき指標	可能であれば評価すべき指標
心不全かどうかの診断/治療効果の評価	・下大静脈径 ⇒正常：20 mm 以下	ドプラ法が使用可能な場合 ・左室流入血流波形 ・三尖弁逆流血流速度
心不全の分類/原疾患の診断や悪化の有無	・大まかな収縮能 ⇒正常～過収縮・軽度低下・高度低下の3段階 ・左室サイズ ⇒見るからに大きいかどうか ・左室壁厚 ⇒見るからに厚いかどうか	・見た目の駆出率(Visual EF) ・局所的な壁運動の低下/壁の菲薄化 ・大動脈弁の石灰化
		ドプラ法が使用可能な場合 ・大動脈弁のモザイクシグナル ・3度以上の異常な逆流

す。それぞれの大きな正常値(壁厚：7～10 mm、左室サイズ：左室拡張末期径・男性55 mm以下、女性50 mm以下)を知っておくと参考になるはずです。見るからに厚い/大きい、というような感覚も実臨床では必要となります。

最近、高齢の弁膜症患者が増加しています。見逃しを防ぐため、弁の異常(輝度や厚さの異常、弁の動きの異常)も観察すると良いでしょう。

ただし、上記で述べた以外にも、心エコー図から読み取るべき指標は数多くあります(表)。クリニック、特に非循環器専門医が全ての指標を評価することは不可能ですし、使用するエコー機器の種類によっても評価できる項目は限られます。自施設でどこまで評価するのかを決めておくことも重要です。

Answer…心不全の診断や原因疾患の探索において、心エコー図検査は中心的な役割を果たします。下大静脈の拡大、左室の駆出率・サイズ・壁の厚さについて、大まかにでも結構ですので評価してください。ドプラ法が可能な機器であれば、さらに多くの情報が得られます。

FAQ 2 検診で心雑音を指摘されて受診した患者さんに心エコー図検査を行うのですが、自信がありません。確認すべきポイントを教えてください。

高齢化に伴い、大動脈弁狭窄症や僧帽弁閉鎖不全症などの弁膜症が近年増加しています。これらは慢性的な経過をたどることがほとんどで、無症状で進行することが知られています。無症状の弁膜症の多くは、検診などで心雑音が聴取されたことがきっかけで発見されます。心雑音が聴取されれば、全例に心エコー図検査を行うことが重要です。無症状の段階で必ずしも手術が必要になるわけではありませんが、通常、弁膜症および弁膜症による心機能低下は進行しますので、早期に発見して定期的に心エコー図検査でフォローし、適切な時期に手術やカテーテル治療をすることが必要です。

心エコー図検査で観察する場合、問題となる弁膜症の多くは大動脈弁と僧帽弁に見られるので、この2つの弁を中心に観察します。断層像で、弁の肥厚・輝度上昇や動きの制限、逆に異常

に大きな弁の動きなどが見られれば、弁膜症が疑われます。

カラードプラ法は、弁膜症の診断に非常に有用です。弁を通過する血流がモザイク血流になっていたり、中等度以上の逆流が見られたりした場合は、それが心雑音の原因である可能性があります。また、経過観察を必要とする有意な弁膜症である可能性も高いと考えられます。

Answer…心雑音が聴取されれば、全例に心エコー図検査を行いましょう。弁の厚さや輝度、弁の動き、弁を通過するモザイク血流や中等度以上の逆流の有無について観察してください。

もう一言 心エコー図検査は患者さんに負担なく検査できるため、心臓病のスクリーニング検査として依頼されることも多いと思います。心エコーに慣れていないと、弁膜症や心機能の評価しようとしても、それが異常かどうか、自分のエコー所見が正しいのか不安になると思います。また、いろいろな疾患のパターンを一人で経験することもなかなか難しいため、何となくおかしいと思っても、それを診断につなげることは難しいでしょう。そのため、時には自分の撮ったエコー診断が正しいかどうか答え合わせをしたくなることはないでしょうか？

先ごろ刊行した『国循・天理よろづ印 心エコー読影ドリル【Web動画付】】(医学書院)は、そんな不安や希望をお持ちの方に、動画を交えて症例を提示しながら心エコーを学んでもらえるように作成しました。ワンルックで判断できる基本的な症例から、少し特殊で臨床的な情報も加味しながら考えなければならない症例も盛り込んでいます。日頃の不安解消のため、また自分の力試しのため、ぜひこの本を手にとっていただければと願っています。

参考文献

- 1) J Am Soc Echocardiogr. 2016 [PMID：27037982]
- 2) J Am Soc Echocardiogr. 2015 [PMID：25559473]

本紙編集室ではTwitter, Facebookにて、毎週更新情報をお知らせしています。

@igakukaishinbun

記事についてご意見・ご感想をお寄せください。

新型コロナウイルスにどう立ち向かうか！ COVID-19を最前線の医師らが解説！

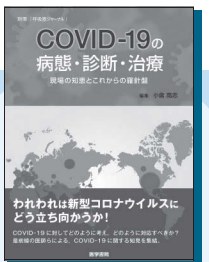
別冊『呼吸器ジャーナル』

COVID-19の病態・診断・治療

現場の知恵とこれからの羅針盤

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は2019年12月に中国の武漢で発生し、世界的大流行をもたらした。本書は、国内での第1波(2020年3月から5月にかけて)から第2波にかけて、この未知の感染症でわかった知見をまとめる事を目的に企画された。現在COVID-19についてわかっていく病態・診断・治療について、最前線の医師らが解説する。

編集 小倉高志



A4変型 頁208 2021年 定価:5,280円[本体4,800円+税10%] [ISBN978-4-260-04585-8]

医学書院

こんな問題集がほしかった！心エコー読影力が必ず

国循・天理よろづ印

心エコー読影ドリル

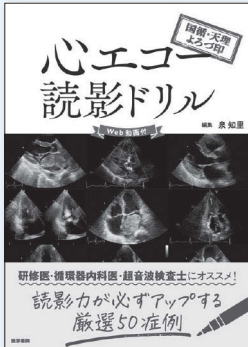
編集 泉 知里

Web動画付

心不全や弁膜症、先天性心疾患から、虚血性心疾患、心筋疾患まで、心エコー読影力さらにはその先を問う症例を厳選。解き終えた後は不正解の問題を解き直すもよし、付録の「逆引き疾患目次」「Learning Pointまとめ」で各疾患の理解を深めるもよし。ボロボロになるまで使い倒すべし！

目次

- 1章 小手調べの20症例！(Case 1～20)
- 2章 いよいよ本番の30症例！(Case 21～50)
- 付録 逆引き疾患目次／Learning Pointまとめ



●B5 2021年 頁192
定価:4,950円(本体4,500円+税)
[ISBN 978-4-260-04584-1]

upする50症例、動画185本付！

医学書院

臨床研究・疫学研究のための

因果推論
レクチャー

研究は初学者でなくても難しく感じてしまうもの。質が高く示唆に富み、興味深い臨床研究・疫学研究を行うために、因果推論の考え方と具体的な方法を解説します。

■今回の執筆者

後藤 温

横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻教授

井上 浩輔

京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教/米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校

杉山 雄大

国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター医療政策研究室長/筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野准教授

第2回 そもそも因果推論とは何か？

Today's Key Points

- ◎因果推論は EBM の実践において、有用なアプローチである。
- ◎コホート研究などのランダム化を伴わない研究で因果推論を行うときには「交絡」に注意する必要がある。
- ◎交絡がある場合も、条件付けなどの統計処理を行うことで、「仮想的な介入」による結果を比較でき、因果効果の推定が可能となる。

第 1 回は実現可能な研究デザインの考え方について解説しました。今回は因果推論の考え方を紹介します。

因果推論とはそもそも何なのでしょう？ 一般に臨床研究で行う因果推論とは、集団において曝露や治療・介入が健康に及ぼす効果（因果効果と呼ぶ）を推測するアプローチを指します。あまりピンとこないかもしれませんが、医学において因果推論と密接に関係する概念として、Evidence-Based Medicine（EBM：エビデンスに基づく医療）があります。EBM を実践している臨床家にとって、「エビデンス」は比較的身近な言葉のはずです。では、「エビデンスとは何か？」という問いに対して皆さんは、どのように回答されるでしょうか。

議論しやすいように、治療や介入に関するエビデンスに限定して話を進めていきます。『広辞苑 第7版』によると、エビデンスとは、「証拠。特に、治療法の効果などについての根拠」とあります。治療法の効果とは、当該治療法がアウトカムに及ぼす因果効果のことです。つまり、EBM の実践において私たちは、個々の論文を批判的に吟味して治療や介入について因果推論を行い、患者に適用できるかどうかを検討しているのです。

集団を比較する重要性和交絡の問題

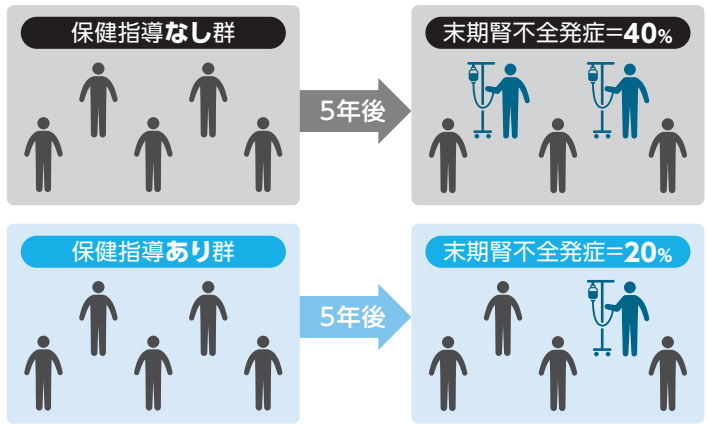
ここで、糖尿病患者における保健指導が末期腎不全の発症リスクに及ぼす因果効果を例に考えてみましょう。例えば、2 型糖尿病のある 40 歳男性 A

さんが保健指導を受けず、腎症が進行して 5 年後に末期腎不全になったとします。タイムマシンがあれば、A さんが 40 歳だった時に保健指導を受けてもらい、5 年後に末期腎不全を発症するかを観察することで、A さん個人に保健指導を行うことが末期腎不全の予防に有効であるかを評価できます。しかし、時間を巻き戻すのは現実的に不可能なので、A さん個人を対象に保健指導の因果効果を推定することはもちろんできません。そこで通常は、集団レベルでの因果推論を行うことになります。

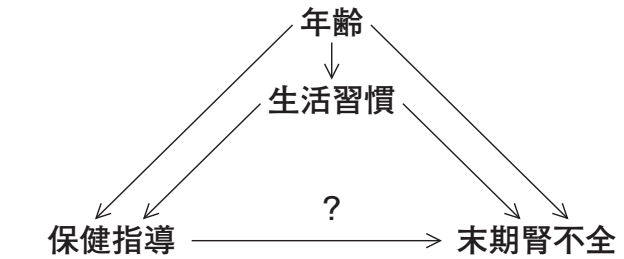
先の事例では、保健指導を受けた人たち（曝露群）と受けなかった人たち（対照群）を比べて、それぞれの群の末期腎不全の発症割合（リスク）を比較します。すると、集団レベルでの因果効果の推定に一步近づくことができるのです。この研究デザインをコホート研究と呼びます（図 1）。

少し脱線しますが、このように比較対照を置いて因果効果を推定することの重要性は古くから認識されていたようです。旧約聖書のダニエル書には、野菜食と水を 10 日間与えた群と、王が食べている肉とワインを 10 日間与えた群とを比較すると、野菜食と水を与えた群のほうが健康状態が良かったというエピソードが記されています。日本では、明治時代に海軍軍医であった高木兼寛が軍艦上での食事として、白米を中心にした群（白米群）と麦飯を中心とし野菜などを取り入れた群（麦飯群）とを比較し、麦飯群で脚気（たかき）のリスクが低かったと報告したことが有名です。

しかし、コホート研究などのランダム化を伴わない比較研究では、第 1 回でも紹介したバイアス（特に交絡）が問題となります。例えば、保健指導あり群のほうが、保健指導なし群よりも若くて健康的だったとしましょう。その場合、保健指導あり群における末期腎不全リスクが低いのは、年齢や健康的な食生活によるもので、保健指導を受けたかどうかとは関係ないかもしれません。このように曝露の有無以外にも、曝露群と対照群との間の差異が交じってしまい、曝露と疾病が見掛け上相関してしまうことがあります。この



●図1 保健指導を受けた曝露群と受けなかった対照群における末期腎不全発症割合（リスク）を比較するコホート研究の例



●図2 保健指導の有無と末期腎不全の影響を DAG から考える
年齢と生活習慣で条件付けた上で、保健指導の有無から末期腎不全リスクを比較すると、年齢や生活習慣の影響を受けない「仮想的な介入」と見なすことができ、因果効果を正しく推定できる。

現象を「交絡」と呼びます。

因果効果を正しく推定するために考えること

交絡の問題への対処法は、20 世紀後半に統計的因果推論の枠組みで理論的に確立されました。学者・分野による考え方の違いもいくつか存在しますが、本連載では、米カリフォルニア大ロサンゼルス校教授の Judea Pearl による因果推論の枠組み¹⁻³⁾を中心に説明していきたいと思います。

一般的に因果推論においては、反事実（counterfactual）的に同じ状況で曝露があった場合/なかった場合を比較し、曝露の有無による結果の違いを効果としてとらえます。このような反事実的な比較を観察したデータで行えるのかどうかを考えるためには、変数間の関係をよく知ることが重要です。例えば、先ほどの糖尿病患者における保健指導の事例ですと、Directed Acyclic Graph（DAG）を用いて、図2のように描けます（DAG は次回、詳しく説明します）。現実はあると複雑ですが、今回は図2のように、保健指導と末期腎不全に影響を与える他の因子が存在しないと仮定します。

まず、観察したデータで保健指導の有無を「仮想的な介入」の有無と見なせるか否かを考えます。集団全体で見ると、年齢や生活習慣の差異により保健指導を受けるか否かの判断が異なり、また末期腎不全の発症リスクにも違いがあるでしょう。そのため、単に保健指導の有無による末期腎不全リスクを比較しても、年齢や生活習慣による差異が結果に影響を与えてしまい（交絡）、保健指導の有無は「仮想的な介入」の有無とは見なせない、と考えられます。

では、40 歳で同じ生活習慣を有す

る集団に限定すると、どうでしょうか？ この場合、保健指導あり/なし群における年齢や生活習慣の差異がなくなります。そのため保健指導の有無による末期腎不全リスクを比較すると、年齢や生活習慣による影響を受けず、「仮想的な介入」の有無による結果を比較していると見なせることになり、因果効果を正しく推定することができます。このように交絡をもたらししている原因と結果の双方に関連する要因（図2の例では年齢と生活習慣）が等しい集団に限定することを「条件付け」と呼び、因果推論の基本となる方法の一つです。一方で、40 歳でない、または同じ生活習慣を有さない集団における因果効果は今回推定したものと異なる可能性があるので注意が必要です。詳細は別の回で解説します。

＊

今回取り上げたシナリオはとてもシンプルですが、ランダム化を伴わない研究データ（観察研究等）においても、統計的に「仮想的な介入」の有無を比較する状況を作り出すことにより、因果推論が可能となることを紹介しました。しかし実際の研究では、このような状況を作るための因子を選択するのはけっこう難しいものです。そこで今回は、条件付けを行うべき因子を検討する際に有用なツールである DAG について詳しく説明していきます。

謝辞：横浜市立大学の田栗正隆教授にご助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 林岳彦, 他. 相関と因果と丸と矢印の話——はじめてのバックドア基準. 岩波データサイエンス vol. 3. 岩波書店: 2016. pp28-48.
- 2) Pearl J, et al. Causal Inference in Statistics: A Primer. Wiley: 2016.
- 3) Pearl J, et al. The Book of Why: The New Science of Cause and Effect. Allen Lane: 2018.

呼吸器疾患の臨床的疑問を“手軽”に解決。研修医・専門医をめざす内科医にオススメ

呼吸器病
レジデントマニュアル

第6版

監修 藤田次郎

編集 石田 直／近藤康博／喜舎場朝雄

●B6変型 頁520 2021年 定価：5,500円（税込）[ISBN978-4-260-04592-6]

研修医・専攻医に必要な呼吸器疾患の基本的知識を網羅する好評書。今回は内容を全面的に見直し、**診断指針・知見をアップデート、全項目に全体像をつかむ「ポイント」欄も新設**、さらにページ数を 3/4 にスリム化し、情報の濃さはそのまま格段に読みやすくなりました。今版から**文献情報を Web 掲載し、論文データベースへのアクセスも容易**です。**COVID-19 も新設**。研修医、呼吸器専門医をめざす若手内科医にオススメです。

目次

- 1 呼吸器疾患診断へのアプローチ
- 2 呼吸器救急の実際
- 3 主な呼吸器疾患の診断と治療
- 4 慢性呼吸不全の診断と治療へのアプローチ
- 5 呼吸器疾患と社会とのかかわり



書籍の詳細はこちら

医学書院

呼吸器病
レジデントマニュアル

第6版

監修 藤田次郎
編集 石田 直
近藤康博
喜舎場朝雄呼吸器疾患の臨床的疑問を
手軽に解決

全面的に見直し、情報量はそのまま、ページ数を 3/4 にスリム化し成功
全項目の知見に「ポイント」欄を新設
最新の診療指針・知見も収録（COVID-19 も新設）
Web 掲載の文献情報から論文データベースに簡単アクセス！
医学書院

Medical Library

書評新刊案内

本紙紹介の書籍に関するお問い合わせは、医学書院販売・PR部(03-3817-5650)まで
なお、ご注文は最寄りの医学書院特約店ほか医書取扱店へ

PT/OT/STのための 臨床に活かすエビデンスと 意思決定の考えかた

藤本 修平, 竹林 崇 ● 編

B5・頁320
定価:4,180円(本体3,800円+税10%) 医学書院
ISBN978-4-260-04271-0

評者 森岡 周
畿央大教授・理学療法学

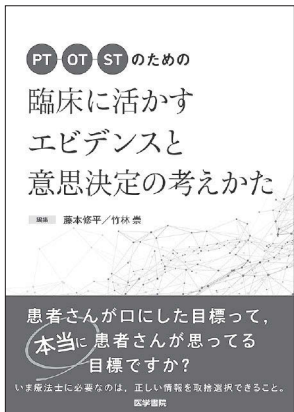
情報入手から情報共有時代へ。これは科学のパラダイム転換でもある。それは情報を惜しげもなく公開し、多角的知識を総動員し、情報改訂することが人類の発展につながると判断したからである。しかし、それは共有する者同士の情報取捨選択能力とモラルに依存するため危険性と共存している。それらを持ち得ない場合、誤情報が共有され社会混乱を招いてしまう。

情報入手能力と取捨選択能力は異なる。後者はクリティカルな視点が必要である。つまり研究能力そのものであり、発信内容に批判的吟味を加える認知能力が求められる。生命や健康に携わる職種においては、その能力は極めて重要である。PT/OT/ST(専門職)の養成課程においては、実践を中心にカリキュラム構成されている。上記視点の重要性を説く科目が欠落している学校も少なくない。情報氾濫社会において、医療教育の一丁目一番地は情報取捨選択能力の育成であると思う。

本書は4章(第1章 エビデンス, 第2章 患者の価値観, 第3章 目標設定とコミュニケーション, 第4章 ケース)で構成されている。第1, 2章を冒頭に配置したところに意味がある。

両者は一見矛盾するが、最適な医療実践には疫学によって得られた一般論(エビデンス)、患者の価値観・希望、患者の個性・多様性、環境を包含し、

情報の取捨選択能力の育成に 不可欠な書



それらに個人の経験による技能・直感的判断力を合わせる過程が求められる。これがEBMであり、エビデンスのみから判断しない。多くの専門職は誤解し、誤解により結局は旧体系の個人の経験・技能による判断に退行している傾向がある。本書は読めばその誤解が解けるであろう。一方、百花繚乱のように介入法が開発され、その支持情報ばかりを集め、

反証内容を無視するバイアス情報が講習会で提示されていることがある。3た論法(使った、治った、効いた)が医療においてつきまとい、(偽)相関であるにもかかわらず、ただちに因果とみなすミスリーディングが生まれる。中間・交絡・修飾因子の理解なくして手段を思慮深く決定できない。本書はその意味を理解させてくれる。

本書はWeb情報の信憑を考える上でSEOまで踏み込み記述している。現代では、“ググる”という造語があるように検索エンジンで調べることが反射化されている。本書は専門書ではあるも

大人のトラウマを診るということ こころの病の背景にある傷みに気づく

青木 省三, 村上 伸治, 鷲田 健二 ● 編

A5・頁224
定価:3,300円(本体3,000円+税10%) 医学書院
ISBN978-4-260-04577-3

評者 小林 桜児
神奈川県立精神医療センター副院長/医療局長

「トラウマ」という用語は、ある種のリトマス試験紙である。精神科や臨床心理に従事している者は、その用語に対する反応によって2種類に大別される。

精神症状を遺伝負因や神経伝達物質の異常から説明することを好む臨床家は、トラウマと聞くと「あまり触ってはならないパンドラの箱」といった苦手意識を感じるか、あるいは「自己責任を取らずに何でも周囲の人や環境のせいにするための口実」、などといった嫌悪感を隠し切れないかもしれない。他方、精神分析や力動的精神医学の影響を受けた臨床家は「トラウマ」を幅広く解釈し、診断や治療上不可欠な要素、と主張するであろう。

かくもトラウマという用語は、人間に対極的な反応を引き起こす。女性の性的トラウマから研究を始めたはずのFreud自身、やがてトラウマ体験は本人の空想、と解釈するに至った。第一次世界大戦中に戦争神経症を発症した兵士たちは臆病者とみなされ、イギリスの精神科医Lewis Yeallandは電気ショックで治療しようとした。トラウマ体験が心の病を引き起こすことを私たちが認めることが難しい理由の一つは、それを認めてしまうと、患者は「炭鉱のカナリア」に過ぎず、患者を取り巻く他者が、社会が、つまりはその社会に属する私たち一人ひとりが変わらなければならない、という現実と向き合うことになってしまうからではないだろうか。

本書はトラウマに関する疾病教育的

な解説から始まり、その後は多彩で豊富な症例が次々と提示されて、症状の背後に隠れたトラウマ体験への気づきを読者に促していく。

私たちは気付かなければ、変わることができない。狭義のPTSDにとどまらず、知的障害から統合失調症、そして認知症に至るまで、トラウマ体験が精神障害全般に与える影響について、専門家でなくともわかりやすい言葉で解説されている。語り口は優しく謙虚で、病状の理解の仕方も極端に心因に寄り過ぎることなく、非常にバランスが取れている。さらに患者を取り巻く家族や援助者たちへの目配りも忘れず、豊富な経験に裏付けされた助言も随所にちりばめられている。トラウマという用語に苦手意識や懐疑心を抱えている一般の方々や第一線の臨床家に、特に本書をお薦めしたい。

2012年にはハーバード大児童発達センターのShonkoffらがtoxic stressの概念を発表し、生育環境におけるトラウマが子どもの発達に与える影響について、一段と注目が集まっている。さらに近年エビジェネティクスの研究が進んで遺伝子の発現が環境因子によって変わり得ることも次々と明らかになり、もはやnatureとnurtureは対立用語ではなくなった。今後はトラウマが精神症状を生み出す神経生物学的機序も、より精緻に語られるようになっていくであろう。そのような時代の分水嶺に、トラウマという視点の大切さを教えてくれる本書が上梓されたことを素直に喜ぶたい。

ののそのことに踏み込んだことは、平均年齢が低い専門職に対する警告ととらえることができる。さらに意思決定の合理性について記述しているところに意味がある。行動経済学では当たり前となった感情が意思決定に入り込むことを専門職に向けて平易に解説している点は価値がある。

最終章はケース供覧となっており、どのような手続きによって意思決定す

るか身近にとらえることができる。この章については今後改訂されることで、それまでの総論との整合性を意識されたいと願っている。

いずれにしても、Society5.0において、医療者はAIと共存し意思決定することが求められる。まずは本書を読み、すぐそこの未来に備えていただきたい。

MEDSiの新刊

大好評!すらすら読めるバイオインフォマティクスの教科書、全面改訂

Dr.Bonoの生命科学データ解析 第2版

- 著: 坊農 秀雅 広島大学大学院統合生命科学研究科特任教授
- 定価: 3,300円(本体3,000円+税10%)
- B5変 ●頁228 ●図65・写真4 ●2021年
- ISBN978-4-8157-3011-6

▶バイオインフォマティクスの第一人者、坊農秀雅先生書き下ろしによる、ゲノム配列データの解析を中心に概観したコンパクトな教科書、3年半ぶりの改訂。改訂に際し変化の著しいデータベース、ツール、アプリなど全編にわたりアップデートを行い、macOS以外の環境にも配慮し加筆。生命科学分野等で、次世代シーケンサー(NGS)やゲノムの解析などに携わるときの土台を身につけることができる、入門者の力強い味方。



デジタル時代の研究指南書

実験データの整理法から、画像解析、統計解析、プログラミングのコツまで

デジタル細胞生物学

データベース化・ImageJ・R・コマンドライン・Git
The Digital Cell : Cell Biology as a Data Science

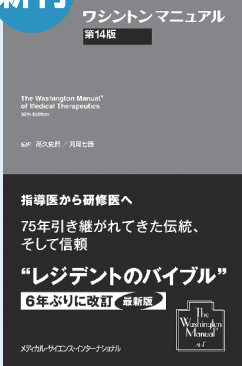
- 訳: 三浦耕太 Bioimage Analysis & Research代表 塚田祐基 名古屋大学大学院理学研究科助教
- 定価: 3,300円(本体3,000円+税10%) ●B5変 ●頁212 ●図27 ●2021年
- ISBN978-4-8157-3012-3

▶現代のデジタル化された研究環境を生き抜くために、コンピュータを活用した実験の計画・記録・データ保管と解析、結果のまとめ方を指南。ImageJやRなどをはじめとするソフトの具体的な使い方を解説し、実験の結果を最大限に活かすことを目指す。誰も教えてくれなかった手法やテクニック満載。原著者スティーブ・ロイル氏は2021年に英細胞生物学協会からブックメダルを受賞。解析で使用するスクリプトとサンプル画像はダウンロード可能。



MEDSi メディカル・サイエンス・インターナショナル TEL 03-5804-6051 http://www.medsico.jp
113-0033 東京都文京区本郷1-28-36 鳳鳴ビル FAX 03-5804-6055 E-mail info@medsico.jp

新刊



監訳

高久史磨

地域医療振興協会会長/自治医科大学名誉学長

苅尾七臣

自治医科大学内科学講座循環器内科学部門教授

ワシントンマニュアル

第14版

The Washington Manual®
of Medical Therapeutics
36th Edition

- 世界的に圧倒的な支持と評価を獲得している内科治療学のバイブル、6年ぶりに改訂。
- ベッドサイドにおける実践的知識とノウハウを網羅。
- 手順のみを示すポケットマニュアルとは一線を画し、しっかり読み込むことで、臨床能力を培い高められる。
- 看護師や薬剤師にも最新の内科治療を概観するテキストとして有用。
- 版を重ねるごとに信頼度を高めてきた、これぞスタンダード。

定価 9,570円 (本体価格 8,700円 + 税 10%)

- A5変 頁1288 ●図37・写真7 2021年
- ISBN978-4-8157-3017-8

目次 (アウトライン)

1 内科入院患者のケア	10 呼吸器疾患	17 臓器移植医療	26 内科的救急疾患
2 栄養療法	11 アレルギーと免疫疾患	18 消化器疾患	27 神経内科疾患
3 心臓病の予防	12 水分・電解質の管理	19 肝疾患	28 中毒学
4 虚血性心疾患	13 腎疾患	20 止血異常と血栓症	付録
5 心不全と心筋症	14 感染症の治療	21 血液疾患・輸血療法	A 免疫法と曝露後の治療
6 心臓疾患と心臓弁膜症	15 抗菌薬	22 癌	B 感染予防対策と隔離法
7 不整脈	16 性感染症、ヒト免疫不全ウイルスと後天性免疫不全症候群	23 糖尿病と関連疾患	C 二次救命処置のアルゴリズム
8 重症患者の管理		24 内分泌	
9 閉塞性肺疾患		25 関節炎とリウマチ性疾患	索引

MEDSi メディカル・サイエンス・インターナショナル TEL 03-5804-6051 http://www.medsico.jp
113-0033 東京都文京区本郷1-28-36 FAX 03-5804-6055 E-mail info@medsico.jp

国循・天理よろづ印 心エコー読影ドリル

泉 知里 ● 編

B5・頁192
定価：4,950円（本体4,500円＋税10％） 医学書院
ISBN978-4-260-04584-1

心エコーには読影が必要だ。私は、この書籍がハートチームに必須の一冊になると確信している。超高齢社会の中で心疾患は増え続け

ており、特に心不全症例の増加は顕著である。そのような社会的

背景の中で、心エコー図検査の需要は今後も増え続ける。それは心エコーの特性がベッドサイドでいつでもリアルタイムに心疾患や血行動態を評価することができるからである。在宅医療でもクリニック診療でも病院の救急室でも病棟でも、あらゆる医療の現場に心エコー図検査は拡散していくだろう。

私が心エコーを学び始めた時、自分で創意工夫をして自由自在に画像を記録できることにワクワクした。妙な全能感があり、それはそれは楽しい時間だった。ところがある日、目の前の患者さんの心不全は3か月前に予測できたことに気付かされることになった。自分が記録した心エコー図はきちんと読影されておらず、心不全発症を防ぎきれなかったのである。まさかその現場に自分が立ち会うとは想定外だった。学会で聞いたこと、教科書で読んだことが、目の前で起こっていることにつなげられなかったのである。

それはなぜか。自分のできの悪さを棚に上げると、「学び方」がなかった。

いわゆる「教科書」があっても「ドリル」はなかったのである。私たちが勉強するとき、教科書と演習、すなわち

「ドリル」はいつもセットだったはず。小学校からずーっとそうだった。なぜプロの現場にはそれがなかったのか、とても不思議である。

そこに登場したのが、この『国循・天理よろづ印 心エコー読影ドリル【Web 動画付】』である。こんな本は見たことがない。この本には泉知里先生とその仲間たちの経験が詰まっている。エビデンスに裏打ちされた知識はもちろん科学的思考の素材だが、臨床につなげるためには正しい経験が不可欠である。日本でも有数の施設から多くの若手医師と技師が参加した本書は、自宅で、あるいは職場で、かけがえのない心エコー図読影の経験を自分のペースで経験することができる貴重な書籍である。

ここからは、皆さんの出番だ。ハートチームに参加して心エコー図に触れようとお考えであれば、ぜひ本書を活用すべきである。成功した先輩たちは、必ず良い経験をしている。今度はあなたが本書を通じて知識と経験を手に入れる番だ。ぜひ、自分に投資してはいいだろう。

評者 渡辺 弘之

東京ベイ・浦安市川医療センター
ハートセンター長

救急・集中治療領域における緩和ケア

氏家 良人 ● 監修
木澤 義之 ● 編B5・頁200
定価：2,970円（本体2,700円＋税10％） 医学書院
ISBN978-4-260-04147-8

Palliative emergency medicine（救急緩和）というのは、世界でも比較的新しいトピックで、北米の救急医学にはフェローシップコース

もできている。救命・集中治療と緩和ケアな

恋愛小説くらいベクトルの違うもののように見えるが、どちらも必要なんだ。生きとし生けるものは全てに始まりと終わりがあり、人間の死亡率はなんと

100%！ 一世を風靡した『鬼滅の刃』の炎柱、煉獄杏寿郎も「老いることも死ぬことも人間というはかない生き物の美しさだ」と言っているではないか。患者さんの人生において、その人自身の価値観を尊重し、その人らしい人生を送る「生き方（死に方ではないよ）」をお手伝いすることもわれわれ医療者の大事な仕事であり、救急・集中治療も緩和ケアも目の前の患者さんにとっては非常に重要だ。患者さんの意思に反した延命処置がいかに医学的に無駄であり、患者さんの自尊心を傷つけているかということは、世間でもたびたび議論的になっている。その意味では、本書は手探り状態の日本の「救急・集中治療の緩和ケア」において“一寸先は光”をまさしく照らしてくれる。

医学生や研修医も含め、多くの医師はこんなの習ったことがない。目の前の困難事例を各自の臨床能力と経験だけで乗り切ってつらい思いをしていることだろう。でも本書を読めば大丈夫。本書はその歴史的成り立ちから、考え方、さらには具体的な対処法まで、熱く深く記載されている渾身の一冊となっている。決してHow to だけでは語れないんだ。

緩和ケアを取り入れるからといって、治療を決して諦めたわけではない。

筆の機会をいただいたことがあるが、書き始めるとどうしてもボリュームが増えてしまう。しかしこの本は多くの疾患を網羅しながらも、あえてコンパクトにボリュームもなるべく少なくされている。つまりは、諸先輩方が本当はまだまだ伝えたいことを泣く泣く我慢してそぎ落とし、これだけは本当に伝えたいということを練りに練った至高の内容を書いているのである。となると、そう、インターネットで必要とされる情報の取捨選択がこの本では不要なのである。

であれば内視鏡検査をしている現場で困ったときにまず何をすればいいか、答えは見えてくる。そう、ググる前にまずはこの本を手にとればよいのである。さらには選りすぐった内容だけが書かれているので、アトラス集で

評者 林 寛之

福井大病院教授・総合診療部長

驚くなかれ、救急・集中治療に緩和ケアを導入することは、生存期間が短くなることはなく、むしろQOLが向上し、より人間的、より

患者さんの希望に沿った医療が提供できるということ。よりつらくないようにし、かつ寄り添うこともできるのだ。医療者としてひと皮むけるために、知っておいて損はない内容になっている。

治療の差し控えは、法的意義も十分考慮し、あくまでも十分な話し合いの上で患者さん自身の価値観を確認しないといけない。話し合いも伝わらなければ意味がない。一方的に伝えるのでは話し合いとは言えない。夫婦間ですら「言った」「言わない」でトラブルになる（うちだけか？）こともあるのだから、慎重に手順を踏まないとけない。病を診るのではなく、人を診る「愛」がそこには必要なのだ。

急性期におけるACP（Advance Care Planning）とコミュニケーション術、迅速緩和ケア評価ABCD、スクリーニングプログラム「PASSION」、意思決定の5つのStep、SPIKESプロトコル、GRIEV_ING、医療倫理の4原則、Jonsenの臨床倫理4分割法、家族ケア……などなど押さえておきたいポイントがわかりやすく解説してある……ほらほら、だんだん知りたくなってきただしょ？ 知っているか知らないかで大きく差が出るのが、この新しい分野、救急緩和なんだ。人生に寄り添える医療者への成長の礎にこの一冊があるように思う。ベテランの医師も研修医もナースも皆が知っておくと、患者さんのいざというときに役立つ医療者になれるよ。

ありながら教科書としても最初から最後まであつという間に読めてしまうのである。はは一ん、これは諸先輩方からインターネット世代の若者への考え抜かれた現代版のギフト（アトラス本）なのか。これは買うしかない。え、しかも安い（笑）。

よし、そっちがその気なら、この本を手垢が付くまで隅から隅まで読んで、わからないことあればこの本でこそっと調べて、どんどん脳内に叩き込んでやろう。そうしたら、ググる必要もない、この本を開く必要もない。すっかり頭の中が整理されたらもう捨ててもよいかもしれない（極論）。そうになったら執筆陣の先輩方にもにんまりしてくれるであろうし、ようやく足元くらいには追いつけるかな。善は急げ！ポチッとな。

上部消化管内視鏡診断アトラス

長浜 隆司、竹内 学 ● 編

A5・頁268
定価：5,940円（本体5,400円＋税10％） 医学書院
ISBN978-4-260-04155-3

内視鏡診断が一人前にできるというのは並大抵のことではない。自分も中堅の域に差し掛かってきたが、今でもわからないことだらけで、先人たちが築いてきた診断学の奥深さには何度も打ちのめされてきた。

一方で、今は何でもインターネットで調べられる時代となった。わからないことがあれば、スマートフォン片手に簡単にググって（検索して）、情報を得ることができる。確かに便利極まりないが、情報が溢れかえっており、何が正しくて何が重要なのかの取捨選択が難しい。こうして手に入る情報は、まったくと言ってよいほど自分の頭に残っていない。そう、これでは頭の中が整理できないのである。

そんな中、多くの内視鏡診断の達人である諸先輩が執筆され、恩師の長浜隆司先生と、何度も講演を拝聴し勉強

評者 港 洋平

NTT東日本関東病院消化器内科

させていただいた竹内学先生がご編集された『上部消化管内視鏡診断アトラス』が刊行された。アトラス集という

と、大きくて重い本で医局の本棚の片隅にたずむ、持っているけどなかなか手に取らない写真付きの辞書といったイメージであ

ったが（僕以外の先生方はそんなことありませんのでご容赦ください）、この本はなんと手に取れるコンパクトサイズではないか（iPadより小さい）。にもかかわらず、実に多岐にわたる疾患が網羅されている。まあさすがに疾患くらいは私も全部知っているであろうと高をくくっていたら、実は知らなかった疾患もあった（恥ずかしいのであえてここで明かすまい）。さらにさらに、まさに知りたい情報が、疾患ごとに“コッ”として凝縮されてまとめられている。

これは半端ない。自分もこれまで執

手垢が付くまで読めるギフト
(アトラス本)、ここに誕生!

医学書院のウェブサイトがリニューアルしました

<https://www.igaku-shoin.co.jp/>

欲しい情報がすぐに見つかる

キーワードの検索結果から、書籍・雑誌・コラム等のジャンル別に絞り込みが可能！

充実の書籍・雑誌詳細ページ

立ち読み・書評など参考になる情報を数多く掲載！

医学書院IDでもっと便利に

登録した商品の更新情報（正誤表・改版等）、医学界新聞最新号の通知が届く！

医学書院Counmで動画公開中！
高齢者ERのCliché〔クリシェ〕増井伸高先生（札幌東徳洲会病院救急科）が、
高齢者救急診療で陥りがちな
「あるある（クリシェ）」を解決します！



内科系専門医試験対策のためのオンライン問題集



開講しました!

トップ指導医たちが吟味を重ねた
1200超の良問が内科系専門医
試験合格をサポート!

特徴

- ① トップ指導医たちによる最強の臨床トレーニングWEBアプリ
- ② 内科系専門医試験の出題形式にそって作成され、専門医カリキュラムの重要トピックを網羅。
- ③ 最新のガイドライン・エビデンスをふまえた問題と解説により内科臨床の必須事項は一通り学ぶことができる。
- ④ 専門医試験の約60%を占める臨床問題対策に最適の学習ツール
- ⑤ スマホ、タブレット、PCでいつでもどこでもスキマ時間に効率的に試験対策。学習支援機能も充実

主なエディター



筒泉 貴彦
愛仁会高槻病院
総合内科主任部長



山田悠史
マウントサイナイ医科大学
老年医学・緩和医療科

こちらに
アクセス!<https://www.igaku-shoin.co.jp/webnaikajuku>

医学書院 WEB 内科塾

利用環境 対応ブラウザ: Internet Explorer, Microsoft Edge, Chrome, Firefox, Safari の最新版
※WEB内科塾のご利用にはインターネット接続環境が必要になります。

● 定価: 30,800円 (28,000円+税)
: 1年間

収載内容 (計1248問)



THE 内科専門医問題集 1
WEB版付 (207問)



THE 内科専門医問題集 2
WEB版付 (223問)



THE 総合内科ドリル
WEB版付 (218問)



目でみるトレーニング—認定内科医・認定内科専門医受験のための151題(152問)

目でみるトレーニング第2集—内科系専門医受験のための臨床実地問題(159問)

目でみるトレーニング第3集—内科系専門医受験のための必修臨床問題(142問)

目でみるトレーニング第4集—内科系専門医受験のための必修臨床問題(147問)

※ 収載書籍および問題数は2021年1月時点の予定となります。予告なく変更・収載される可能性があります。

医学書院

2021年5月発行の医学雑誌特集テーマ一覧

冊子版および電子版等の年間購読料につきましては、医学書院ホームページをご覧ください。 医学書院発行

公衆衛生

6
増大

Vol.85 No.6

1部定価: 2,640円(税込)

COVID-19が流行しない社会を目指す
社会医学・環境衛生学の視点から

臨床整形外科

増大

Vol.56 No.5

特別定価: 6,380円(税込)

外来・当直
整形外科エマージェンシー・マニュアル

medicina

5

Vol.58 No.6

1部定価: 2,860円(税込)

デジタル内科学の勃興
オンライン診療、AI、治療用アプリ

臨床婦人科産科

5

Vol.75 No.5

1部定価: 2,970円(税込)

頸管熟化と子宮収縮の徹底理解!
安全な分娩誘発・計画分娩のために

総合診療

5

Vol.31 No.5

1部定価: 2,750円(税込)

臨床医のための 進化するアウトプット
学術論文からオンライン勉強会・SNSまで

臨床眼科

5

Vol.75 No.5

1部定価: 3,080円(税込)

第74回日本臨床眼科学会講演集(3)

呼吸器ジャーナル
(旧 呼吸と循環)

Vol.69 No.2

1部定価: 4,400円(税込)

エキスパートが教える呼吸器内視鏡診療
実地臨床で役立つ秘訣

耳鼻咽喉科・頭頸部外科

5

Vol.93 No.6

1部定価: 2,970円(税込)

遠隔医療の“いま”と“これから”

胃と腸

5

Vol.56 No.6

1部定価: 3,520円(税込)

上部消化管非腫瘍性ポリープ
の内視鏡所見と病理所見

臨床泌尿器科

5

Vol.75 No.6

1部定価: 3,080円(税込)

躍動するオフィスウロロジー
その多様性に迫る!

脳神経外科

Vol.49 No.3

1部定価: 6,380円(税込)

グリオーマ
現在の常識と近未来のスタンダード

総合リハビリテーション

5

Vol.49 No.5

1部定価: 2,530円(税込)

新しい整形外科手術と
リハビリテーション診療

BRAIN and NERVE

増大

Vol.73 No.5

特別定価: 6,380円(税込)

中枢神経の自己免疫性・
炎症性疾患ハンドブック

理学療法ジャーナル

5

Vol.55 No.5

1部定価: 1,980円(税込)

目標に基づく理学療法のための
臨床推論—症状・疾患別の実例

精神医学

増大

Vol.63 No.5

特別定価: 5,500円(税込)

精神科クリニカル・パール
先達に学ぶ

臨床検査

6

Vol.65 No.6

1部定価: 2,420円(税込)

典型例の臨床検査を学ぶ

臨床外科

5

Vol.76 No.5

1部定価: 2,970円(税込)

側方リンパ節郭清のすべて
開腹からロボット手術まで

病院

5

Vol.80 No.5

1部定価: 3,300円(税込)

働き方改革のための生産性向上



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23 [WEBサイト] <https://www.igaku-shoin.co.jp>
[販売・PR部] TEL: 03-3817-5650 FAX: 03-3815-7804 E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp