

設を認定するために必要な指導医として認定される。暫定研修施設は、暫定指導医が2人(初年度は1人)いて、放射線照射設備があり病理医がいること、緩和ケアチームあるいは病棟があり(計画中を含む)、がん患者を総合的に診療できることが条件となっている。

現時点ではすべてが暫定で動いている中、良質の腫瘍内科医を認定していく審査は厳しいものでなければならないという専門医制度委員会の共通の認識から、資格試験を受けようとする医師からは厳しいという批判を受ける難易度となっている。現在受験しているのは、がんセンターや大学病院、地域がん診療拠点病院・連携病院となる一般病院の医長や部長クラスの医師である。基本的ながんの知識は豊富であり、専門の臓器がんについては高いレベルをもっている一方、専門外の臓器腫瘍については必ずしも十分な知識と経験があるとは言いがたい。そのため輩出される専門医の質を担保するために3つのハードルを設けている。

1. 病歴要約提示

一つめのハードルは30症例の病歴要約である。前述のように現在のがん専門医の多くは1臓器がんに対する専門医である。これは今までの卒業教育が広く臓器横断的に行われず臓器特異的になされた結果である。このため他臓器について教育を受ける機会がなく、腫瘍内科あるいはがん薬物療法専門医となるための各臓器がんの特徴、腫瘍生物学の知識や経験が少ない。そのため少なくとも3臓器・領域のがんについてそれぞれ3例以上、できるだけ造血器腫瘍を含めて病歴の要約を30例分提出することが課せられた。症例はがん薬物療法を実施した例で、主訴、病歴、検査所見、がん薬物療法の実際、効果、副作用対策、支持療法、緩和医療を記載する。またエビデンスに基づき文献を引用して考察を行う。専門医制度委員のメンバーからも異論はあったが剖検例1例の提示も求めることにした。それは少なくとも剖検がなされる施設であること、受験者が剖検を実施する診療科、チームに所属して診療を実施し、さらに剖検の検討会が行われその報告がなされていることを保証する。これで十分とは考えられないが、剖検を実施す

るにあたっては患者・家族とのコミュニケーションがよくなければ剖検の承諾は得られない。また担当医・担当科の相当な時間と労力を要し、病院にとっても費用がかかるけれども、自ら実施した検査や治療を検証する重要な勉強の機会であって当該施設と診療科の質を担保することになると考えるからである。手術例も手術所見をつけて提示をお願いしている。

2. 筆記試験

がんに関する基本的な知識や技術が備わっているかどうかは幅広く基礎から臨床まで各臓器がんに関する問題を解答することによってある程度評価できる。試験問題は日本臨床腫瘍学会編のテキストブックである「臨床腫瘍学」(癌と化学療法社, 2004年)「新臨床腫瘍学」(南江堂, 2006年)と年2回開催される教育セミナーの中から出題される。前述のコアカリキュラムを網羅する形で出題数100~200問、基礎的な腫瘍学から25%、臨床から75%が出される。面接試験のみでは臨床的な能力を測ることが難しいので2006年の試験からは、臨床実地問題を導入している。臨床経験が少ない分野の問題を解答することはかなり難しい。

3. 面接試験

1,2では本当になが患者をプライマリーにケアしたか、どのぐらい臨床力があるか、病歴要約、筆記試験では十分評価できないので面接試験を課している。病歴要約で提出された30例のうち適切な1例を選び2人の試験官と1人の受験者が症例検討をする。面接を通して実際の診療内容、検査や治療方針の根拠、最新のエビデンスが理解されているかどうか、また予後について解説できるかどうかを評価する。さらに臨床試験の位置づけと実施、医療安全管理、インフォームドコンセント、個人情報保護なども必ず質問するようにしている。

4. 判定

提出された病歴要約は2人の独立した査読者が減点方式で評価を行い、受験者が実際に当該がん患者を適切に診療し、考察ができていないかを判断する。100点満点とし、減点法で2人の査読者から60点以下の評価を下された受験者は筆記・面接試験を受けることができない。2005年

表2 臨床腫瘍学研修プログラム¹⁾

7年の研修プログラム
2年 初期臨床研修
5年 臨床腫瘍学研修プログラム
① 少なくとも2年間はフルタイムの認定研修施設での研修が必要。 フルタイムとは標準的な勤務時間のうち80%以上ががん患者のケアを行う。 これにはがん患者の管理やコンサルテーション, がん専門外来での診療, 定期的な臨床カンファランス, 患者の処置, 学会参加, 文献検索を含む。
② 将来, 大学・研究所において教育・研究に従事する予定の腫瘍医は患者の診察, ケア, 治療に関連した研究を, 海外研修を含め1年以上行うことを薦める。

から資格試験がはじまりこれまで2回実施されたが, これまで数%の受験者がこの段階で不合格となっている。

病歴要約の段階をクリアしたあと筆記試験で基準以上の正答率, 面接試験で「可」以上をとらなければ合格とならない。筆記試験で70%以上の正答率を基準としているが, 問題の難易度, 正答率の平均値を考慮して最終的な合格ラインを決定している。第一回の試験の合格率は約90%であった。2006年度は病歴要約の段階ですでに10%近い不合格者を出している。

専門医試験のあるべき姿

日本臨床腫瘍学会では, 2005年度に最初のがん薬物療法専門医が誕生し, 2006年11月に第2回目の専門医試験が行われた。専門医1期生はさらに3年のがんの診療や研究を行い, 次の条件が整っていれば2009年度には指導医となる資格ができる。条件としては卒業後初期研修終了後10年以上がん治療に関する研究活動を行い, 臨床腫瘍学に関連した論文5編以上, 日本臨床腫瘍学会での発表3編以上が要求される。これらの条件を満たした専門医は, 暫定ではなく本来の指導医となる。

彼らが所属する施設の研修体制を整え, JSMOの研修カリキュラムに基づいて若い医師が研修できるようにすれば, 現在実施している厳しいとも言える試験は必要がなくなる可能性がある。つまり基本的な知識を問う筆記試験だけで, 指導医が保証する受験者であれば臨床経験は十分と考えられるので病歴要約の提出や面接試験は必要がないかもしれない。ただ, その条件としては複数の指導医と体制の整った施設が必要である。その要件

はカリキュラムの中に規定されている。

1. 研修期間と施設

前述のように研修期間は初期研修2年の後5年間のがんの診療が必要とされる(表2)。そのうち研修認定施設で指導医のもと少なくとも2年間の臨床修練を必要としている。残りの3年間は必ずしも研修認定施設で修練を積む必要はないが, 放射線設備がないなどの理由で研修施設になれない病院は教育関連病院として認定・機能し, そういった教育体制がととのった施設での研修をすすめていくことが必要と考える。

研修認定施設の要件は表3にあるように, 能力のある複数の指導医の存在, 適切な施設環境と十分な臨床経験ができるだけのがん患者の数が担保されなければならない。表4は著者らの施設で実施している教育プログラムである。腫瘍内科1つの診療科では当然十分な臨床経験をつむことは不可能である。他科の協力を得て放射線科, 外科, 病理, 輸血部などをローテーションして診断技術や局所療法を学び, 腫瘍内科では全身的な治療である化学療法や細胞療法を習得するとともに, 担がん患者を全人的に診療できる医師を育成していくことが重要である。

認定された施設が, 研修体制や設備において十分であるか定期的な施設監査も重要である。暫定が解かれ本来の認定施設になった際には, 当該施設と利害関係のない機関による施設監査を実施する必要がある。

2. 更新制度

がんの診療は日進月歩であり, それに応えるべく施設ならび指導医, 専門医の更新制度が確立されなければならない。施設においては上述のようにカリキュラムに記載されている施設認

表3 NPO法人日本臨床腫瘍学会臨床腫瘍学コアカリキュラム¹⁾
腫瘍内科研修に必要な指導者・施設要件

- ・ 研修責任者(腫瘍内科専門医またはそれ相当の資格のある医師)
プログラム作成, 実施, 評価
- ・ 指導医
研修責任者を含む3人の有資格者(指導医または専門医)
週に10時間以上研修生の教育に携わることができる
- ・ 教育プログラム
 - ① 教育環境が整備されている
 - ② 専門家としての意識 - 倫理
自らの関心よりも患者, 社会の要求に応え, 高い水準の関連研究に従事
そのため学会, 地域プログラム, 施設内委員会への参加をすすめる
 - ③ 研修生としてとるべき責任についての明確化
 - ④ 臨床環境・施設要件
 - ・ 入院・外来: 広い範囲のがん患者の治療
急性・慢性の患者, 治療効果, 悪い知らせを含む説明と同意
 - ・ 病院: 病理, 画像診断, RI, 輸血, 薬理, 免疫, 外科
 - ⑤ 最新の技術・知識: 医学生涯教育(CME)
 - ⑥ 他の専門分野の理解

表4 腫瘍内科専門医養成プログラム(福岡大学内科)

- ・ 初期臨床研修 2年間
- ・ 後期臨床研修(内科)
半年~1年間 一般病院内科(common disease, 救急医療)
- ・ 腫瘍内科トレーニング 5年
内科病棟・外来
白血病・リンパ腫, その他血液疾患: 診断, 病期決定, 治療, 移植
固形癌: 化学療法, 放射線療法, 細胞療法
外科(呼吸器・乳房・消化器)ローテーション 3か月~半年
輸血部ローテーション(選択): 輸血療法, 造血幹細胞採取・保存
病理学(固形癌または造血器腫瘍): 3か月~半年
- ・ 白血病・リンパ腫, 乳がん, 肺がん, 感染症の集学的カンファレンスのオーガナイザーとして参加
(関連科, 病理医・細胞診技師, 看護師, 薬剤師, 検査技師)

定基準が守られているかどうかを外部の調査機関が, たとえば日本専門医認定機構による査察が望ましいが, 少なくとも利害関係のない複数の日本臨床腫瘍学会認定指導医が査察をすることが望まれる。

一方専門医, 指導医においても最新の知識や技術が要求される。セミナーや学会を通して, あるいは学術論文を通して勉強し, 新しい知識や技術を習得していかなければならない。少なくとも5年に一度は最新の情報をいれた, 腫瘍内科医が必要とする知識・技術について評価できるなんらかの試験が必要である。米国内科学会で実施されているre-certification examination (<http://www.abim.org/moc/ssmedon.shtml>)のよう

に筆記試験で評価するのが实际的であろうと考える。それによって専門医や指導医のレベルを担保していく。

このように, まだ暫定で動いている現状を打破するために, 毎年認定される専門医を中心に, 段階的に一つ一つ障害を取り除いて専門医制度を充実させていくことが重要である。その充実によって腫瘍内科医として質の高い医師が輩出できるものと確信している。

文 献

- 1) Hansen HH, Bajorin DF, Muss HB, et al; ESMO/ASCO Task Force on Global Curriculum in Medical Oncology. Recommendations for a global core curriculum in medical oncology. J Clin Oncol 2004; 22: 4616.



今, 求められている腫瘍内科

臨床腫瘍医になるには*

直江 知樹**

Key Words: medical oncologist, internal medicine, hematology, oncology

医]になるためのキャリアパスについて考えてみたい。

はじめに

大学の内科学講座を担当する者、とりわけ大学院の分野名として「腫瘍内科学」を掲げている著者にとって、このテーマは大きな課題である。現在のところ、卒業後臨床医を目指すには、まず日常診療で頻繁に遭遇する病気や病態に適切に対応できるよう、プライマリ・ケアの基本的な診療能力を身につけ(初期研修)、次いで特定の診療科に所属し、専門的知識および技術を習得し、認定医・専門医を目指す(後期研修)ことになっている。一方、臨床系大学院は、研修プログラムと时期的に重なり、その立ち位置がはっきりしなくなってきた。教育者や研究者の育成のだけでなく、高度の専門職を育成することが提言され、その改革が必要になっている。さて、このテーマが難解にして重要な理由は、これまで大学が「腫瘍内科医」よりも、臓器別専門医や研究者の育成に力を入れてきたことにある。ここでは、「腫瘍内科医」が求められてきた背景とともに、がんの診断からターミナル・ケアまでを含むチーム医療の要として、あるいは基礎研究を臨床研究に橋渡しする人材として、そのほかさまざまな状況で求められている「腫瘍内科

「腫瘍内科」の背景

医学部における内科学教室では、第一内科、第二内科・・・というナンバー内科制度から、臓器別内科に移行したところが多い。内科が高度化するにつれてより専門的なサブスペシャリティを求められたことと、ナンバー内科制度の弊害が指摘されるようになってきたことが背景にある。平成10~12年頃に行われた国立大学の大学院重点化が、教授の増加を可能とし、消化器や呼吸器などの名前を冠した臓器内科が続々と誕生した。

著者の所属する名古屋大学では、卒業後市中の病院で数年間、臨床研修を行ってから大学院へ入学するが、平成12年以前は、おおざっぱに言えばどの病院で研修するかで入局する内科が決まっていた。

臓器別に再編成が進められると、確かに多くのメリットが感じられる。より専門性の高い診療、教育・研究の促進と効率化、患者にわかりやすい診療科など、ずいぶんすっきりした。しかし、デメリットも少しずつ見えてきた。臓器別は必ずしも機能別・治療別ではないこと、境界領域の患者の取扱い、(ここでは本論から外れるが、関連中小病院との人事交流)などである。

* How to become a medical oncologist.

** Tomoki NAOE, M.D., Ph.D.: 名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学[〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65]; Department of Hematology & Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, JAPAN

縦糸と同時に横糸の重要性が再認識されてきたとも言える。

血液内科でもっとも多い疾患の一つである悪性リンパ腫を例にとってみよう。リンパ節以外の臓器発生例が多く、精神科以外のほぼすべての診療科から送られてくる。診断の決め手は、病理診断で、診断に迷う場合は、染色体検査・遺伝子検査なども駆使される。治療方法は化学療法のみならず、抗体療法、放射線療法、外科切除、幹細胞移植、ピロリ菌除菌、無治療経過観察など、多岐にわたる。そのため、実にさまざまな診療科・部門のスタッフとコミュニケーションをとることになる。これはリンパ腫に限った話ではなく、局所治療で十分治療ができる腫瘍以外、ほぼすべてがあてはまるであろう。この場合、誰がチーム医療の責任者になるのだろうか？多くの医師達(病理医, 外科医, 放射線診断医, 放射線治療医, 精神科医, 緩和ケア医), 看護師, 薬剤師によるチーム医療の中心となるべき医師こそ「腫瘍内科医」であろう。

「がん」生物学が進歩し、違った臓器の腫瘍であっても、「がん」に共通する分子基盤が明らかになってきている。たとえば、シグナル経路の異常、細胞周期・アポトーシスの異常などである。がんの分子病態を基盤とした標的療法の開発では、イマチニブなどがめざましい成果を上げている。適応は慢性骨髄性白血病から消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫(日本では未承認)へと拡大しており、この背景にはc-Kit, PDGFRの活性化変異があることが明らかにされている。現在は難治あるいは致死的な疾患であっても、将来の研究開発により、病勢のコントロールが可能となる「がん」種が増えてくることは間違いない。それとともに、「がん」有病率は罹患数以上に増えてくるであろう。

また一方で、残念ではあるが、化学療法における医療過誤、エビデンスの低い化学療法、診療各科・各部署ばらばらの化学療法体制、緩和ケアチーム不在という実態も見えてきている。なによりも、もっとも「がん」患者が集まる外科にあつては、化学療法は手術療法の補助・アジュバントでしかなく、化学療法専任の医師が不在であったことも大きい。また、たらい回しにな

りかねない原発不明がんや末期がんについては、臓器別診療の影の部分でもあった。

米国では、歴史的に抗がん剤を日常的に扱う診療科は血液内科であったこともあり、抗がん剤治療の黎明期は、ほぼ血液内科出身の医師の手によってゆだねられていた。したがって、今日の「がん」専門医制度においてもHematology/OncologyのBoardをもつ医師は多い。日本でも、抗がん剤治療の先達には血液出身者は多かった。最近の若い人は、あまりにも忙しすぎるのか、他の「がん」種まで関心をもつ医師は少なくなってきた。しかし、各病院で化学療法の集中化を行う中で、化学療法の専門医に対する要望は日増しに高まっている。学生や若い医師には、臨床腫瘍学にも関心をもってもらいたいと考え、われわれの教室は血液・腫瘍内科学と称している。今後は、「腫瘍内科学」大学院の実質化と優秀な腫瘍内科医の人材育成が課題となっている。

これから腫瘍内科医を目指す学生へ

これから腫瘍内科医を目指すには、わかりやすい目標として、日本臨床腫瘍学会の「がん薬物療法専門医」資格を取得することがあげられる。具体的アドバイスとしては、①卒後初期研修病院として、一般病院であっても抗がん治療を積極的に行う内科医・外科医が充実している病院がよく、②後期研修には、学会研修認定施設において、本学会所定の研修カリキュラムに従い2年以上、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の臨床研修を行い(がんセンターなどのがん専門病院のレジデントが最短であろう)、③大学でさらに臓器別のスペシャリティについて、臨床研究/基礎研究/疫学研究を並行して行い、論文作成・教育指導の経験を積むという、ホップ・ステップ・ジャンプの3段階を意識してみてもどうだろうか？

くどいようだが、一段目は内科・外科や腫瘍・非腫瘍にとらわれないことが建前であるが、病院の「がん治療」に取り組む雰囲気は大事であるし、目標とする先輩がいた方がよかる。二段目は「がん」を複数臓器におけるがん治療を横断的に学ぶことである。ここで少なくとも3臓器・領域における抗がん剤治療をできるだけ多く、

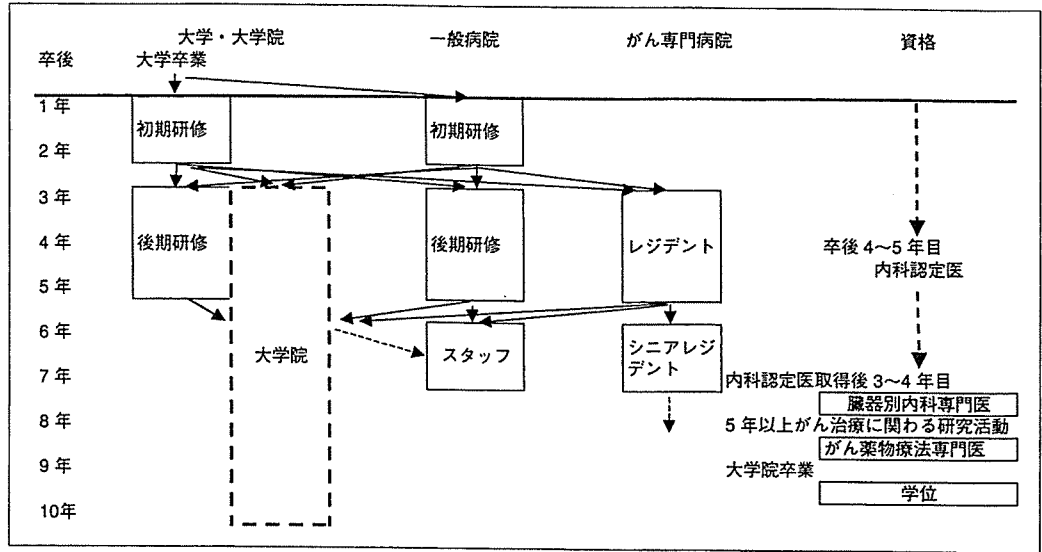


図 1 腫瘍内科医への道

しかも主治医として経験することが望ましい。三段目は特定臓器がんを深く掘り下げるような臨床研究・基礎研究に挑み、明日の臨床腫瘍学を作ることにある。内科系大学院あるいはがん専門病院がよかよう。病院所属の場合、社会人大学院制度を利用し、専門医だけではなく学位の取得も視野に入れてはいかがであろうか(図1)。

別項目でも触れられることではあるが、大学において腫瘍内科医を育てる側としては、①学部教育に「がん」の生物学・疫学から治療学に至

る系統的なカリキュラムを取り込むこと、②大学病院において「がん薬物療法専門医」資格にみあうローテート制度を確立すること、③がん専門病院のレジデント制度と(専門職)大学院制度の整合性・互換性を明らかにすること、④一般内科と臓器専門化学療法エキスパートの間に位置する「腫瘍内科医」の立ち位置をもう少し明確にし、専門医取得のメリットを打ち出すことが求められている。

* * *

平成17年度

5. 造血器腫瘍の治療と最近の進歩

直江 知樹 木下 朝博

平成17年度

5. 造血器腫瘍の治療と最近の進歩

直江 知樹 木下 朝博

Key words : 急性白血病, リンパ腫, 骨髄腫, 抗がん剤, 分子標的治療

はじめに

造血器腫瘍に対する治療法の一般的特徴として、(1)手術療法の適応が乏しい(2)抗がん剤に対する感受性が高く、白血病・リンパ腫では標準的治療法が確立している(3)造血幹細胞移植が普及しており、同種免疫を介した抗腫瘍効果も一部で確認されている(4)オールトランスレチノイン酸(ATRA), Ablキナーゼ阻害剤(イマチニブ), 抗CD20モノクロナル抗体(リツキシマブ)など分子標的治療が成功を収めている(5)質の高い病理・細胞診断による治療選択が求められている, があげられよう. 若年者を含む幅広い年齢層が罹患し, 治癒可能な腫瘍も多く含まれるので, 専門医がEBMに基づいた治療を行うことが求められている.

2001年に発表されたWHO分類では, 臨床像や形態学・表現系のみならず遺伝子変異・染色体異常など最近の進歩を取り入れ, 造血器腫瘍が包括的に分類された. 病態に対する理解を深め, 抗がん剤治療・分子標的治療, 移植・免疫療法に加えて, 感染・出血対策を始めとする支持療法が, 成績の向上のみならずQOL(quality of life)の改善に重要である.

なおえ ともき, きのした ともひろ: 名古屋大学医学系研究科血液・腫瘍内科学

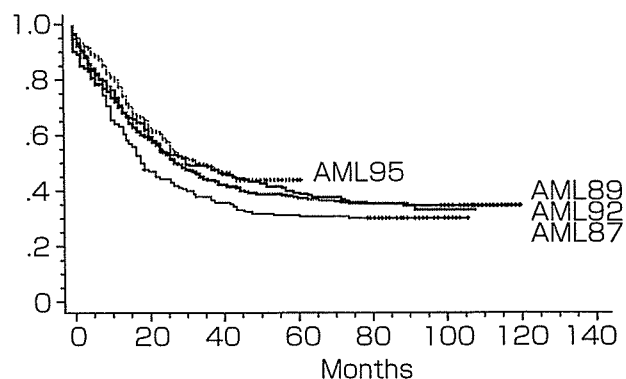


図1. JALSG研究におけるAML(APLを除く)患者の全生存曲線(文献1)
通常の化学療法のみではAMLの予後の改善は困難である.

1. 急性白血病

WHO分類がこれまでのFAB分類と異なる点は、1)芽球20%をAMLとMDSの境界としたため、RAEBTに相当する症例がAMLに含まれること、2)特定の染色体転座を有するAMLを独立した疾患単位としたこと、3)化学療法あるいは放射線療法による治療関連AML/MDSを独立した疾患単位としたことである. 治療法の選択のためには, 先行MDSの有無や抗がん剤の既往の情報や形態学に加えて, 細胞マーカー, 染色体・遺伝子異常の検査が必要である. 急性骨髄性白血病(AML)は, アンスラサイクリンとシタラビン(Ara-C)を組み合わせた寛解導入療法で, 70~80%の完全寛解が得られている. しかし,

表. AMLの予後因子

	良好	不良
年齢	60歳未満	60歳以上
染色体	inv (16)/t (16;16)/del (16q) t (8;21) t (15;17)	del (5q)/-5, del (7q)/-7, t (6;9), t (9;22), abn (3q), (9q), (11q), (20q), (21q), (17p), and complex karyotypes (3 or more)
遺伝子異常		FLT3 変異, p53 変異
先行病変		MDS, MPD
治療反応性	1コースでCR	2コースでCR

従来の寛解後療法では、長期生存は30%に留まることから(図1)¹⁾、寛解後療法をより強力にする方向でAra-C大量療法、同種移植、自家移植が検討されてきた。いずれの治療法もAML全体としては治療成績の改善には繋がらず、予後に応じた選択が必要とされている。予後不良因子としては、年齢(60歳以上)、染色体異常(del(5q)/-5, del(7q)/-7, t(6;9), 3q異常や複雑核型など)が代表的なものである。最近、FLT3遺伝子変異なども注目されている(表)。若年の予後不良群であれば、寛解後HLA一致同胞からの同種移植が薦められる。一方、t(8;21), inv(16), t(15;17)は予後良好染色体転座であり、第一寛解期での同種移植は薦められない。再発後した場合、第二寛解期に同種移植を行うことが望ましい。

t(15;17)陽性白血病(急性前骨髄球性白血病, APL)に対しては、ATRA併用化学療法が第一選択となり、治療成績は飛躍的に向上した(図2)²⁾。60歳未満であれば70%に長期寛解が認められている。再発例に対しては、亜ヒ酸療法が認可された。ATRAとは異なるメカニズムでAPL細胞の分化・アポトーシスを誘導し、80%以上の再寛解導入が可能となった。

AMLに対する新薬としては、抗がん剤カリケアマイシンを結合した抗CD33モノクロナル抗体が開発されている。

成人急性リンパ性白血病(ALL)においては、多くがB前駆細胞、一部にT前駆細胞、成熟B

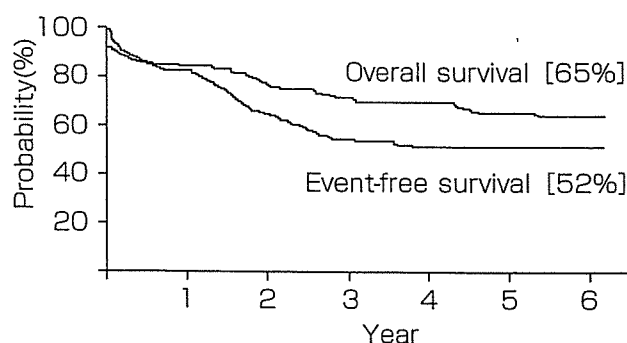


図2. JALSG研究APL-92におけるAPL患者の成績(文献2)

ATRAを併用したAML-92では良好な成績が得られた

細胞の表現型を有する。特に後者においては、リンパ腫の骨髄浸潤との異同があいまいであるが、腫瘍性病変があり、骨髄への浸潤が25%に留まれば、リンパ腫とする。年齢とフィラデルフィア(Ph)染色体が最も重要な予後不良因子である。アンスラサイクリン、オンコピン、プレドニンに加えて、シクロフォスファミド、シタラビン、ロイナーゼを組み合わせた治療法が標準的である。完全寛解率は80%であるが、長期寛解は15~30%に留まる。寛解後療法として、メトトレキサートやシタラビンの高用量治療が検討されている。Ph陽性ALLに対してはイマチニブ併用療法が従来の化学療法のみとの治療と比較し治療成績を飛躍的に向上させることが明らかとなった³⁾。予後不良群では寛解後、同種移植が望ましい。

2. ホジキンリンパ腫

これまで“ホジキン病”が一般的であったが、WHO分類では“ホジキンリンパ腫”の名称が用いられた。特徴的なHodgkin/Reed-Stanberg細胞が認められ、その由来の多くはB細胞系である。わが国では、リンパ腫の5%前後を占める。主に頸部のリンパ節を初発とし、隣接するリンパ節領域に連続的に進展する場合が多い。そのため、臨床病期を決定することが治療法選択に必須である。早期ホジキンリンパ腫(Stage IAあるいはIIAで、巨大腫瘍がない)に対しては、拡大放射線照射あるいは、ABVD療法(アドリアマイシン、ブレオマイシン、ブンプラスチン、ダカルバジン)4コースに局所への放射線療法が選択される。進行期症例に対しては、ABVD 6~8コースが一般的である。完全寛解率は80%、5年全生存率は80%以上が得られている。

3. 非ホジキンリンパ腫 (NHL)

分類がめまぐるしく変わるが、病理の立場からのWHO分類(あるいはREAL分類)と、臨床予後を考慮したNCI分類(indolent, aggressive, highly aggressive)がよく用いられている。

進行期indolent B-lymphomaの代表である濾胞性リンパ腫は経過が長く、進行期例では抗がん剤で腫瘍縮退は認められても、全生存期間の延長をもたらす標準的治療法は確立されてこなかった。最近リツキシマブ(抗CD20モノクロナル抗体)併用CHOP(シクロフォスファミド、ドキソルビシン、オンコピン、プレドニン)療法が優れた治療法とされている。また、再発進行期症例に対し、自家あるいは同種移植も検討されるようになってきた。

aggressive B-lymphomaの代表であるびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)については、年齢、血清LDH、Performance Status、臨床

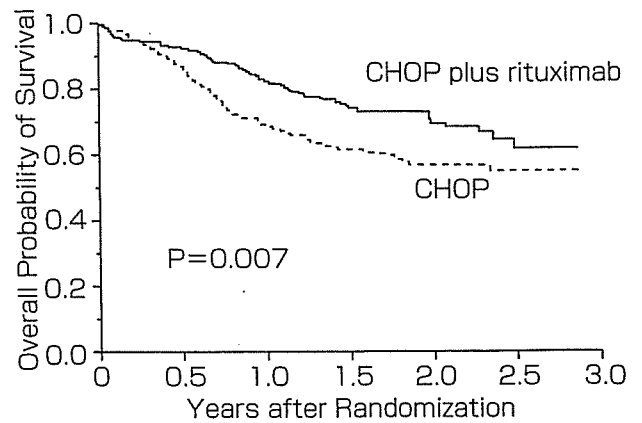


図3. リツキシマブ併用がDLBCLの予後を改善させる(文献4)

病期、節外病変の因子数が予後と相関する。これまでの標準的治療法は限局期であればCHOP療法3コースと放射線照射、進行期であればCHOP療法8コースであった。5年全生存率が前者で60~70%、後者で40~50%である。リツキシマブ併用はこれまでのところ、61歳以上の進行期DLBCLおよび60歳未満の進行期DLBCL低リスク群においては、全生存率を10~20%上昇させるので、現在の標準的治療法となっている(図3)⁴⁾。

4. 多発性骨髄腫 (MM)

WHO分類では形質細胞の腫瘍を“形質細胞腫瘍”と総括し、MMは“形質細胞骨髄腫”と呼称される。臨床病期、年齢、PS、合併症を考慮して治療を選択する。病期分類としては、これまでDurie & Salmonの分類が用いられてきたが、最近、血清アルブミン値やβ2ミクログロブリンを取り入れた予測モデルや、13番染色体欠損など生物学的な特性に基づく層別化が用いられている。これまでメルファランとプレドニン(MP療法)が標準的な治療法で、治療の目標はプラトー状態(M蛋白が減少し、貧血や骨病変などの進行を認めない安定した状態が3カ月以上持続する)を得ることである。この状態では一旦MPを休薬し、再燃後は再開あるいはサルベージ治

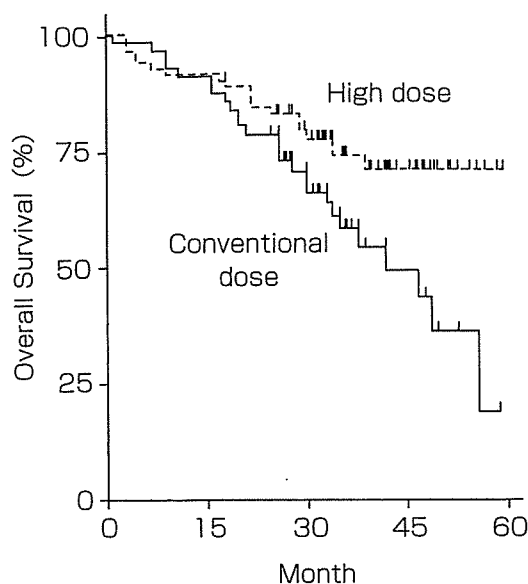


図4. VAD +大量化学療法が60歳以下の多発性骨髄腫 (Stagell/III) の予後を改善しうる (文献5)

療に切り替える。MP療法以外に多くの多剤併用療法が開発されたが、いずれもMP療法に比べて奏功率で勝るものの、生存期間の延長には寄与しないと報告されている。当初サルベージ治療として開発されたVAD療法（ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン）を初期投与として用い、自家末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法が生存率において、MP療法よりも優れていることが報告されており、60歳以下での進行期MMの標準的な治療法となっている(図4)⁵⁾。再発あるいは難反応性MMに対して、同種移植やサリドマイドとデキサメタゾン併用療法が研究レベルで行われている。しかし70歳以上の高齢

者や合併症併発例では保存的治療法も考慮すべきである。

おわりに

造血器腫瘍が細分類され、それぞれの相対頻度が少なくなるにつれ、ますます、多施設共同研究によるEBMの発信とそれに基づく医療が重要になってくる。今後、より一層の成績向上を図るためには、新しい分子標的治療とより安全で質の高い移植法の開発が不可欠であろう。

文 献

- 1) 直江知樹：急性骨髄性白血病の病態と治療。臨床血液 44：219-226, 2003.
- 2) Asou N, et al: Analysis of prognostic factors in newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia: the APL92 study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). Cancer Chemother Pharmacol 48 (Suppl 1): S65-71, 2001.
- 3) Yanada M, et al: High Complete Remission Rate and Promising Outcome by Combination of Imatinib and Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase II Study by the Japan Adult Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2005 (on line)
- 4) Coiffier B, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 346 (4): 235-242, 2002.
- 5) Attal M, et al: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med 335 (2): 91-97, 1996.

消化器外科
NURSING
GASTROENTEROLOGICAL SURGERY NURSING

2006年 第11巻9号
2006年9月1日発行

MCメディア出版

1

化学療法のケアレクチャー 基礎講座①

抗がん剤治療の基礎 編

安藤雄一*
あんどう・ゆういち

* 名古屋大学医学部附属病院外来化学療法部助教
〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65

はじめに

1 ● 副作用のアセスメントや ケアの目的は？

抗がん剤治療は、適切な量を適切に投与して初めて効果が期待できます。通常の薬物治療では、効果が得られて副作用もほとんど起こらない量を「適切な投与量」と決めています。一方、抗がん剤治療では、がんに対する効果をできるだけ高くするために、体が耐えられるギリギリまで抗がん剤の量を増やす考えが基本です。つまり、ある程度の副作用は承知の上なのです。そのため、抗がん剤治療をすることで見込める効果（利益）と副作用（不利益）のバランスを、たくさんの患者さんから得られた臨床試験の結果を参考にしながら、一人ひとりの患者さんごとに慎重に考えなければなりません。もし抗がん剤治療の目的を理解していない、あるいは副作用の知識が不十分であれば、抗がん剤治療をするかどうか、続けるかどうかを適切に判断できません。また、観察された副作用が予想され

たものか、あるいは予想外なのかを見極めるためには、一定の基準に従って副作用を評価することも必要です。

体が耐えられるギリギリの副作用とは、必ずしも過酷なつらい治療を意味するわけではありません。副作用のアセスメントやケアを適切に行うことで、効果を損なうことなく副作用の苦しみを軽くすることはできます。しかし、副作用の知識が十分でないと、不必要に心配するあまり、抗がん剤の量を減らしたり間隔を延ばしたりすることになりかねません。そうすれば確かに副作用は軽くなり安全になりますが、同時にがんに対する効果も小さくなってしまいます。たまたま一時的にがんが小さくなることがありますが、適切に治療していればもっと効果があったかもしれないし、がんによっては治癒が望めたかもしれないのです。患者さんや家族にとって（時には医療者にとっても）このような「治療不足」はわかりづらく、治療効果が乏しくても「がんだから仕方がない」と納得して、むしろ副作用が軽いことに感謝してしまい

ます。しかし、抗がん剤治療を専門とする医療者として、自分たちの知識、能力や技術の不足のために治療上の不利益を患者さんに与えることがあってはなりません。

副作用のアセスメントやケアの目的は、副作用を軽くするためだけではありません。副作用を客観的にアセスメントして適切なケアができてこそ、適切な抗がん剤治療が行えるのです。

2 ●抗がん剤の副作用はなぜ強い？

抗がん剤はがん細胞だけでなく、特に骨髄細胞、生殖細胞、毛母細胞、消化管上皮など、細胞分裂が盛んな正常細胞に対しても、細胞そのものを破壊する作用を持っています。抗がん剤は投与量を増やすほどその効果が高くなると考えられており、がんに対する効果を高くするために、投与量をできるかぎり増やします。それに伴って副作用も重症化していきます。「できるかぎり投与量を増やす」ということは、体が副作用に耐えられるギリギリまで量を増やして投与するという意味で、言い換えれば抗がん剤の投与量を決めているものは副作用ということになります。通常の薬剤では、そこまで投与量を増やさなくても十分な治療効果が得られるため、副作用がほとんど問題にならない範囲で薬物治療が行われます。そもそも、命にかかわることの少ない良性の病気に対して「命がけの治療」は行わないものでしょう。患者さんを苦しめながらも治療を行うことが許されるのは、それだけ「がん」は治すことが困難な悪性の病気であり、抗がん剤の効果がまだ不十分であるからとも言えます。

では、この副作用に耐えられるギリギリの量とはどのように決めるのでしょうか。一般に、

抗がん剤の投与量は第1相試験と呼ばれる臨床試験によって決められます。この試験では、「まず副作用は問題にならないだろう」とされる少量から治療が始まります。さまざまな副作用が起こっても、命にかかわるほど強くはないと判断されれば、次に治療する患者さんでは少し量を増やします。このようにして、命にかかわるような耐えられない副作用(用量制限毒性)が、約3人に1人に現れる量(最大耐用量)に達するまで増量を続けていくのです。最大耐用量に到達したら、それよりも少し少ない量をその後の投与量(推奨用量)と決めます。この方法で決められた投与量は、たくさんの患者さんにとっては最も治療の効率が良く、確率的に3分の2以上の患者さんにとっては命にかかわる危険がないという意味で安全とされます。しかし、言い換えれば、残りの少数の患者さんにとっては安全とはかぎらないことになります。

このように臨床試験で決められた推奨用量で治療を行えば、命にかかわるほどではない程度にさまざまな強い副作用が起こること、少数の患者さんには副作用によって命を落とす危険があることを承知の上で、抗がん剤治療が行われていることがわかります。その「命を落とす危険のある少数の患者さん」が誰であるのかは、後で述べる「リスクファクター」が大まかな目安になるものの、残念ながら実際には治療するまでわかりません。一方、その少数の患者さんのことを心配するあまりの「治療不足」は、たくさんの患者さんの不利益につながる行為です。抗がん剤治療の目的と副作用を十分に理解して、一人ひとりの患者さんに対してこのジレンマにどう対処していくのかが、抗がん剤治療

を専門とする医療者の真価が問われるところで
す。

3 ●一人ひとりの患者さんでの投与量は？

成人に対する通常薬では、たとえば1回1錠
で一日3回などと、投与量は誰でも原則的に同
じです。これらの薬剤は副作用が少なく比較的
安全であり、製剤のコストも一律に同じ量とし
たほうが安いからです。しかし、抗がん剤は
元々副作用に耐えられるギリギリの量を投与し
ているため、どの患者さんにも同じ量を投与す
ると体内での薬物量のバラツキが原因となって
強い副作用の危険が高くなります。そこで、こ
の体内の薬物量のバラツキを減らすため、臨床
試験の段階から投与量は体表面積当り(mg/m²)
で決められています。体の大きい人には薬を多
めに、小さい人には少なめに、体の大きさに合
わせて調節して安全性を高めるためです。高齢
者やパフォーマンスステータス(PS；後述
p.14)が悪い患者さん、肝臓や腎臓の機能が低
下しているときには減量することもあります。

では、この体表面積はどうやって求めるので
しょうか？ これは実際に計るわけではなく、
身長と体重から計算して求めます。いくつかの
換算式が知られていますが、たとえば最もよく
用いられる式(DuBois式)は、約100年前に欧
米人から得られたデータを元に作られてい
ます(図1)。現在の日本人にも当てはまると
考えるのはむしろ不自然であり、体表面積とは
言うものの体の大きさを表す別の指標として考
えたほうがよいでしょう。最近では、体表面積
を用いる投与量の調節方法そのものに疑問が投
げかけられていますが、それでも一律に同じ量
を投与するよりは、どちらかといえば良いとさ

$$S = M^{0.425} \times H^{0.725} \times 71.84$$

あるいは

$$\log S = \log M \times 0.425 + \log H \times 0.725 + 1.8564$$

S=体表面積(m²)
M=体重(kg)
H=身長(cm)

DuBois, D. DuBois, EF. A formula to estimate the
approximate surface area if height and weight are
known. Arch. Intern. Med. 17, 1916, 863-71. より引用。

図1 体表面積の計算式・DuBois式
たとえば身長160cm、体重60kgで1.62m²となります。

れています。すでに抗がん剤のなかには、体表
面積ではなく、クレアチニンクリアランスなど
腎機能によって投与量を決めるほうが良いとわ
かっているものもあります。

抗がん剤治療が始まるまで

1 ●なぜ、どんな抗がん剤治療を しようとしているのか

転移がある進行した固形がんは、通常は抗が
ん剤治療では治癒しません。その病気で命が奪
われることには変わりはありません。抗がん剤治
療をしなかった場合と比べて少しでも長生き
(延命)したり、痛みなどの症状を和らげたり
する(緩和する)目的で治療をします。

抗がん剤治療には他にも、外科手術後の再発
予防を目的とした術後化学療法や、外科手術の
治療効果を高める目的で行う術前化学療法があ
ります(表1)。消化器領域での重要な術後化
学療法として、大腸がんに対するフルオロウラ
シルとレボホリナートカルシウム(5-FU/ℓ-
LV)の併用療法、膵がんに対する塩酸ゲムシ
タピン単剤治療が挙げられます。また、治療効
果を高める目的で放射線治療と同時あるいは前

- ・薬物療法として単独で行う場合
 - (治癒)
 - 延命
 - 症状緩和
- ・術後化学療法：外科手術後の再発予防を目的
- ・術前化学療法：外科手術の治療効果を高める目的
- ・放射線化学療法
 - 治療効果を高める目的で、放射線治療と同時あるいは前後して行う
 - 抗がん剤を放射線増感剤として放射線治療中に併用

表1 抗がん剤治療の目的

後して抗がん剤治療を行う場合や、抗がん剤を放射線増感剤として放射線治療中に併用する場合があります。食道がんに対してシスプラチンと5-FU (CDDP/5-FU) の併用化学療法が放射線治療と並行して行われます。

抗がん剤治療の有効性はがんの種類によって違います。患者さんの病気に対して抗がん剤治療がどの程度有効であるのか、「標準的治療」は何であるのかを知らなくてはなりません。たくさん患者さんに、再現性を持ってある一定以上の効果が認められる治療法があれば、「標準的治療」として実地医療で行われます。たとえば、大腸がんに対するFOLFIRI (フォルフィリ) やFOLFOX (フォルフォックス)、膵がんに対する塩酸ゲムシタピン単剤療法などです(後述, p.23 ~ 24)。

標準的治療ではない抗がん剤投与は原則として臨床試験にかぎられます。こういった情報は、学会の作成した国内外の診療ガイドラインや標準的教科書や権威のある雑誌に掲載された総説などを参考にします。学会で口頭発表されただけの臨床試験や商業雑誌に掲載された論文だけ

- ・標的病変(画像診断で長さが測れるもの)
 - 完全奏効(complete response ; CR)
 - すべての病変の消失
 - 部分奏功(partial response ; PR)
 - 一方向計測の最長径の和が30%以上縮小
 - 進行(progressive disease ; PD)
 - 一方向計測の最長径の和が20%以上の増大
 - 安定(stable disease ; SD)
 - PRおよびPD基準に満たないもの
- ・非標的病変(骨転移、腹水など)
 - CR, PD, それ以外で評価
- ・標的病変と非標的病変から総合効果を判定する
 - すべて消えていればCR, 他がどんなに改善していても新しい病変があればPDとする

表2 抗がん剤治療の効果判定基準 (RECISTガイドラインより)

では、日常臨床で患者さんに実施するだけのエビデンスがあるとは言えません。名古屋大学医学部附属病院外来化学療法部では、一定の基準を設けた上で、院内で使用する抗がん剤レジメンの審査と認証を行っています。

延命を目的とした抗がん剤治療でも、がん病変の大きさを参考にして治療効果を判定し、がんによる症状とともに、その効果が認められるかぎり継続します。よく用いられる治療の効果判定基準を示します(表2)。たとえ見かけ上はがんが小さくなっていても、副作用が予想以上に強ければ、治療の変更や中止を考えます。延命や緩和という真の目的が達成できないと考えるからです。また、脳転移など一つでもがん病変が増えたり、痛みなどの症状が悪化したりすれば、すでにその抗がん剤治療の効果はないと考えます。なお、術前または術後の補助化学療法では、通常はあらかじめ治療の回数や期間が決められています。

2 ●一人ひとりの患者さんの リスクファクターは？

1 ●年齢

抗がん剤治療の領域では、高齢者の基準は75歳以上とされることが多いようです。一般に高齢者は肝臓や腎臓など臓器の機能が低下しており、投与された抗がん剤が体外へ排泄されにくくなっています。その結果、副作用も増強される危険があります。また、体内の薬物量が同じであっても、高齢者では潜在的な合併症があったり元々の臓器の機能が低下していたりするため、副作用が出やすいと考えられています。

一方、適切に評価して他にリスクファクターがなければ、ただ高齢というだけで抗がん剤治療ができないと判断すべきでないという意見もあります。高齢者の場合には治療や副作用について理解しやすい方法や言葉で説明をしたり、その理解度を確認したりすることも大切です。

2 ●パフォーマンスステータス (PS)

患者さんの日常の活動の程度は、パフォーマンスステータス (PS) によって0, 1, 2, 3, 4とスコア化されます (表3)。これは世界共通の指標であり、余命を予測する重要な因子であるとともに、抗がん剤治療を行うかどうかの判断にもよく用いられます。抗がん剤治療の効果が極めて高い一部のがんを除けば、全身状態が不良で、PSが3または4と判定されれば抗がん剤治療の適応はありません。治療中にPSが低下して3または4になる場合も同様です。PSが2の場合は、他のリスクファクターも考慮して慎重に判断します。

3 ●先に治療すべき局所病変

抗がん剤の効果は期待どおりに得られないこ

0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等に振る舞える
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。たとえば軽い家事、事務など
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいる。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している
3	身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている

表3 パフォーマンス・ステータス
(Performance status ; PS)

とが多く、また得られても一定の時間が掛かります。そこで、症状のある局所の病変があれば、まずその治療を考えます。すでに神経症状がある脳転移に対しては、放射線照射や手術などによる局所療法を優先するべきでしょう。脊椎転移による脊髄圧迫も同様で、しびれや麻痺などの症状があれば手術や放射線治療を優先します。脳血液関門と呼ばれる作用によって、抗がん剤は中枢神経系に移行しにくいと考えられており、そのため効果も弱い可能性があります。

また、緊急にドレナージを必要とする胸水や腹水、心嚢水の貯留がある場合も、それらに対する局所療法を優先します。症状の改善だけでなく、貯留した胸水や腹水に抗がん剤が停滞する結果、副作用が強くなりやすいとされています。特に塩酸イリノテカンでは、このような場合は禁忌です。

4 ●いろいろな臓器の機能

骨髄の機能は末梢血球数から判断します。抗

がん剤治療を行うためには、白血球数 $3,000/\mu\text{L}$ 以上、好中球 $1,500/\mu\text{L}$ 以上、血小板 $100,000/\mu\text{L}$ 以上を基準とすることが一般的です。赤血球数はあまり問題とはしませんが、ヘモグロビン $8\sim 9\text{g/dL}$ 以上は最低必要でしょう。抗がん剤治療をするために輸血をすることもあります。それぞれの抗がん剤治療の目的を考慮して、そうまでして治療をする意味があるのかを慎重に判断するべきでしょう。1回投与量の少ない毎週分割投与や血液毒性の少ない薬剤の場合は、もう少し血球数が少ない場合でも治療を行うことがあります。

肝臓や腎臓の機能は、抗がん剤の解毒や排泄に直接かかわります。そのため、これらの機能が低下した状態では解毒や排泄の遅延により副作用が強くなります。場合によっては、減量や他剤への変更を考慮します。一定の基準はありませんが、総ビリルビン値は 2.0mg/dL 以下、血清トランスアミナーゼ (AST や ALT) は 2 桁まで、血清クレアチニン値は基準値上限以下であることが目安になるでしょう。使用する抗がん剤によっては、あらかじめ障害を受けやすい臓器の評価をします。特に CDDP の投与前は、24 時間クレアチニンクリアランスなどによって腎機能の評価をします。

5 ●過去の治療歴

過去に抗がん剤による治療歴があると、治療前の状況は似ていても未治療例に比べて副作用が強くなる傾向があり、また回復により長い時間を要します。また、がんが薬剤耐性を獲得している場合は、たとえ種類の異なる抗がん剤でも治療効果が低下する傾向にあります。抗がん剤と同様に、放射線治療歴のある場合も副作用

は強くなる傾向があり、特に骨盤への照射歴がある場合は血液毒性に注意が必要です。

また、前回の治療薬による副作用や影響が認められなくなるまで、十分に間隔を空けることも重要です。ティーエスワン®には 5-FU の分解解毒を減弱させる薬剤 (ギメラシル) が含まれています。よって、ティーエスワン®による治療後に 5-FU を含む治療 (FOLFIRI や FOLFOX など) をする場合は、十分に間隔 (添付文書では 7 日間以上) を空けなければなりません。

6 ●注意すべき合併症

38°C を超える発熱や気管支炎・肺炎などの感染症があると、抗がん剤治療によって白血球・好中球が減少した際に重篤化する危険があります。上部消化管出血や胃潰瘍は、制吐目的のステロイド、血小板減少による出血傾向、精神的ストレスなどにより悪化することがあります。最近の虚血性心疾患や脳血管障害も、抗がん剤治療によって重篤化したり、そのために抗がん剤治療が予定どおりできなかつたりすることがあります。抗凝固療法を受けている場合は、血小板減少時の出血の合併に注意します。コントロール不良の糖尿病では、血糖コントロールがさらに悪化したり、食欲不振によって低血糖になったり、感染を合併しやすかったりします。糖尿病や慢性肝炎では、ステロイドの使用はできるかぎり避けます。また、感染源となることを避けるため、歯科治療もできれば抗がん剤治療の前に終わらせておきます。

糖尿病や前治療などですでにしびれなどの神経症状がある場合、オキサリプラチンや CDDP、パクリタキセルによってさらに悪化す

ることがあります。また、がんや腹部手術の後遺症によって便通の異常があると、塩酸イリノテカンによる重篤な下痢が起りやすくなり、またその評価も難しくなります。

一般に、抗がん剤治療の治療成績（エビデンス）は、これらの合併症のある患者さんを除いて、状態の良い患者さんを対象にした臨床試験に基づいています。よって、これらの合併症がある場合は、必ずしも臨床試験のような治療効果が期待できるわけではありません。

7●妊娠

妊娠中の女性に対する抗がん剤治療は禁忌です。また、通常量の抗がん剤治療であれば、生理が一時は止まることはありますが、^{にんようせい}妊孕性は保たれます。化学療法後しばらくは避妊が勧め

られますが、どれだけの期間が適切であるかは明らかではありません。

8●インフォームド・コンセント

抗がん剤治療は、治療効果が必ずしも良好ではなく、また重篤な副作用を伴います。そのため、病名は必ず告知し、期待される治療の効果や予想される副作用について十分なインフォームド・コンセントが必要です。重大な決定に際して不安や迷いが生じることは不思議なことではありません。そういった患者さんの相談に乗るなど意思決定の支援も看護師に期待される役割の一つです。また、患者さんとのコミュニケーションを通して抗がん剤治療への理解度を確かめることも必要です。

日々の看護に役立つ情報を
デイリーサービスで強力サポート!!

スマート ナース

**登録・配信
無料** 毎日配信されるコンテンツは
プリセプティ、プリセプターのお役立ち!

スマート
ナース

- ① 日替わりプレゼント
- ② 今日の運勢
- ③ 今日のスキルアップ
- ④ 今日のくすり
- ⑤ みんな聞いて! 見て!
- ⑥ 看護ミニ英会話
- ⑦ 看護漢字辞典
- ⑧ 看護カンタン学習法

メディカのケータイサービス

申込方法

登録お申し込みはケータイからいますぐ!
jm@k-medica.jp

上記アドレスに件名・本文なしでメールを送信し、返信されたフォーマットに入力したら登録完了。

※迷惑メール防止機能の「ドメイン指定受信」を設定されている方は、受信したいドメイン名に「k-medica.jp」を登録してください。またショートメールなどの登録はできません。ご注意ください。

右のバーコードを読み取る
だけで簡単アクセス

※バーコード読みとり機能を搭載した携帯電話でご利用できます。

MC メディカ出版

www.medica.co.jp

ケータイサービスに関するお問い合わせはメールにて **qt@k-medica.jp**

本社 〒564-8580 大阪府吹田市広芝町18-24

消化器外科
NURSING
GASTROENTEROLOGICAL SURGERY NURSING

2006年 第11卷9号
2006年9月1日発行

MC メディカ出版