

日本医科大学医学雑誌

第18巻 2022年8月 第3号

目次

INDEX

● 特集〔臨床研究をはじめてみよう！〕

『臨床研究をはじめてみよう！』の特集にあたって
臨床研究を行う意義と研究計画の立て方
文献検索から論文投稿まで―臨床研究に役立つ図書館サービス―
医学統計解析のいろは
臨床研究法の概要と特定臨床研究実施における留意点
臨床研究をはじめてみよう！：リアルワールドデータを用いた臨床研究

松田 明久 224
山口 博樹 225
毛塚 淳子 230
大塚 俊昭 243
松山 琴音 252
田上 隆 260

● 橘桜だより

医学教育センターと未来型医学教育

伊藤 保彦 270

● グラビア

約40年前に行われた剖検症例の電子顕微鏡像と免疫組織化学的検索

堂本裕加子 272

● 綜 説

日本における小児リウマチ診療の現況

檜崎 秀彦 274

● 論 説

臨床現場における薬剤師の役割（11）：外来がん薬物治療患者に対する連携充実加算への取り組み

田中 弘人 他 282

● 症例報告

温暖な気候が関与したと考えられる冬季発症の夏型過敏性肺炎の1例
―夏季以外に発症・診断した夏型過敏性肺炎報告例の臨床的検討―
部分弓部大動脈人工血管置換術後に合併した乳糜心嚢液に対して
ソマトスタチンアナログ製剤投与とリンパ管造影検査が有効であった1例
反復する細菌性髄膜炎の管理に難渋したMondini奇形

林 杏奈 他 289
山下 裕正 他 294
小林 光一 他 299

● 話 題

遺伝子治療の最前線―AAVベクター遺伝子治療の躍進と課題―

宮川世志幸 304

● JNMSのページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 88, No. 1 Summary

306

● 集会記事

第32回学校法人日本医科大学外国人留学者研究会抄録

309

● 会 報

312

—特集「臨床研究をはじめてみよう！(1)」—

『臨床研究をはじめてみよう！』の
特集にあたって

松田 明久

日本医科大学消化器外科

『臨床研究』という言葉から何を思い浮かべるでしょうか？昨今のCOVID-19感染症の影響でプラセボ、エビデンス、RCTなどのこれまで一般の方が触れることが無かった臨床研究に関するワードをよく耳にするようになり、臨床研究の必要性・重要性が奇しくも広く認知される様になりました。臨床研究の定義に立ち返ってみると、平成15年に厚生労働省が定めた『臨床研究に関する倫理指針』によると、臨床研究とは『医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因および病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの』とされ、最善であると認められた予防方法、診断方法及び治療方法であっても、その有効性、効率性、利便性及び質に関する臨床研究を通じて、絶えず再検証されなければならない、と記述されています。すなわち、毎日の臨床の現場で遭遇する疾病、その病態におけるClinical Questionに対するAnswerは、永続的なものは一つもなく、その時代や社会情勢そして医学の進歩に伴い変化しうるものであり、医療人として常に臨床研究の歩みを止めてはならないということです。

しかし、医療人とくにアカデミアで働く者として、その責務とされる臨床・教育・研究のうち、研究が最もハードルが高いと感じている方が多いのも事実でしょう。臨床研究を行い学会発表、医学論文を執筆するという行為は、医学の発展に貢献するというのが究極の目的だと思いますが、誰もがいきなりその高みに

すぐに到達できる訳ではありません。どんなに優れた研究者もスピードの違いはあれど、一段一段階段を登って現在の位置にたどり着いている筈です。また、臨床研究を行うにあたり重要な要素として、知識、アイデアはもちろんのこと、環境、そして苦楽を共に味わえる仲間が存在も個人的には重要だと思います。本学には質・量ともに充足した臨床、研究環境が備わりつつ、borderlessかつ相談しやすい数多くの研究者、諸先輩方が在籍しています。それらを有効に利用しない手はありません。自分の経験からも言えるのですが、臨床研究に興味を抱き、解決したいClinical Questionを頭の片隅にでも置いてこの素晴らしい環境で日々を過ごしていると、思いもしない場所・人・状況からヒントを得ることができます。要は『心がけ一つ』ということです。臨床研究は重い腰を上げないとできないものではないのです。

本特集では、主に臨床研究を始めてみたいと思っているが、何から手を付けたらいいかわからない初学者を対象に、臨床研究を行うにあたり知っておくべき重要なポイントを各領域のエキスパートの先生方に分かりやすく解説して頂きました。いずれの領域も一見するととっつきにくいと感じるかもしれませんが、本稿を読んで頂ければこれまで臨床研究に対して持っていた疑問（疑念？）が解決すると思います。

是非、多くの方々に本特集号を手にとって頂き、臨床研究の楽しさを感じ、実行に移して貰えれば幸いです。

—特集「臨床研究をはじめてみよう！ (2)」—



臨床研究を行う意義と研究計画の立て方

山口 博樹

日本医科大学血液内科

はじめに

臨床研究とは、症例に関する様々な臨床的な問題点、いわゆるクリニカルクエスチョンを解決するために行われるものである。臨床研究には、大きく3つあり、症例報告や連続症例研究などの記述的研究、観察結果を統計的に解析する観察研究、新規の治療薬などの医学的介入を行う臨床試験がある。近年では製薬企業などが主導して行う新規治療薬開発の国際大規模臨床試験などが大きな注目を集めるが、症例報告などの記述的研究も観察研究や臨床試験の出発点として重要であることは言うまでもない。また基礎科学研究の発展によって基礎医学研究では、人体の構造、その組織の成り立ちや機能、病気の発生の機序などを細胞や動物などを用いて明らかにすることが行われてきたが、臨床研究においても症例から得られた細胞や組織を解析する疾患志向型研究が行われるようになり基礎医学研究と臨床研究の両方の要素をもった研究も多くなっている。特に基礎医学研究で発見された知見を臨床に応用するためのトランスレーション研究や実臨床のクリニカルクエスチョンやニーズを出発点として基礎医学研究でその解決をするリバーストランスレーション研究などが盛んに行われる様になった。

例えば新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus Disease 2019: COVID-19) によって私たちの生活は一変したが、COVID-19 に関しても 2019 年末に中国湖北省武漢市で原因不明の肺炎が多発しているという症例報告があり¹、リバーストランスレーション研究によってその原因が Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) であることが明らかにされた²。そして観察研究によって SARS-CoV-2 の感染予防方法や、COVID-19 の重症化リスクなどが明らかにされ³、基礎医学研究で開発された mRNA ワクチンをトランスレーション研究として臨床試験が行われ⁴、実臨床において COVID-19 に対しての mRNA ワクチンが使用できるようになり、人類はコロナ禍を克服しつつある。

このようにわれわれの先輩たちが多くの臨床研究を行うことで現在の医学知識や医療技術は発展してきて

おり、われわれも今後臨床研究を行うことでさらにこれらの発展を進めなくてはならない。そこで本稿ではこれから臨床研究を行うにあたりどのように研究計画を立案すべきかを「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針⁵」に関して概説をする。

臨床研究における倫理審査の重要性

われわれが臨床研究を行うには、作成した研究計画が科学的に妥当なもので社会的な意義があり、倫理的な問題がないか審査を受ける必要がある。これは過去にナチスドイツによる人体実験、タスキギー梅毒研究、ゲルシンガー事件などの人権侵害のある人体実験が行われたことや⁶、本邦で起きたディオバン事件のような研究不正があったことから、研究の科学性、倫理性、公正性を確保する必要があるためである。このようなことから臨床研究はヘルシンキ宣言⁷や人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針⁵を遵守して行われる必要があり、これらに基づいて作成した研究計画は倫理審査委員会で審査を受けることになる。

なお人を対象とする医学系研究の中には、臨床研究法に基づき行われる特定臨床研究や医薬品医療機器等法 (GCP 省令) に基づき行われる医薬品などの承認目的で行われる臨床試験があるが、これらは人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ではなくそれぞれの法律に基づき審査され承認、実施許可がなされる。研究者は自分の研究がどの区分にあたる研究なのかを見極める必要がある。医薬品や医療技術の有用性を検証する介入研究を行う場合は基本的には特定臨床研究に該当することが多い。詳細に関しては本特集の特定臨床研究の項を参照していただきたい。

科学性・社会的意義のある研究計画の必要性

研究の質や信頼性の低い研究から得られる結論は社会的意義も少なく、そのような科学性のない研究に研究対象者を参加させることは倫理的に問題がある。後述するように研究の中には研究対象者に少なからず侵襲があるものがあるが、その研究に科学性があり、その結果に社会的意義があるからこそ倫理的に侵襲が受

け入れられることになる。このため研究申請者は科学性・社会的意義のある研究計画を作成する必要がある。

科学性・社会的意義のある臨床研究計画を立てるには、実臨床で発生する多くのクリニカルクエスチョンを、学術的な「問い」であるリサーチクエスチョンに明確化する必要がある。研究者は、“FIRMNESS”と呼ばれる8つのポイント（Feasible（実施可能な）、Interesting（科学的に興味深い）、Relevant（実際的に重要な、意義のある）、Measurable（測定可能な）、Novel（新規性がある、独創的な）、Ethical（倫理的に許容された）、Structured（構造化されている）、Specific（具体的に明確化された））に留意をし、研究計画に最低限必要な要素として、どのような研究対象に、どのような要因や介入をすることと、何と比較することで、どのような結果になるかの4つの項目を考える必要がある^{8,9}。そしてリサーチクエスチョンに対しての答えを仮説として設定をして、この仮説を証明するために研究計画は立案されるべきである。研究目的と主要評価項目の整合性がとれているか、科学的に検証をできる主要評価項目が設定されているかはもっとも重要である。科学的に検証をできる主要評価項目が設定されているかに関しては、研究対象者数の設定や研究デザインを決める場合に統計学的に検証が必要となることもある。研究立案やその解析における統計に関しては本特集の統計解析の項を参照していただきたい。

研究デザインに関して

研究者は自分の立案した研究目的と主要評価項目を検証するために適切な研究デザインを選択することになる。研究デザインには、介入研究と観察研究がある。投薬や手術などの医療行為を伴う研究のなかで、(1) 通常の診療を超えており、かつ研究目的で行われるもの、(2) 通常の診療と同等であっても、割り付けて群間比較するものは介入研究であり、それ以外の研究は観察研究である。

介入研究には、研究対象者を無作為（ランダム化）に割付する無作為比較試験と割付をしない非無作為比較試験の2つがある（図1）。介入研究の場合は、厚生労働省が整備するデータベース（Japan Registry of Clinical Trials：jRCT）等の公開データベースに、当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて更新しなければならない。

観察研究には、比較対象の有無によって記述的研究（症例報告など）と分析観察研究に分類される。分析的観察研究は、要因と評価項目を同時点に解析する（1

回のみ解析）横断研究と、ある一時点の要因を解析しておき、それと異なる時点の評価項目を数回にわたって解析する縦断研究がある。縦断研究には、最初に要因を解析して、その後前向きに評価項目を解析するコホート研究と、最初に評価項目を解析し、過去の要因を後ろ向きで解析するケース・コントロール研究がある（図1）。

それぞれの研究にはメリット・デメリットがある（表1）。例えばコホート研究は交絡因子をあらかじめ設定することが出来るため、要因と評価項目の関係を調べるのにもっとも適した観察研究ではあるが、研究によっては評価項目の解析に長い時間がかかる場合や、研究期間中に研究対象者が脱落してしまう場合などもあり研究結果が出るまでに多くの労力や費用が必要な場合がある。研究者は自分のリサーチクエスチョンに対しての仮説をどの研究デザインで解析することが良いのかをそれぞれの研究のメリット・デメリットをふまえて十分検討する必要がある。

研究計画書における倫理的重要事項に関して

研究者が研究計画書を作成するうえで倫理的に重要な事項に関して解説をする。

1. 侵襲に関して

介入研究の場合はすべて侵襲があることになり、観察研究であったとしても研究対象者から血液や組織を採取する場合、アンケートなどで時間的な拘束をする場合、その内容で精神的な苦痛を与える可能性がある場合は侵襲があることになる。侵襲の中でも労働安全衛生法に基づく一般健康診断で行われる採血や胸部単純レントゲン撮影と同程度の採血や放射線照射する場合や、診療における穿刺、切開切除、採血などの際に研究対象者に身体や精神に負担のかからない上乗せをして検体を採取する場合などは「軽微な侵襲」として区別をして取り扱われる。ただし採血は成人の研究対象者にとっては「軽微な侵襲」であっても小児では「軽微な侵襲」ではない場合もあり、研究対象者によって「軽微な侵襲」かどうかは変わるので注意が必要である。一方で自然排泄される尿・便・喀痰、唾液・汗などの分泌物、抜け落ちた毛髪・体毛の採取、表面筋電図、心電図などは侵襲はないと判断される。侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって通常の診療を超える医療行為を伴うものを実施しようとする場合には、当該研究に関連して研究対象者に生じた健康被害に対する補償を行うために、あらかじめ、保険への加入その他の必要な措置を適切に講じる必要がある。

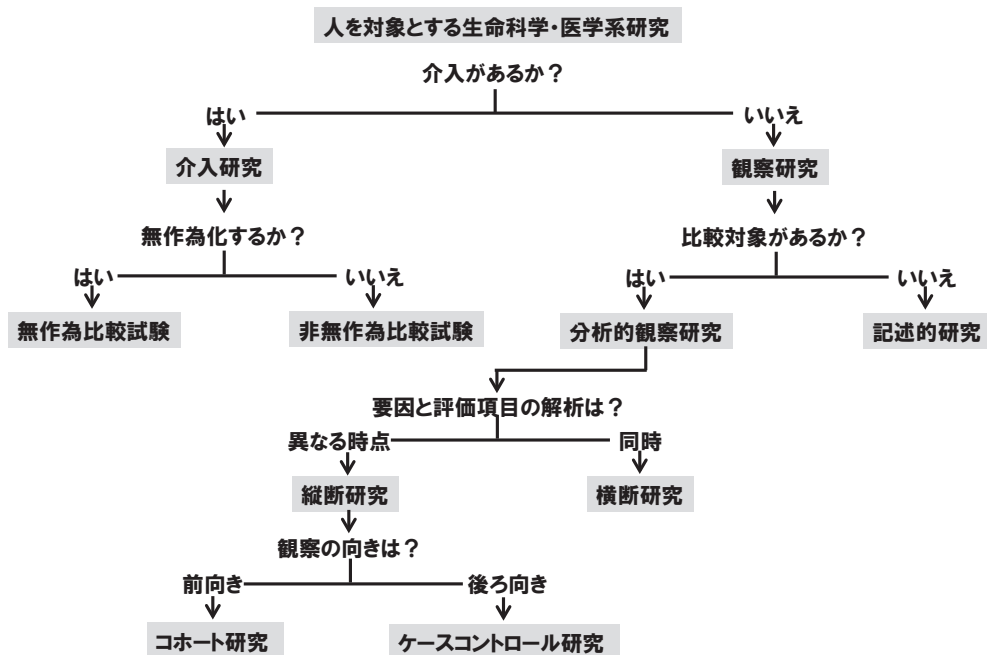


図1 人を対象とする生命科学・医学研究の研究デザイン

表1 臨床研究デザインによる研究を行ううえでのメリット・デメリット

研究の種類	介入研究	観察研究			
		記述的研究	横断研究	コホート研究	ケース・コントロール研究
メリット	エビデンスレベルが高い研究成果が得られる	比較的短時間で実施することができる	比較的短時間・低コストで実施することができる 要因と評価項目との関係を検証できる	要因と評価項目の関係を検証するのに一番適している	要因と評価項目の関係を短期間・低コストで検証できる
デメリット	倫理的に研究対象者が限定されるため実際の臨床現場との乖離が生じることがある	「要因と評価項目との関係」や「治療・予防法の効果」を検証できない	要因と評価項目の因果関係は検証できない	評価項目の解析に時間と費用がかかる	対象者の設定によって選択バイアスが生じる可能性が高い

2. 個人情報に関して

個人情報とは、生存している個人を特定できる情報のことを意味する。顔、指紋などの身体情報やマイナンバー、免許証番号などだけでなく、遺伝子に関しても個人識別符号に該当するゲノムデータ（全核ゲノムシーケンス解析、全エクソームシーケンス解析、全ゲノム SNP タイピングデータ、互いに独立な 40 カ所以上の SNP から構成されるシーケンス解析、9 座位以上の 4 塩基 STR 解析）は個人情報である。また病歴などの臨床情報の多くは、個人情報の中でも本人に対する不当な差別、偏見その他の不利益が生じないようにその取扱いに特に配慮を必要とする要配慮個人情報と定義されている。

臨床研究においては、個人情報を匿名加工情報や仮

名加工情報に変換することによって個人情報を保護することになる。匿名加工情報とは、特定の個人を識別することができないよう加工して得られる個人に関する情報で、この情報からは特定の個人を再識別することはできない。一方仮名加工情報とは、他の情報と照合しない限り特定の個人を識別することができないよう加工された個人情報で、これまで対応表などを作成して連結可能匿名化をしていた個人情報などが含まれる。

3. インフォームド・コンセント（IC）に関して

臨床研究を行うにあたり、研究者は行う研究の十分な情報を研究対象者に与えて、研究対象者の自由意志のもと研究に協力をしてもらうことが重要である。例えば研究対象者の主治医が行う臨床研究において、研

究対象者がその研究を断ってもその後の診療上での不利益を受けないことを保証するなどの配慮が必要である。ICに関しては、研究の侵襲の有無、介入の有無、匿名化の状況等によって、同意の取得方法が変わってくる。

新たに試料・情報を取得して研究を実施する場合は、原則として文書によるICが必要であるが、侵襲はあるが介入がない場合や人体から取得された試料を用いる場合は、口頭+記録でも可能である。口頭による説明は、個別や対面ではなく、説明会の開催や電話でも可能であるが、同意の意思は集団ではなく個々の研究対象者ごとに確認が必要である。侵襲や介入がなく、人体から取得された試料を用いない場合においても、研究対象者の病歴等の臨床情報は要配慮個人情報となったため、原則的に文書または口頭での同意が必要である。

一方、既存試料・情報を用いて研究を実施しようとする場合は、ICを必要としないこともあるが、多くの研究においては研究に関する情報を研究対象者に通知又は公開し、拒否できる機会を設けるためオプトアウトが必要である。

4. 遺伝子変異解析の研究に関して

近年次世代シーケンサーなどの登場によって疾患の原因や治療の予後因子を探索する目的で遺伝子解析を行う臨床研究が多くなってきた。このため遺伝子解析を行うことによる新たな倫理的な問題点が指摘されるようになった。

上述のように次世代シーケンサーを用いて全ゲノム解析をしたシーケンス解析結果は、個人が特定できる個人情報として取り扱われることになる。このことは匿名加工情報や仮名加工情報と紐づいた試料を解析する際に個人情報保護の観点からは注意が必要である。しかし全ゲノム解析をしたシーケンス解析結果は学術的には個人情報ではあるが、現実的にそのシーケンス結果だけで個人を特定することはほぼ不可能である。ICにおいて、シーケンス結果の取り扱いを配慮し個人情報を保護していることへの同意が得られれば研究を行うことが可能であると解釈をしている。

また次世代シーケンサーによって網羅的に遺伝子変異解析を行うと、二次的に研究目的ではない遺伝性疾患の原因遺伝子などを同定してしまうことがある。例えば急性骨髄性白血病に対して予後因子を解析するために網羅的遺伝子変異解析をした結果、常染色体優性遺伝のLi-Fraumeni症候群の原因遺伝子変異である胚細胞由来のTP53変異を発見してしまうことがある。このように偶発的に遺伝性疾患の原因遺伝子変異や研

究対象者の健康に重大な影響を与える可能性が高く開示をして知らせた方が良いと考えられている遺伝子変異が発見された場合に、その結果を開示することで研究対象者やその家族において疾病の発症前診断や重症化の予防につながるといった利益を受ける可能性がある。一方でその結果を開示されたために研究対象者やその家族が自身の健康への不安や、社会的差別などといった不利益を受ける可能性も考えられる。このことを考慮して研究のIC時には偶発的なこれらの発見に関して開示をする利益と不利益を十分に説明して、開示をしないという選択肢や、開示を希望してもその後撤回できることをきちんと説明をする。これらの開示に関する利益や不利益に関して必要があれば研究対象者に対しての遺伝カウンセリングを行う。日本医療研究開発機構（AMED）のゲノム創薬基盤推進研究事業では、研究対象者の健康に重大な影響を与える可能性が高く開示をして知らせた方が良いと考えられている遺伝子変異のリストやその開示方法などに関して提言をしており参照していただきたい¹⁰。

おわりに

本稿ではこれから臨床研究を行うにあたりどのような研究計画を立案すべきかを「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に関して概説をした。繰り返しにはなるが、われわれの先輩たちが多くの臨床研究を行ってきたことで現在の医学知識や医療技術の発展があり、われわれも今後臨床研究を行うことでさらにこれらの発展を進めていかなくてはならない。本稿が多くの先生方の臨床研究計画を立てる際に参考になれば幸いである。なお個人情報に関しては2020年に個人情報保護法が改正され、このことをふまえて2022年4月より人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針も改定された。本稿の執筆中に改訂されたため一部内容が改定前に沿った内容になっている場合がある。本稿だけでなく最新の倫理指針を参照して研究計画書を作成していただきたい。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Li Q, Guan X, Wu P, et al: Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med 2020; 382: 1199-1207.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 579: 270-273.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al: Clinical features of

- patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
4. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al.: Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med* 2021; 385: 320–329.
 5. 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省: 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針. <https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf>
 6. Allan M. Brandt (December 1978). “Racism and Research: The Case of the Tuskegee Syphilis Study”. *The Hastings Center Report* 8: 23–24.
 7. World Medical Association (2013). “Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”. *JAMA* 2013; 310: 2191–2194.
 8. 福原俊一: リサーチ・クエスションの作り方. 東京: 健康医療評価研究機構; 2008.
 9. 関根郁夫, 鈴木敏夫, 山田武史ほか: 臨床研究の進め方. *肺癌* 2020; 60: 292–297.
 10. 「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提

言—その1: がん遺伝子パネル検査を中心に (改定第2版)」及び「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その2: 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針 (改定版)」の公開. <https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200121.html>

(受付: 2022年5月20日)

(受理: 2022年5月25日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集「臨床研究をはじめてみよう! (3)」—

文献検索から論文投稿まで
—臨床研究に役立つ図書館サービス—

毛塚 淳子

日本医科大学中央図書館

はじめに

ロボットが情報を収集する Google や Yahoo! などのサーチエンジンと違い、文献データベースは、専門家によって収集され、選択され、評価された情報の集合体です。医学分野で最も使用されている文献データベースは、欧文のものでは PubMed, 日本で出版された雑誌を対象とするものでは医中誌 Web と言えるでしょう。

文献データベースを検索して集めた文献情報を整理しておくには、文献管理ツールを使うと便利です。日本医科大学では EndNote basic と Mendeley の機関版を契約しています。

論文が完成し、投稿先を探す際には、いわゆるハゲタカジャーナルといわれる雑誌に誤って投稿しないよう、細心の注意を払う必要があります。

本稿では、PubMed で文献検索をする際の基礎知識を解説した後、文献管理ツールについて簡単に紹介し、加えて、完成した論文を投稿する際に注意すべきポイントを解説します。

1. 文献検索を始める前に

1.1. 文献検索に使用する語句

文献データベースは文献の全文を収録しているものではないので、本文中に出てくるすべての語句が検索対象になっているわけではありません。検索語は、できるだけ論文の主題を的確に表す単語や熟語を使う必要があります。論文のタイトルそのままのような文の形では検索できませんが、検索語が思いつかないときは、求めている内容の論文があったとしたらどんなタイトルになるかを思い浮かべ、それに含まれている語句を取り出して検索語としてみてください。

PubMed や医中誌 Web がサーチエンジンと大きく違うのは、独自のシソーラスを持っているという点です。シソーラス (Thesaurus) とは、医学用語の同義語・類語を特定の見出し語のもとにまとめ、その見出し語をカテゴリー分類して階層構造にした統制語辞書

のことです。例えば “apoplexy”, “CVA”, “Brain vascular accident” など「脳卒中」を意味する語は、PubMed のシソーラスである『MeSH (Medical Subject Headings)』では “Stroke” が統一された見出し語になっています。また、医中誌 Web のシソーラスである『医学用語シソーラス』では、「卒中」, 「脳出血発作症候群」, 「Stroke」などが「脳卒中」という見出し語に統一されています (図 1)。

同じ内容を示す事柄でも、著者によって表現が異なる場合があるので、思いついた単語や熟語で文献検索を行う場合は、あらゆる同義語や類語、変化形などを考慮する必要がありますが、シソーラスを利用して統制語で検索することにより、表現の違いによる検索漏れを防ぐことができます。また、シソーラスを利用した文献検索では、同義語や類語とともに下位概念にあたる統制語も一緒に検索されるので、関連文献を広く集めたり、ノイズ (目的以外の文献) を除外したりするのも役立ちます (図 2)。

1.2. 論理演算

膨大な文献情報の集合体である文献データベースから自分が求めている情報を抽出するには、ある条件を与えてデータを絞り込んでいくという手順を踏みます。具体的には、文献のグループ同士を AND, OR, NOT といった論理演算子を使って組み合わせます (図 3)。

2. 文献データベースによる検索の実際

2.1. PubMed と MEDLINE¹⁾

PubMed はアメリカの国立医学図書館 (NLM : National Library of Medicine) が運営する医学とその周辺分野のデータベースで、インターネット環境さえあれば、誰でも無料で利用することができます。PubMed には約 3,400 万件の文献データが収録されており、その 8 割以上を占めるのは MEDLINE と呼ばれる医学文献データベースで、1946 年以降の世界中の主

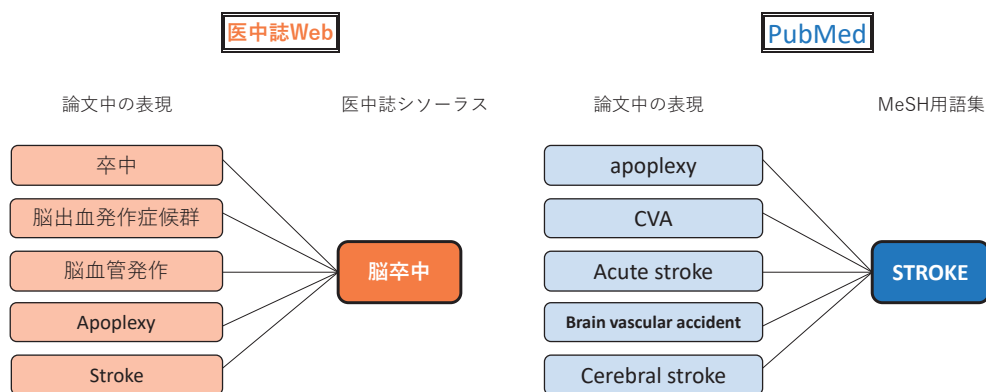


図1 論文中の表現とシソーラス用語

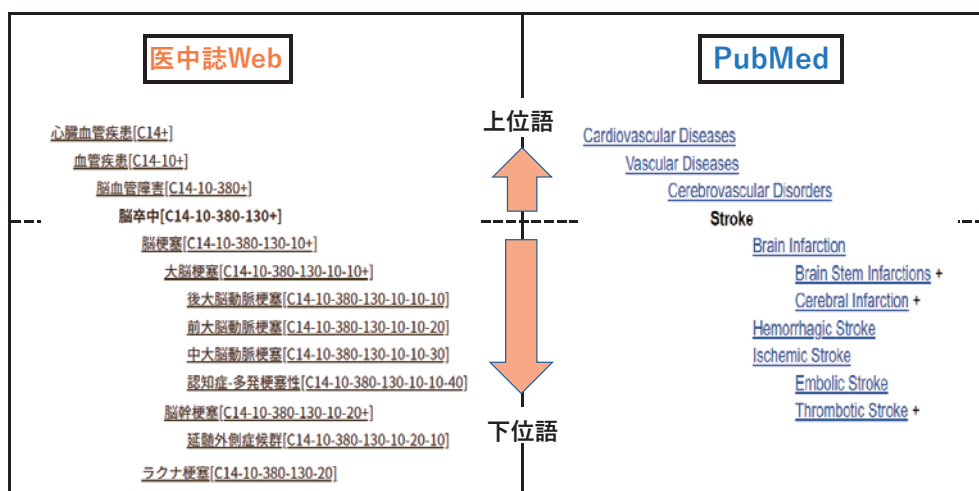
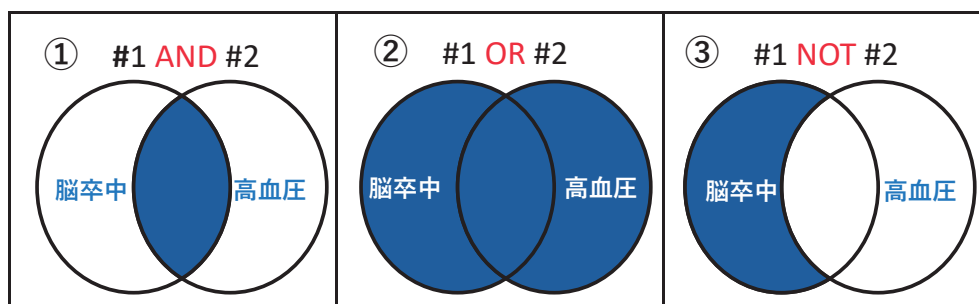


図2 シソーラス用語の階層構造



- ①「脳卒中」と「高血圧」の両方が主題となっている
 ②「脳卒中」と「高血圧」の少なくともどちらかが主題となっている
 ③「脳卒中」が主題となっているが、「高血圧」は主題となっていない

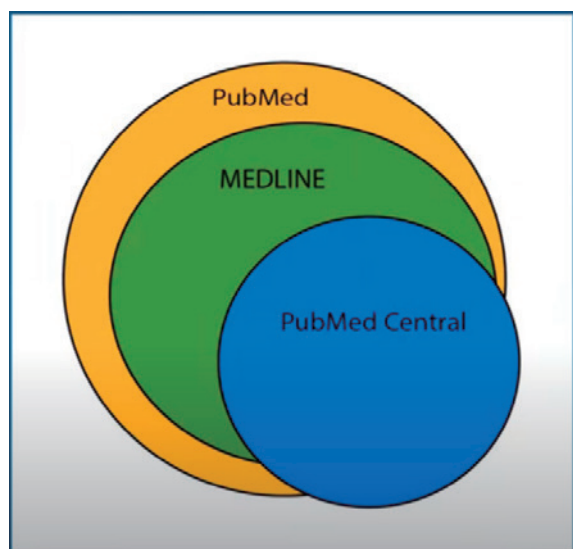
図3 論理演算子

要な医学雑誌5,200誌からの文献データ2,800万件が含まれています。MEDLINEのデータの1件1件には、索引作業によって、シソーラスに収載されている統制語（以下MeSH用語とします）がキーワードとして10個から15個付与されています。

索引作業が完了したMEDLINEレコードに加え、PMC (PubMed Central) という無料の医学系全文データベースのデータ（一部はMEDLINEに収録）、Bookshelfと呼ばれる書籍データベースのデータ、索引作業前のレコード、出版社から提供された状態のレ

コードなどがPubMedを構成しています(図4)。

PubMedからのリンクでフルテキスト(文献の本文)が読めるものも多くあります。2020年、2021年発行の文献情報の50%以上に無料で閲覧できるフルテキス



※出典: The Network of the National Library of Medicine.
 "PubMed, MEDLINE, and PubMed Central (PMC):
 What's the Connection?"
<https://youtu.be/VdbmGoZtSBA>, April 7, 2021.

図4 PubMed, MEDLINE, PMCの関連図

トへのリンクがあり、有料のものも含めると、97%以上の文献情報にフルテキストへのリンクがあります(図5)。

おおよそ40言語の文献が収録されていますが、8割以上は英語で書かれたものです。文献が英語以外の言語で書かれている場合は英訳したタイトルが[]の中に表示されており、原語の記載があります。日本語のものは約1.3%です。

2.1.1. PubMedへのアクセス

PubMedは<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>にアクセスすると検索語を入力するボックスが表示されます。

日本医科大学図書館ホームページのPubMedアイコンからアクセスすると、日本医科大学専用URLのPubMedが開きます。本学の学術ネットワークに接続していれば、日本医科大学専用PubMedの検索結果から、大学が有料で契約している電子ジャーナルや図書館での所蔵状況を確認できる画面にシームレスにアクセスできます。契約電子ジャーナルを利用できるのは現在日本医科大学に在籍している方だけですが、日本医科大学在籍者でなくても日本医科大学専用PubMedを使うことは問題ありません。卒業生の場合、契約電子ジャーナルは利用できませんが、文献複写サービスは利用可能ですので、日本医科大学専用PubMedの検

レコード種類 \ 年	2017	2018	2019	2020	2021
PubMedレコード数	1,303,237	1,350,763	1,414,744	1,632,030	1,772,992
フルテキストリンク	1,259,378	1,313,428	1,375,066	1,594,388	1,732,183
無料フルテキストリンク	599,792	635,622	681,900	860,174	928,748
MEDLINEレコード数	1,002,610	1,020,474	1,065,039	1,186,644	1,195,179
フルテキストリンク	967,554	990,043	1,031,707	1,154,644	1,164,139
無料フルテキストリンク	395,635	404,800	431,238	521,604	508,368

(2022年5月20日現在)

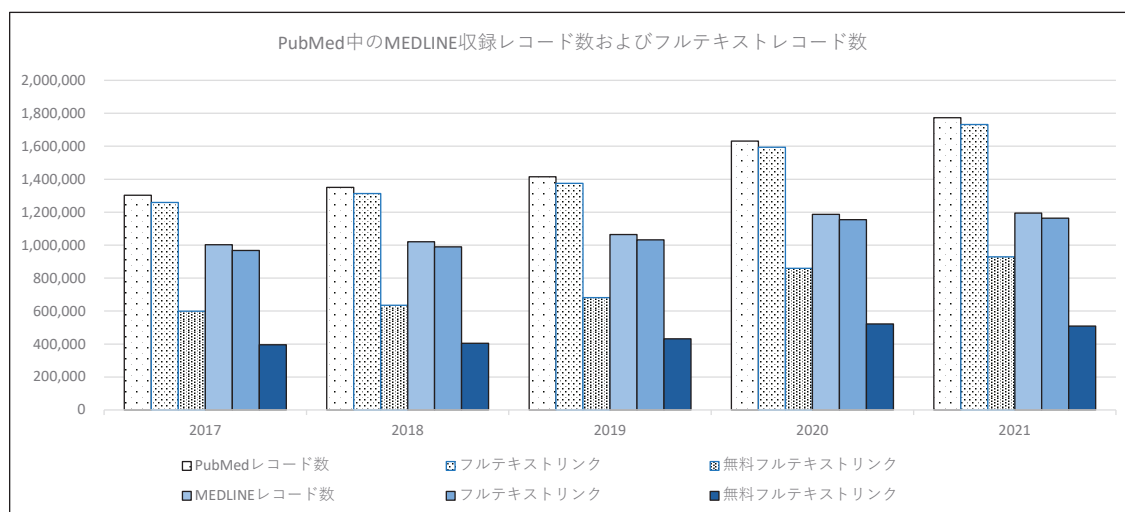


図5 PubMed/MEDLINE 収録レコード数およびフルテキストリンク数

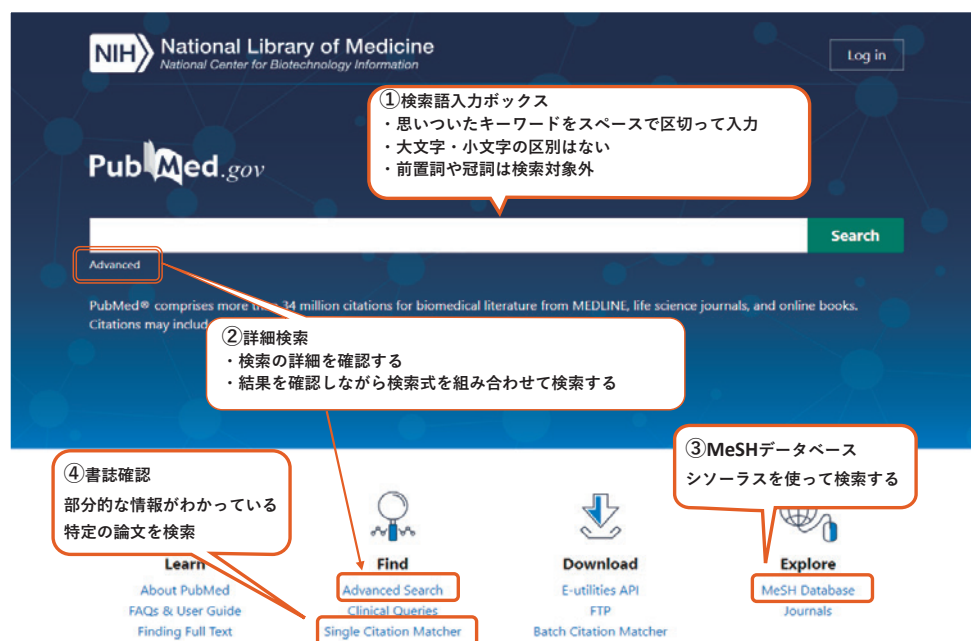


図6 PubMed トップページ

検索結果から文献複写申し込みをすることができます。文献の入手方法の動画マニュアル²もありますので、ご参照ください。

前述のように、PubMed の検索結果から無料で閲覧できる電子ジャーナルへのリンクも多くありますので、日本医科大学に在籍していない方は、著作権上問題のない論文全文を自動で検出する Unpaywall や EndNote Click などを使うと効率よく電子ジャーナルにアクセスすることができます。日本医科大学に在籍している方が学術ネットワーク内でこれらのツールを使うと、大学が契約している有料データベースに含まれるものも検出され、重大な契約違反である機械的大量ダウンロードとみなされる恐れがあります。このため、学術ネットワーク内では電子ジャーナル検出ツールやダウンロード支援ソフトウェアは使わないでください。

2.1.2. 基本的な検索方法：Automatic Term Mapping (自動マッピング)

PubMed のトップページの検索語入力ボックスに、探したいテーマを表現している英単語を入力します(図6-①)。複数の単語を入力する場合は、間にスペースを置きます。大文字、小文字の区別はありません。また、the, and, of などの冠詞や前置詞は検索の対象外となっているので、入力しても無視されます。

PubMed は、検索語入力ボックスに入力された語句を PubMed 独自のアルゴリズムで分析し、PubMed が持っている辞書ファイル(主題変換表・雑誌名変換

表・著者名索引・共同研究者索引)と順次突き合わせを行い、テーマに関連すると判断した文献一覧を検索結果として表示します。主題変換表との突き合わせの過程で、入力された語句に対応する MeSH 用語の有無もチェックされ、ある場合は MeSH 用語を含めた検索が行われます³。

最もテーマと深く関連していると判断された文献が一番上に表示されますが、発行年順や著者名順、掲載誌名などで並び替えをすることもできます(図7-①)。

突き合わせの過程で PubMed が持っている辞書ファイルと一致するものがないと、語句をひとつずつ減らして突き合わせを行っていくため、語句の順番を変えると結果が変わることがあります。また、病名の頭文字を取った略語の場合、思っていた結果にならないことがあるので、注意が必要です。例えば、「急性心筋梗塞」の略語として使われている AMI は、PubMed では雑誌名の略語と解釈されてしまい、「Myocardial Infarction」という MeSH 用語で検索した結果にはなりません。

PubMed に収録されている個々のレコードには、書誌情報と言われる「誰が書いた何という論文で、何という雑誌のどこに掲載され、いつ発行されたか」という情報以外に、「抄録」、「MeSH 用語」、「著者が論文に付与したキーワード」、「著者の所属機関名」、「出版社名」、「論文が書かれている言語」など、さまざまな情報が含まれています。自動マッピングでは、PubMed



図7 PubMedの検索結果画面

が持っている辞書ファイル以外に、入力された個々の単語やその変化形を [All Fields] (検索対象となっているすべての項目) と突き合わせた結果も合わせて表示されます。例えば検索語入力ボックスに「stroke hypertension」と入力して検索した場合、[All Fields] の中に雑誌名としての stroke や hypertension, 所属名に含まれている stroke や hypertension も含まれるため、検索結果として表示される文献数が非常に多くなります。

検索結果として表示される文献の一覧が期待していたものと異なる場合は、入力した語句を PubMed がどのように解釈したかを確認してみてください。検索語入力ボックスの下に表示されている「Advanced」をクリックして詳細検索画面を開き、「Details」をクリックすると、入力した語句がどのように解釈されたかを確認することができます (図8)。

2.1.3. Advanced Search を使う検索方法 (図6-2)

臨床研究のための文献検索においては、前述の基本的な検索方法だけでなく、Advanced Search (詳細検索) の画面で検索テーマの構成要素となる語句をひとつずつ入力して検索し、その検索結果を組み合わせることを推奨します。基本的な検索方法で複数の語句を一度に入力した結果、期待していたほどの文献数が得られなかったり、予想を大きく上回る文献数になったりすることがあります。検索に利用した語句のいずれかに問題があってこのような結果になったのかもしれませんが、すべての語句を一度に入力する方法では、どの語句が問題点なのか検証できません。語句をひとつずつ入力し、その結果を見ながら組み合わせ

ていけば、どこが問題だったのか検証することができます。

例えば、日本医科大学に所属している研究者が書いた論文を探す場合、トップページの検索語入力ボックス (図6-1) に「Nippon Medical School」と入力して検索すると、ノイズの多い検索結果になります。所属が「Nippon Medical School」である著者の論文と一緒に、「Journal of Nippon Medical School」に掲載された他機関所属の研究者の論文や、「Schools, Medical」という MeSH 用語が索引語として付与されていて、どこかに「Nippon」という文字列が出てくる論文なども一緒に表示されるためです。Advanced Search で項目のプルダウンメニューから「Affiliation」を選択して検索語として「Nippon Medical School」を入力して検索すると、ノイズのない結果が得られます (図9)。

2.1.4. MeSH Database (図6-3) を使う検索方法

MeSH 用語は主標目 (Main Headings) と呼ばれますが、それに対して、主標目の内容を限定する機能を持つ副標目 (subheadings) と呼ばれる用語があります。MeSH Database を使って検索すると、どの MeSH 用語が話題の中心となっているかという重み付けができたり、subheadings と組み合わせることによって、その MeSH 用語のどんな側面を論じているかを指定したりすることができます (図10)。また、MeSH 用語同士の関連を、ある程度表現できる場合もあります。

「肝臓から転移した肺腫瘍の外科治療」というテーマを例に考えてみましょう。トップページの検索語入力ボックス (図6-1) に「liver cancer metastasis lung cancer surgery」と入力した場合、自動マッピングが

Figure 8 shows the PubMed search results for the query "apoplexy hypertension". The top panel displays the search results page, including the search bar, filters, and a list of results. The bottom panel shows the "History and Search Details" page, which provides a detailed breakdown of the search query and its components. A red circle highlights the "Details" tab in the bottom panel, and a red arrow points from the "Advanced" link in the top panel to this tab. To the right of the bottom panel, a text box explains the MeSH terms and translations for "apoplexy" and "hypertension".

《apoplexyの解釈》

- MeSH語の[STROKE]がついている
- apoplexy, apoplexies, strokeなどの文字列がどこかに出てくる

《hypertensionの解釈》

- MeSH語の[HYPERTENSION]がついている
- hypertense, hypertension, hypertension's, hypertensions, hypertensive, hypertensive's, hypertensivesなどの文字列がどこかに出てくる

図8 Detailsで、入力した語をPubMedがどう解釈したかを確認することができる

Figure 9 shows the PubMed Advanced Search Builder interface. The top section displays the search builder, which allows users to add terms to the query box. The bottom section shows the "History and Search Details" page, which provides a detailed breakdown of the search query and its components. A red circle highlights the "Details" tab, and a red arrow points to the "Affiliation" field in the search query. A text box explains that the "Affiliation" field is used for searching by affiliation.

項目（フィールド）をAffiliationに指定して検索

自動マッピングを利用して検索

図9 PubMed Advanced Search 画面

働くので、「Liver neoplasms」、「Neoplasm metastasis」、「Lung neoplasms」、「Surgical procedures, operative」、「General surgery」という MeSH 用語とその下位概念や「surgery」という subheadings が自動的に検索されます。それと同時に、それぞれの単語

が「All fields」を対象として検索されるので、タイトルや抄録、著者が論文に付与したキーワード、雑誌名、所属などに「liver」、「cancer」、「metastasis」、「lung」、「surgery」が含まれる文献も検索されます。それらの掛け合わせの結果として得られた文献の中には「肝臓



図10 MeSH Database を使った検索

から転移した肺腫瘍の外科治療」に関する論文も含まれるはずですが、探したいテーマから外れているように見えるものもかなりあります。

これに対し、MeSH Databaseを使い、「Lung Neoplasms」という MeSH 用語の画面で「Restrict to MeSH Major Topic」にチェックを入れることで、その MeSH 用語が論文の中心テーマとなっているものに限定するという意味を持たせることができ、さらに subheadings を組み合わせて「Lung Neoplasms/secondary」、「Lung Neoplasms/surgery」とすることで、「転移性の肺腫瘍」、「肺腫瘍の手術」という意味を持たせることができます。これに「Liver Neoplasms」という MeSH 用語を掛け合わせることで、「肝臓から転移した肺腫瘍の外科治療」というテーマにより近い文献集合が得られると考えられます。ただし、MeSH Database を使ったからといって「てにをは」を使った文章のような内容を表現できるわけではないので、検索結果として得られた文献すべてが、探しているテーマに完全に一致しているとは限りません。実際のところ、「大腸から肝臓と肺に転移した悪性腫瘍」や「乳癌の肺転移」なども含まれているので、タイトルや抄録を読んで、求めるテーマにより近い文献を拾い出すという作業が必要です。

2.1.5. 絞り込みのテクニック

自動マッピングを使った基本的な検索方法は、「少しでも関連があるものはできるだけ漏れなく拾う」という検索方法です。この検索結果に対し、さまざまな絞り込みのテクニックを使ってノイズを除去していく

と、より目的に近い文献集合を得ることができます。

検索結果画面の左側には、「フィルター」と呼ばれる絞り込みメニューが表示されています(図7-②)。最初から表示されているのは「出版時期の限定」、「抄録が付いているもの・全文へのリンクがあるものに限定」、「研究データの引用情報・補足資料等があるものに限定」、「文献の種類で限定」だけですが、「Additional filters」というボタンをクリックすると、言語、性別、年齢の条件を付け加えたり、MEDLINE に収録されているものだけに限定したりするなどの条件設定をすることができます。

タイトルや抄録中に特定の文字列が出てくる文献に限定する「フレーズ検索」という方法も有効です。例として、「心筋梗塞」に関する論文を調べてみます。「myocardial infarction」と検索語入力ボックスに入力すると、自動マッピングが働き、「Myocardial Infarction」という MeSH 用語が索引語として付与されている文献とともに、文献情報のどこかに「myocardial」あるいは「infarction」という文字列が含まれている文献も一緒に検索されます。つまり、「心筋」と「脳梗塞」には関係しているが、「心筋梗塞」とは関係がない、というような文献も拾われている可能性があります。ここで“ ”で囲って“myocardial infarction”として検索すると、「myocardial」という文字列と「infarction」という文字列がレコードの中で必ず隣接して出てくる文献を探すことができます。先に基本的な検索方法で得られた結果とフレーズ検索の結果を Advanced search 画面で掛け合わせれば、

「Myocardial Infarction がテーマになっていて、かつ “myocardial infarction” という語句が実際に出てくる文献」が得られる可能性が高くなります。

文字列を検索するテクニックで、「infarction」の変化形も考慮して探す「前方一致検索」という方法もあります。“myocardial infarct*”というふうに語の末尾に*を付けると、「infarct」で始まる語を自動的に探すことができ、「myocardial infarct」, 「myocardial infarcts」, 「myocardial infarction」, 「myocardial infarctions」などを含む文献がヒットします。

フレーズ検索や前方一致検索は、基本的には絞り込むための二次検索として使います。最初からこの方法で検索すると、自動マッピングが行われず、MeSH用語への変換が行われないため、結果的に下位概念のMeSH用語が付与されている文献を漏らしてしまうことになるからです。

2.1.6. その他の便利な機能

タグの利用

トップページの検索語入力ボックス（図6-①）に検索語を入力する際、検索項目を指定するタグを付けて検索すると、Advanced search 画面で項目を指定して検索すると同様の検索ができます。

例えば、「ノーベル生理学・医学賞を受賞した山中教授が2006年から2007年の間に発表したiPs細胞についての論文」をタグを使って探してみましょう。タグは「著者」フィールドを表す[au], 「タイトルと抄録」を表す[tiab], 出版年月日を表す[dp]を使います。出版年が複数年に渡るときは間に「:」を入れて表現します。検索語の間にスペースを挟むと自動的にAND検索になります。検索語入力ボックスに「yamanaka [au] (ips [tiab] OR “pluripotent stem” [tiab]) 2006: 2007 [dp]」と入力すると、「yamanaka が書いたもので、タイトルか抄録にipsまたはpluripotent stemという文字列があり、2006～2007年発行のもの」という意味になり、検索結果は9件になりました。論理演算を使った式は通常は左から順番に処理されますが、() を付けると、数式と同様にその部分を先に処理させることができます。タグは数十種類あり、一覧と使い方がPubMedのヘルプページ⁴で解説されています。

臨床研究のための文献検索においては、基本的に自動マッピングやMeSH Databaseを利用してシソーラス語による検索を行い、その結果をさらに絞り込んでゆくと、探しているテーマにより近く、漏れの少ない結果が得られます。しかし、特定の文字列がタイトルや抄録中に出てくる文献のみを検索したい場合は、「タイトル」フィールドを表す[ti]と「タイトルと抄録」

フィールドを表す[tiab]のふたつのタグを活用するとよいでしょう。

Single Citation Matcher（図6-④）

指導医の先生から「この論文は絶対読んでおいたほうがよい」とアドバイスされたときのように、特定の論文を探すのにとても便利なのがSingle Citation Matcherという機能です。例として、以下の論文を探してみます。

Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 2006 Aug 25; 126 (4): 663-76.

「2006」, 「126」, 「663」をそれぞれ「Year」, 「Volume」, 「First page」に入力して検索すると、この論文が検索結果として表示され、右の方に表示されているリンクアイコンから無料の電子ジャーナルを閲覧することができます（図11）。入力した条件によっては数件から数十件のレコードがヒットすることもあります。そのような場合はタイトル中の語をひとつ付け加えるだけでかなり絞り込むことができます。

参考文献欄に列挙されている論文を探すのにも非常に便利な機能ですが、まれに参考文献欄の記述が誤っていることがあります。数字を入力して該当のものが見つからない場合は、「巻、ページ、年」のいずれかの数字と「著者の姓」や「タイトル中の語」などを組み合わせることで見つかることがあります。

また、当然のことですが、Single Citation Matcherの検索対象はPubMedに収録されているレコードなので、探しているものがPubMedに含まれていない場合は検索することができません。

2.1.7. PubMed 検索動画マニュアル

本稿ではPubMedを検索する上での具体的な操作方法は割愛していますが、図書館のホームページに動画のマニュアル⁵を掲載しています。自動マッピングを使った基本的な検索方法をはじめ、Advanced Search画面の使い方、MeSH用語による検索、Single Citation Matcherの使い方などをわかりやすく解説していますので、ぜひご活用ください。この動画マニュアルは、本学学術ネットワークに接続していなくてもご覧になれます。

2.2. 医中誌 Web（図12）

医中誌 Web には、1946年から最新までの76年分、約1,500万件の文献データが収録されています。医中誌 Web は2022年4月に大幅リニューアルが行われました。本稿執筆時点（2022年6月）では、まだ実装さ

探したい論文

Takahashi, K. & Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126:663-676 (2006).

一部の情報を入力

PubMed Single Citation Matcher

Use this tool to find PubMed citations. You may omit any field.

Journal
Journal may consist of the full title or the title abbreviation.

Date
Month and day are optional.

Details

Author
Use format lastname initials for the most comprehensive results, e.g., Ostell J. See also: [Searching by author](#).

Limit authors
☐ Only as first author ☐ Only as last author

Title words

Search **Clear**

Found 1 result for 2006[Date - Publication] AND 126[Volume] AND 663[Pageination]

> Cell. 2006 Aug 25;126(4):663-76. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024. Epub 2006 Aug 10.

Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors

Kazutoshi Takahashi¹, Shinya Yamanaka

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 16904174 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024

[Free article](#)

無料で全文の閲覧ができる

[Cell Press Open Access](#)

[Cite](#) [Favorites](#)

図 11 Single Citation Matcher

医中誌Web

シソーラスブラウザ クリップボード ? HELP お問い合わせ My医中誌 ログアウト

2022/04/27 **NEW**
医中誌Webは新バージョンをリリースしました。
- 新バージョン詳細はこちら
- 従来版 (Ver.5) はこちら

部分的な情報がわかって
いる特定の論文を検索する

思いついたキーワードをスペースで区切って入力

シソーラスを使って検索する

いろいろな条件で絞り込む

絞り込み条件 **HELP** **すべて表示**

本文入手	本文あり	抄録	あり
論文種類	原著論文 解説・総説 会議録除く	OLD医中誌	限定 除く
症例報告・事例	限定 除く	分類	看護
副標題	診断 治療 副作用	チェックタグ	小児 成人 高齢者
発行年	最新3年分 最新5年分 年～ 年		

すべて表示

図 12 医中誌 Web トップページ

れていない機能があるため、前バージョンの医中誌 Web も並行して利用することが可能になっていますが、本稿ではリニューアル後の医中誌 Web について記述します。

新規機能として「ゆるふわ検索」というものが実装されました。これは、文章を AI が自動的に解析し、適切な文献を提示するというものです。関連文献を手間をかけずに探し、使われているシソーラス語などから文献検索に利用する単語や熟語を探すヒントにする、という使い方なら良いかもしれませんが、臨床研究のための文献検索では、自分でキーワードを入力して検索することを推奨します。

医中誌 Web を利用できるのは日本医科大学に在籍している方のみです。医中誌 Web は個人で契約することもできますが、国立情報学研究所が運営する CiNii Research でしたら、だれでも無料で論文や図書などの学術情報を検索することができますので、日本医科大学に在籍していない方は、まずはこちらをお試ください。

医中誌 Web の検索項目には、シソーラス（統制語・副標目）だけでなく、論文種類、性別・年齢などを限定するチェックタグ、研究デザインなどがあり、MEDLINE と多くの共通点を持っています。検索語入力ボックスに入力された語句は、医中誌 Web 独自のアルゴリズムで統制語にマッピングされます。また、著者の名前や掲載された雑誌名などで検索する場合は、同じ画面で「検索対象項目」をリストから選ぶことで、それらに限定した検索を行うことができます。検索結果を見ながらの掛け合わせは、PubMed では Advanced Search の画面で行いますが、医中誌 Web では同じ画面で行います。検索語入力ボックスに新たな検索語を入力すると、先に行われた検索結果と新たに行った検索結果がリストされるので、掛け合わせる検索式にチェックを入れ、「AND」、「OR」、「NOT」のいずれかを選んで「履歴プラス検索」ボタンをクリックします。絞り込みも、同じ画面の左側にメニューとして表示されます。

医中誌 Web の使い方は、医中誌刊行会が詳細でわかりやすい HELP ページや『医中誌 Web 検索ガイド』を提供しているので、ご参照ください⁶。

3. 引用文献データベース

論文を読む際に、常に念頭におかなければいけないのは、その論文の内容が確実に正しいものでない場合もある、ということです。たとえ文献データベースに収録されている論文であっても、学術雑誌掲載後に取

り下げられたり、訂正が発表されたりすることがあります。学界で一般的に認められていない特殊な説である可能性もあります。その論文が一般的に認められているものであるかどうかを確認するツールのひとつとして利用できるのが、引用文献データベースと呼ばれるものです。日本医科大学で契約している Web of Science と Scopus は、PubMed と同じようにテーマで文献を検索することもできますが、引用情報が索引化されており、どの論文がどの論文で引用されているかを系統的に調べることができます。被引用数の多さが論文の重要度の絶対的な指標ではありませんが、判断材料のひとつとしては有用なツールと言えます。

4. 文献管理ツール

文献データベースの検索によって集めた文献情報や、参考に読んだ論文に掲載されていた参考文献の情報などを集めていくと、膨大な量になり、紙ベースや Excel などでは管理しきれなくなります。そこで、文献検索の際に結果として得られた文献情報を取り込んでグループ化したり、重複を削除したりして整理しておく、論文執筆の効率化を図ることができます。

論文執筆の際には、引用・参照した文献を本文中に挿入し、最後に参考文献リストとして表記する必要があります。投稿する雑誌の投稿規定に合わせて参考文献リストの表記を編集するのは、手作業ではたいへんな労力を要する作業ですが、文献管理ツールを使うと省力化できます。また、文献管理ツールによっては論文本文の PDF を取り込む機能も持っているのも、文献の管理・整理が容易になります。

日本医科大学図書館では、EndNote basic と Mendeley というふたつの文献管理ツールの機関版を契約し、本学に在籍している研究者の皆さんに提供しています⁷。どちらの文献管理ツールにも無料版があり、日本医科大学に在籍していなくても、アカウントを作成するだけで利用可能です。

EndNote basic の場合、Cite While You Write というプラグインをインストールしておく、Microsoft Word で論文を書きながら、収集した文献の情報を参考文献として挿入すると同時に、参考文献リストが自動的に作成されます。そして、投稿する雑誌名をプルダウンリストから選択するだけで、その雑誌が定めている参考文献の表記の仕方（スタイル）に簡単に編集できます（図 13）。機関版と無料版の大きな違いは、参考文献リストのスタイル数が機関版では 4,200 種類以上あるのに対し、無料版では 21 種類だという点です。スタイルが 21 種類しかないとはいえ、代表的なス

EndNoteの文献収集画面



Cellのスタイル

Embryonic stem (ES) cells, which are derived from the inner cell mass of mammalian blastocysts, have the ability to grow indefinitely while maintaining pluripotency and the ability to differentiate into cells of all three germ layers (Evans and Kaufman, 1981; Martin, 1981). Human ES cells might be used to treat a host of diseases, such as Parkinson's disease, spinal cord injury, and diabetes (Thomson et al., 1998).^{1,2,3}

Evans, M.J., and Kaufman, M.H. (1981). Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos. *Nature* 292, 154-156. 10.1038/292154a0.¹

Martin, G.R. (1981). Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78, 7634-7638. 10.1073/pnas.78.12.7634.²

Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S., and Jones, J.M. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282, 1145-1147. 10.1126/science.282.5391.1145.³

Natureのスタイル

Embryonic stem (ES) cells, which are derived from the inner cell mass of mammalian blastocysts, have the ability to grow indefinitely while maintaining pluripotency and the ability to differentiate into cells of all three germ layers ^{1,2}. Human ES cells might be used to treat a host of diseases, such as Parkinson's disease, spinal cord injury, and diabetes ³.^{1,2,3}

1 Evans, M. J. & Kaufman, M. H. Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos. *Nature* 292, 154-156 (1981). <https://doi.org/10.1038/292154a0>¹

2 Martin, G. R. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78, 7634-7638 (1981). <https://doi.org/10.1073/pnas.78.12.7634>²

3 Thomson, J. A. et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282, 1145-1147 (1998). <https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1145>³

図 13 EndNote basic の文献収集画面とスタイル例

タイトルはカバーされていますし、Cite While You Write も使えるので、無料版でも十分に利用価値があります。

Mendeley の場合、PDF 形式のファイルをドラッグ&ドロップすることで書誌事項を Mendeley に取り込んでリスト化することができます。Mendeley Cite という

ツールをインストールすることにより、論文を書きながら収集した文献情報を挿入したり、自動的に参考文献リストを作成したりすることができます。機関版と無料版の違いは、ディスク容量、グループで共同作業を行う場合のメンバー数や作成できるグループ数などです。参考文献のスタイルは無料版でも 7,000 種類

以上ありますが、オープンソースの Citation Style Language (CSL) が使用されているので、スタイルを自分で編集して作成することも可能です。

他にも、Zotero, ReadCube Papers, Paperpile, RefWorks などいろいろな文献管理ツールがありますので、自分にとって使いやすいものをお探しになることをお勧めします。

5. 論文の投稿先選定における注意点

論文の投稿先を決める際は、投稿を検討している雑誌が悪徳雑誌 (Predatory journal, いわゆるハゲタカジャーナル) ではないかを慎重に確認してください。昨今はオープンアクセス雑誌と呼ばれる種類の雑誌が急激に増加しています。オープンアクセス雑誌は、著者が論文掲載に必要な経費を負担することにより、読者は論文を無料で読むことができるという形式の雑誌です。オープンアクセス雑誌の中にも質の高いものがありますが、著者から論文投稿料 (APC = Article Processing Charge) を得ることのみを目的としているものが多くありますので、投稿先を選ぶ際には細心の注意を払う必要があります。

これらの悪徳オープンアクセス雑誌は「適切な査読を行っている」と謳っていますが、利潤の追求が目的なので、実際には投稿論文を適切に審査せずにアクセプトし、投稿から非常に短期間でウェブサイトに掲載します。悪徳雑誌だと気づかずに投稿し、高額な APC を請求されて初めて悪徳雑誌ではないかと気づくことが多いようですが、この段階で投稿した論文を取り下げようとする、高額な取り下げ料を要求される例もあります。正規の学術雑誌であれば、投稿論文の取り下げには費用はかからないはずですが、悪徳雑誌の場合、「取り下げ料を支払わないのなら、法的な措置を取る」といった恐喝に近い行為を行うものもあります。また、請求された論文投稿料を支払っていないにもかかわらず、勝手にウェブサイトに掲載されてしまうこともあります。他の正規の学術雑誌に改めてこの論文を投稿しようとしても、二重投稿と判断されてしまい、労力をかけて完成させた論文が無駄になってしまいます。

高名な研究者が編集委員となっていたり、高名な研究者の論文が掲載されていたりするからといって安心するのは禁物です。実際には、研究者本人が知らないうちに勝手に編集委員会のメンバーとされている場合⁸や、捏造された論文であることさえあります。また、まったく分野違いの研究者や実在しない研究者が編集委員に名を連ねていることさえあり得ます⁹。

悪徳雑誌は、ウェブサイト Impact Factor (IF : インパクトファクター) として数値を表示していることがありますが、これは独自の方法で算出した数値を正規の IF であるかのように見せかけていることがほとんどです。IF は、ある雑誌が引用された頻度を測る指標で、クラリベイト社が Web of Science のデータを基に算出し、毎年 6 月に Journal Citation Reports (JCR) として公表しています。図書館では JCR も契約していますので、日本医科大学在籍の方は、図書館ホームページからアクセスすることができます。投稿する雑誌を選ぶ際は、その雑誌のウェブサイトに IF として表示されている数値が JCR に掲載されている正規の IF であることを必ず確認してください。

図書館では、悪徳学術誌の特徴をチェックするためのサイトリストをホームページに掲載しておりますので、論文の投稿先を選ぶ際にぜひ参考にしてください。

【粗悪学術誌 (Predatory Journal) にご注意ください】 <https://www.nms.ac.jp/sh/library/predj.htm>

6. 研究業績公開サイトの活用

論文を投稿する前の準備として、ORCID と researchmap のアカウントを作成しましょう。ORCID は Open Researcher and Contributor ID の略称で、世界中で最も利用されている研究者識別 ID です。論文を投稿する際に ORCID ID の提示を必須としている出版社も多くなっています。ORCID のアカウントを作成すると、自分の業績を登録するページが作成され、投稿した論文が雑誌に掲載されると、その論文情報が自動的に ORCID に追加されます。

ORCID はいわば国際標準の研究者識別 ID・業績公開サイトですが、日本には researchmap というデータベース型研究者総覧があります。researchmap は研究者自身が業績を管理・発信できるようにすることを目的として、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) が運営しています。ORCID と researchmap を紐付けることにより、ORCID に登録されている業績情報を researchmap に取り込むことができます。researchmap は府省共通研究開発管理システム (e-Rad) 等とも連携しており、科学研究費助成事業 (科研費) 審査の際、審査委員が researchmap に登録されている業績を参照します。今年中に稼働が予定されている本学の新しい研究者データベース (RDB) は、基本的に researchmap の登録情報を取り込みますので、本学に在籍している研究者の方々には researchmap を充実させてくださるようお願いしています。

査読終了後、出版用にレイアウトされる前の原稿の

一般公開を、大多数の出版社が許可しています¹⁰。雑誌に投稿した論文がアクセプトされ、掲載が決まった折には、本学の機関リポジトリ (IR) への本文収載のために、著者最終稿を保存しておいてくださるよう、お願いします。

7. 図書館ホームページ

<https://www.nms.ac.jp/sh/library>

本稿で紹介した PubMed と医中誌 Web (文献検索データベース), Web of Science と Scopus (引用文献データベース), JCR (IF 確認), EndNote basic と Mendeley (文献管理ツール), PubMed 動画マニュアル, 文献取り寄せマニュアルなどは、すべて図書館ホームページからアクセスできますので、ご利用ください。お問い合わせは library@nms.ac.jp で受け付けています。

また、日本医学図書館協会から詳細な PubMed 検索マニュアル¹¹ が刊行されており、図書館でも所蔵しておりますので、ご利用ください。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. The Network of the National Library of Medicine. MEDLINE, PubMed, and PMC (PubMed Central): How are they different? <https://www.nlm.nih.gov/bsd/difference.html> Accessed June 9 2022.
2. 日本医科大学中央図書館 閲覧・情報調査係: マニュアル類 (文献の入手方法 PubMed 版・医中誌 Web 版), 2020. <https://www.nms.ac.jp/sh/library/manual5/manuals.htm>
3. National Library of Medicine: How PubMed works: Automatic Term Mapping (ATM). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/help/#automatic-term-mapping> Accessed June 9 2022.
4. National Library of Medicine: PubMed User Guide: Search Field descriptions and tags. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/help/#search-tags> Accessed June 9 2022.
5. 日本医科大学中央図書館 閲覧・情報調査係: PubMed 検索動画マニュアル, 2022. <https://www.nms.ac.jp/sh/library/kensaku/pubmed.htm>
6. 医中誌刊行会: 検索ガイド, 2022. <https://www.jamas.or.jp/user/guide/> Accessed June 9 2022.
7. 日本医科大学中央図書館 閲覧・情報調査係: 文献管理ソフトのご利用について, 2021. <https://www.nms.ac.jp/sh/library/kensaku/bunkenkanrisoft.htm>
8. Cobey K.: Illegitimate journals scam even senior scientists. *Nature* 2017; 549: 7. <https://doi.org/10.1038/549007a> Accessed June 9 2022.
9. Sorokowski P, Kulczycki E, Sorokowska A, Pisanski K.: Predatory journals recruit fake editor. *Nature* 2017; 543 (7646): 481-483. <https://doi.org/10.1038/543481a> Accessed June 9 2022.
10. Springer Nature: Open access policies for journals : Self-archiving of papers published via the subscription route. <https://www.springernature.com/gp/open-research/policies/journal-policies> Accessed June 9 2022.
11. 大崎 泉, 成田ナツキ: 図解 PubMed の使い方: インターネットで医学文献を探す. 2022; 日本医学図書館協会 東京. ISBN978-4931222-28-1

(受付: 2022 年 5 月 8 日)

(受理: 2022 年 5 月 9 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集「臨床研究をはじめてみよう！ (4)」—



医学統計解析のいろは

大塚 俊昭^{1,2}¹ 日本医科大学衛生学公衆衛生学² 日本医科大学付属病院臨床研究総合センター

はじめに—なぜ医学統計が必要なのか—

近年、医学・医療は著しい進歩を遂げる一方、未だ不完全でもある。実際、日常臨床の現場では、成書や文献を検索しても解決しない疑問にしばしば遭遇する。医師や医学研究者はこれらの疑問を解決し、ひいては医学・医療の進歩に貢献すべく研究を行い、その結果を論文等で公表しようとする。そして、研究の成果を公表するためには、得られたデータに対する正しい統計解析が必要とされる。しかし、新たな知見を研究成果として公表する際になぜ統計解析が必要なのか？それは、医学研究は科学であり、科学である以上その成果は客観的に解釈される必要があるためである。そこで本稿では、自身が臨床研究を実施する際に必要不可欠かつ最小限と思われる医学統計解析に関する知識について触れる。

基本的な統計関連語句

最初に、医学統計解析を実施する上で知っておく必要がある統計関連語句について解説する。

・平均（平均値）、中央値と正規分布

平均とはデータの中心位置を示す基本統計量であり、一般的には「算術平均（相加平均）」を指す。データの合計をデータの個数で割って得られる値と定義される。医学統計ではその他に「幾何平均」や「加重平均」などが用いられる場合があるが、ここでは割愛する。以下の記載における平均（平均値）とは全て算術平均を指すこととする。

中央値とは、平均値とともにデータの中心位置を示す基本統計量である。データを大きさの順に並べ替えたとき、ちょうど順番が真ん中となる値と定義される。データ数が奇数の場合はちょうど順番が真ん中となる値を求めることができるが、データ数が偶数の場合には順番が真ん中となる値は求められない。その場合は、真ん中を挟んで前後する2値の平均を求め、これを中

央値とする。

ともにデータの中心位置を示す統計量である平均値と中央値であるが、その使い分けはデータが正規性を有するか否か、すなわち正規分布しているか否かによって判断する。正規分布とは、左右対称の釣鐘型で左右に裾を引き、平均 $\pm 1 \times$ 標準偏差、 $\pm 2 \times$ 標準偏差、および $\pm 3 \times$ 標準偏差の範囲内にデータの68.3%、95.4%、および99.7%が含まれる形状の分布を指す（図1）。データが正規性を有する場合は平均値、データ分布が偏っている場合は中央値を用いる。解析対象となるデータの正規性は、その変数が一般的に正規性を有するか（あるいは偏った分布を示すか）を関連文献などで調査したり、度数分布図（ヒストグラム）を描出しその分布形状に基づいて正規性を判断するか、Shapiro-Wilk 検定やKolmogorov-Smirnov 検定などの統計学的検定により判断する。ただし、これら正規性検定の帰無仮説は「このデータは正規分布に従っている」であるため、サンプル数が大きな標本の場合、ヒストグラム上は正規分布とも判断し得る形状を示していても検定において帰無仮説が却下される、すなわち「正規分布とはいえない」と判断される場合があることに注意を払う必要がある。

・分散と標準偏差

分散とは、個々のデータの平均値からのばらつき具合を示す指標である。個々のデータと平均値との差を求め、その値を2乗し、それらを合計したものをデータの個数で割って得られる値と定義される。図2に分散の例を示す。サンプル数8個の標本において、個々の値と平均値との差をa~hとすると、

$$\text{分散} = \frac{a^2 + b^2 + c^2 + d^2 + e^2 + f^2 + g^2 + h^2}{8} \dots\dots\dots (1)$$

と計算される。個々の値と平均値との差を2乗するのは、平均値との差をそのまま合計すれば平均値の性質上必ず0となるためである。

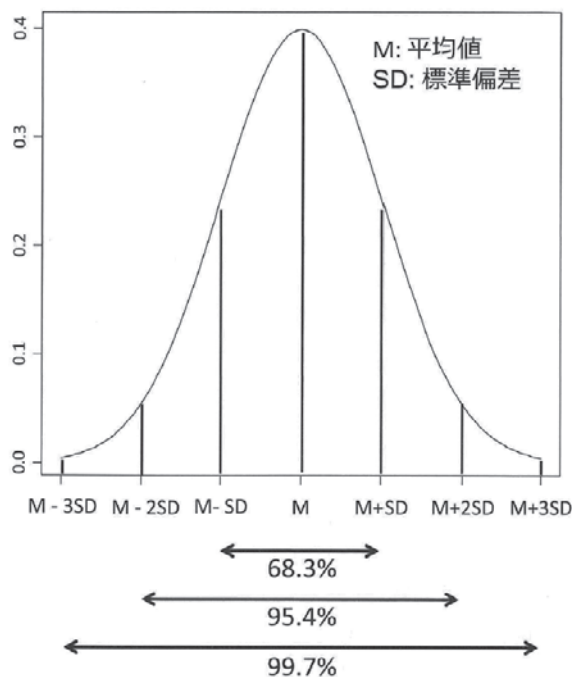


図1 正規分布

標準偏差とは、分散の平方根である（図2）。平方根をとる理由は、分散の単位がもとの単位の2乗となるために、平均値と単位を合わせる必要があるためである。すると、平均値〇〇mg/dL、標準偏差××mg/dLなどと同じ単位のもとでの併記が可能となる。なお、正規性を示さない分布におけるばらつきの表現方法としては、25パーセンタイルから75パーセンタイル間の範囲である4分位範囲（Interquartile Range；IQR）で示ことが多い。

分散には標本分散と不偏分散がある。上記（1）式は標本分散、すなわち目の前で統計処理を行っている標本についての分散を表す。これに対して、（1）式の分母をデータ数-1として求めた分散を不偏分散と言い、母集団の分散（母分散）を推定するときに用いる。母集団とは、われわれが研究や調査を行いたいと考えている対象の全体のことである。これに対し、母集団から抽出した一部分の集団のことを標本と呼ぶ。多くの場合、母集団を対象とした研究はマンパワーや経済的理由等から実現困難であるため、われわれは通常、標本を対象とした調査を行う。ここで、母集団の分散（母分散）は、母集団が標本と比べ十分大きいときには標本の不偏分散にほぼ等しいことが知られている。統計解析の大きな目的の一つは標本調査によって母集団の特性を推定することなので、標本から母集団の分散を推定したい場合に標本の不偏分散を求めることになる。なお、平均については、標本平均と母集団の平均

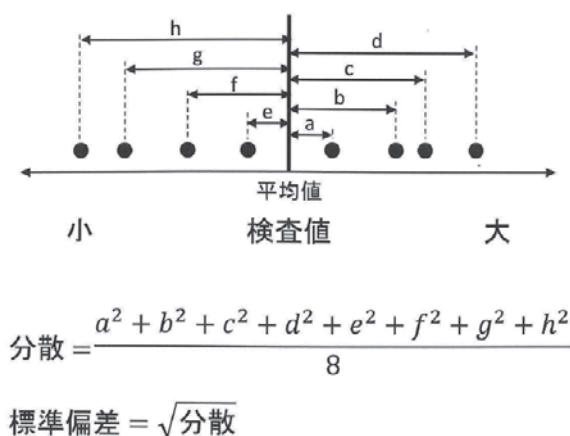


図2 分散と標準偏差の計算方法

は一致する。

仮説検定とP値

我々が行う医学研究の多くは、ある疑問を明らかにする手段として統計学的仮説検定を用いる。つまり、ある仮説を設定し、その仮説が成立する確率を統計学的検定により求め、その確率とあらかじめ定めた棄却水準とを比較することにより、設定した仮説を棄却するか否かを判定する。確率の英語Probabilityの頭文字Pをとって、この値はP値とも呼ばれる。一般的には、この棄却水準は5%に設定する。多くの研究では、ある事象について「差がある（差がつく）」ことを期待するが、仮説検定の際は「差がない」という仮説（帰無仮説）をまず設定する。この時点で、帰無仮説の逆の仮説である対立仮説（「差がある」という仮説）も自動的に設定される。そして統計学的検定により、帰無仮説が成立する確率が5%未満であれば、帰無仮説は棄却され対立仮説を採択する。この結果が、論文などでよく見かける「統計学的に有意な所見を認めた」といった記載となる。ここで注意しなければならないのは、あくまでもこの検定は帰無仮説を棄却できるか否かを判定することが目的だということである。帰無仮説を棄却できなかったイコール帰無仮説を採択する、とはならない。したがって、棄却できなかった時の解釈は、「有意な差があるとはいえない」であり、決して「差がない」でない。この点を十分理解するための補足として、ある物を探している状況を想定する。もし見つければ、その物は「ある」と言えるが、見つからなかった場合はあくまでも「見つからなかった（あるとはいえない）」のであって、必ずしも「ない」とは言い切れない。なぜなら、単に探し方が不十分なだけかもしれないし、もしくはもっと広い範囲を探せば見つかるか

もしれない。つまり、「ある」ことを証明できないイコール「ない」とは必ずしも言えないのである。繰り返しになるが、帰無仮説を棄却できなかった場合の解釈は、「統計学的に有意な差があるとはいえない」であることを十分に理解して欲しい。

上述のように、医学統計では帰無仮説棄却の水準を5%未満に設定することが圧倒的に多い。ところで、なぜその水準は5%なのだろうか。最初に5%を採用したのはR.A.Fisherという統計学者なのだが、その理由は「何となく」だったという記録がある¹⁾。また、V.Cohnは、コイントスで5回連続表が出たら、それを見ていた人が「声」を上げた、と記録している¹⁾。4回連続および5回連続で表が出現する確率は各々6.3%、3.1%なので、人間は5%より低い確率で出現する現象に出会うと、「本当に偶然なのか？」という違和感が生じるのかもしれない。いずれにせよ、今日まで慣例的に設定されている5%という水準は案外適当な線引きなのである。なお余談ではあるが、それがゆえに、過剰に有

意水準5% ($P < 0.05$) にこだわる人のことを、一部の統計学者は「ピーチ病 (=P 値病!)」と呼んでいるらしい。

検定と推定

母集団と標本については上述したが、臨床研究では、母集団の特性に関する仮説が正しいかを標本から求める「検定」と、母集団の特性が収まる範囲を標本から求める「推定」という二つの考えのもとで統計解析を実施する(図3)。すなわち、検定とはその標本において帰無仮説が成立する確率を求め、有意水準0.05と比較するという「点」に基づいて統計学的有意性を判断する。一方、推定とは母集団の特性をある区間で推定することであり、検定で用いる有意水準0.05に対応した95%信頼区間をもって有意性を判断する。ここで、95%信頼区間とは、母集団から標本を取ってきて信頼区間を求めるという作業を100回実施したとき、95回はその中に母集団の値が含まれると考えられる区間のことである。両者は統計解析のアプローチ法の違いであり最終的な結果は同じとなる。すなわちその表現方法がP値で表されるか、95%信頼区間で表されるかの違いとなるわけだが、確率という「点」で表現される検定よりも、母集団の値を「区間」で表現できる推定の算出がより望ましいと考えられている。

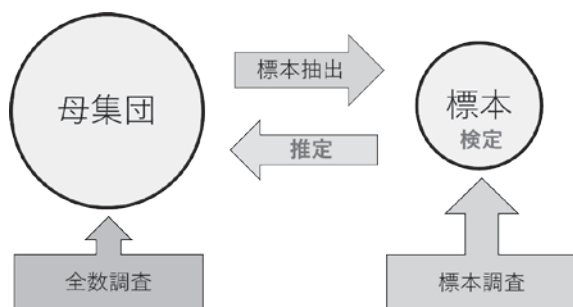


図3 検定と推定。検定とは標本を用いて母集団の特性に関する仮説を統計学的に検証すること、推定とはその標本が属する母集団の特性を統計学的に検証すること。

臨床研究における統計手法の実際

実際の臨床研究において利用される代表的な統計解析手法を表1に示す。誌面の関係で全ての解析方法について言及は出来ないが、以下のケースにおける統計解析手法の実際について述べる。

表1 臨床研究における代表的な統計解析手法

解析の目的	変数の型			
	2値変数	連続変数		生存時間
		正規分布	非正規分布	
データの記述	頻度集計/割合	平均±標準偏差	中央値(四分位範囲)	Kaplan-Meier
2群間の比較 (対応なし)	カイ二乗検定 Fisherの正確検定	t検定	Mann-Whitneyの U検定	Log-rank検定
2群間の比較 (対応あり)	McNemar検定	対応のあるt検定	Wilcoxonの符号 順位検定	
3群以上の比較	カイ二乗検定	分散分析 共分散分析	Kruskal-Wallis検定	多群Log-rank
関連性	ロジスティック回帰	相関分析(Pearsonの累積相関係数, Spearmanの順位相関係数) 線形回帰		Cox比例 ハザードモデル

表2 多重比較の統計解析手法

対照群と各群との比較
・ Dunnet 法
すべての2群同士の比較
・ Tukey-Kramer 法
・ Bonferroni 法
・ Steel-Dwass 法
・ Games-Howel 法
など
(Fisher's LSD 法は現在推奨されていない)

・独立した群間の2値変数の比較

2値変数の比較とは、具体的には割合の差の比較となる。通常は χ^2 検定を用いる。2群間の比較はもちろん3群間以上の比較も可能である。ただし、対象者数が少ない場合（正確には、期待値1未満のセルが1つでも存在する場合や期待値5未満のセルが全体の20%以上存在する場合）は χ^2 検定の正確性が低下するため、Fisherの正確検定を適用する。なお、Fisherの正確検定は計算上の複雑さから従来の統計ソフトでは2群間の検定しか利用できなかったが、近年のPC性能の向上から、3群間以上の検定も可能となりつつある。

・対応のある群間の2値変数の比較

対応のある群間とは、ある集団における一定時間の経過後や薬剤投与前後といった時間軸における2点、同一人物における右目と左目といった対となる器官、症例対照研究において対をなしている症例と対照、などが想定される。これら対応のある群間における割合の差の検定は、2群間であればMcNemar検定、3群間以上であればMcNemar検定の拡張版であるCochranのQ検定を用いる。

・独立した群間の連続変数の比較

連続変数が正規分布に従うと見なせる場合は、2群間の平均値の比較であればt検定、3群間以上における平均値の比較であれば分散分析を用いる。正確には2群間が等分散であるか否かにより使用するt検定の種類が異なってくるが、後者の場合に用いるt検定（Welchのt検定）は等分散の場合でも適用可能なので、近年、統計ソフトではWelchのt検定を標準設定として計算されるようになりつつある。

3群間以上の検定で注意が必要なのは多重検定の問題である。分散分析における帰無仮説は「群間の平均値に差はない」であり、この帰無仮説が検定の結果棄却されれば、結論は「群間の平均値に有意差がある」

となる。ここで、「群間の平均値に有意差がある」とはいつでもどの群とどの群に有意差があるかまでは明らかにできない。ここで次の手段として思いつくのは、各群をまたいだ全ての2群の組み合わせパターン（例えば全体が3群であれば3通りの2群間の組み合わせ）においてt検定を行うこと（多重検定）であろう。しかし、以下の理由からこの方法は統計学的に御法度とされている。3群間の比較で考えたとき、まず、分散分析で帰無仮説が棄却できない（この場合は3群間に差があるとはいえない）確率は95%である。一方、1回あたりのt検定で帰無仮説が棄却できない（両群間に差があるとはいえない）確率も95%である。したがって、t検定によって3群間のいずれにも差があるとはいえないことを示すには3回繰り返すt検定の全てにおいて帰無仮説が棄却できないことを示さねばならないが、その確率は0.95の3乗で0.86（86%）となる。ということは、3群間のいずれかに差があることが示される確率は $1 - 0.86 = 0.14$ （14%）となり、本来の水準である5%より大幅に甘くなる。これが多重検定を御法度とする理由である。この対策として、3群以上の多群間の比較を行うための様々な多重比較の統計手法が提案されており（表2）、その多くが分散分析を実施せずとも用いることが可能である。これらの詳細は専門書に譲るが、ここではBonferroni法について簡単に触れる。これは帰無仮説棄却の水準となるP値を調整する方法で、多重検定を繰り返した回数で本来の帰無仮説棄却水準を除し、その値を新たな棄却水準として用いるというものである。3回の多重検定が必要であれば、0.05を3で除した0.0167（1.67%）をP値の棄却水準として、検定から導かれたP値を評価することになる。この方法は、検定の回数が多くなると有意水準が厳しくなりすぎるといった短所があるものの、多群間の割合の差の検定（ χ^2 検定、CochranのQ検定、等）にも応用が可能で、理解が容易であるため、知っておいた方が良いでしょう。

連続変数が正規分布に従うと見なせない場合はノンパラメトリック検定を用いる。2群間の比較であればMann-WhitneyのU検定、3群間以上の比較であればKruskal-Wallis検定を用いる。3群以上の各群から組み合わせた2群間を検定するノンパラメトリック多重比較の方法は存在しないため、その場合は各群の組み合わせにおいてMann-WhitneyのU検定を行い、Bonferroni法を用いてP値の棄却水準を調整する方法を適用する。

さて、これらの検定はどの程度のデータ数があれば適用できるのだろうか。パラメトリック検定の場合

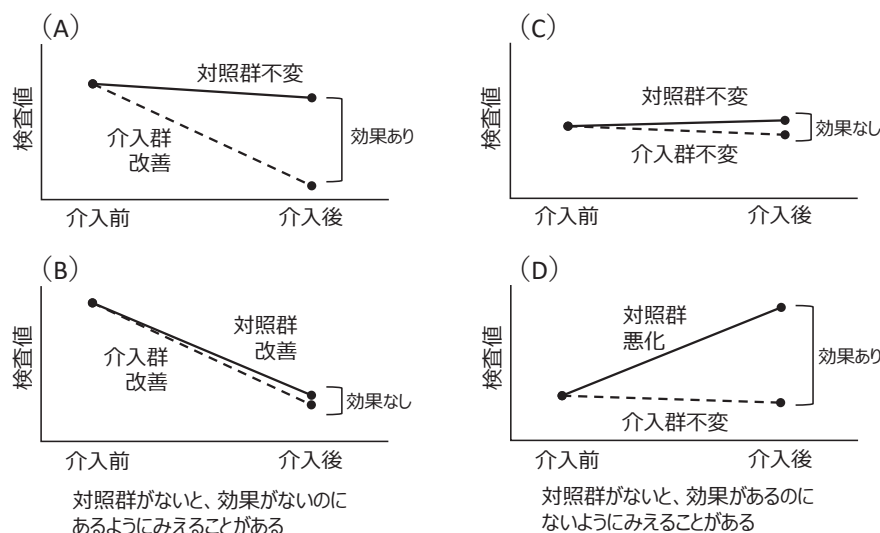


図4 介入群および対照群における介入前後の検査値の変動

は、基本的に正規性があると判断できる（推測できる）だけのデータ数（最低で各群 15 程度以上）が必要と考えられており、それ以下の場合はノンパラメトリック検定を用いることになる²。しかし、ノンパラメトリック検定は解析対象となるデータ数が各群 7 未満だと極端に検出性能が低下し、各群 6 未満ではそもそも有意性の判定が不可能となる³。この点からも、少なくとも各群最低 7 例以上、可能であれば 15 例以上を収集する研究デザインとすることが、統計解析の視点からは望ましいといえる。

・対応のある群間の連続変数の比較

連続変数が正規分布に従うと見なせる場合は、2 群間の平均値の比較であれば対応のある t 検定、3 群間以上における平均値の比較であれば対応のある分散分析を用いる。この時、上述した対応のある群間の 2 値変数の比較にも当てはまるが、結果の解釈において注意が必要となることがある。例えば、対応のある 2 群間の連続変数の平均値を比較する研究として、薬剤投与など介入前後における検査値を比較する研究が考えられる。しかし、検定の結果、介入前と比べ介入後の検査値が有意に改善したからといって、その介入が有効であると結論付けることはできない。すなわち、図 4A、B の点線のように、たとえ介入群で介入後に検査値が改善したとしても、図 4B のように対照群でも同様に検査値が改善していた場合、介入の影響で検査値が改善したとはいえない（時間の経過などその他の要因で変化したと解釈するのが妥当である）。図 4C、D も同様であり、介入前後で検査値の改善がなくても、図 4D のように対照群で数値の悪化があれば、介入の

効果（悪化を予防する効果）を認めたことになる。介入しないことが倫理的に問題となる場合はこの限りではないが、介入の効果を示すためには原則として対照群を設定し、群内の前後比較ではなく、各群におけるベースラインからの変化率や変化量について群間比較を行うなどの研究デザインが求められる。

・2 変数の関連性

関連性を明らかにしたい 2 変数に、説明する側にあたる変数と説明される側にあたる変数の位置付けを特に想定しない場合は、相関係数を算出する。変数同士の線形関係性を評価する場合はパラメトリック検定である Pearson の累積相関係数を用い、変数同士の順位に基づいた相関関係を評価する場合はノンパラメトリック検定である Spearman の順位相関係数を用いる。実際には相関係数（Pearson の r 、Spearman の ρ （ロー））と P 値を算出し有意性を判断する。相関係数の算出に変数の形式上の制限は特にないが、通常は連続変数または離散変数の関連性を判断する場合に用いる。一方、研究仮説に基づき、関連性を明らかにしたい 2 変数を説明する側（説明変数または独立変数）と説明される側（目的変数または従属変数）に各々位置付ける場合は回帰分析の適用となる。目的変数が連続変数の場合は線形回帰分析、2 値変数の場合はロジスティック回帰分析を用いる。線形回帰分析は回帰係数および標準化回帰係数と P 値を算出、ロジスティック回帰分析は回帰係数またはオッズ比および P 値を算出する。可能な限り区間推定すなわち 95% 信頼区間も併記する。ロジスティック回帰式は、元々は確率（割合）を導くための式（図 5）である。この式を、（疾病など対象とな

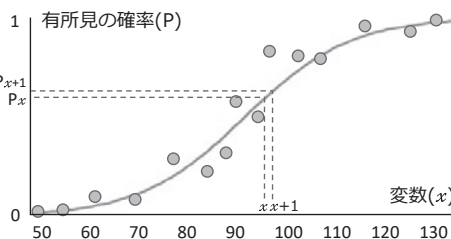
ロジスティック回帰式
= 「確率 (割合)」を求める回帰式

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(\beta x + z)}}$$

β : 回帰係数
 z : 切片

変形

$$\frac{p}{1-p} = e^{\beta x + z}$$



$$\text{オッズ} = \frac{\text{「有所見あり」の確率}}{\text{「有所見なし」の確率}} = \frac{P}{1-P}$$

x 1単位増加毎の有所見に対するオッズ比: x のオッズに対する $x+1$ のオッズ

$$\text{オッズ比} = \frac{e^{\beta(x+1)+z}}{e^{\beta x + z}}$$

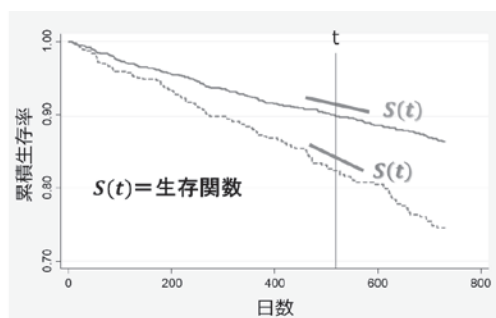
$$= e^{\beta(x+1) - \beta x}$$

$$= e^{\beta}$$

$$\text{オッズ比} = \frac{x+1 \text{ のオッズ}}{x \text{ のオッズ}} = \frac{P_{x+1} / (1 - P_{x+1})}{P_x / (1 - P_x)}$$

x の1単位増加毎の有所見に対するオッズ比は
Exp(β)

図5 ロジスティック回帰分析におけるオッズ比の算出



ハザード: ある時間 t における、その瞬間($t+\Delta t$, $\Delta t \rightarrow 0$)の死亡率

時間 t における、生存関数の傾き ($-\frac{d}{dt} \ln(S(t))$)

∴ ハザード比 ≡ 「生存関数の傾き」の比

図6 Cox 比例ハザードモデル

る事象が) ありの確率 (割合)/なしの確率 (割合) すなわちオッズを求める式に変形, さらに異なる説明変数 (x) の値を本式に代入し, オッズ比を求める。

説明変数を回帰式に複数含める多変量ロジスティック回帰分析の際, モデルに含めることができる説明変数の数は, 明らかな統計学的な根拠はないものの, アウトカム (目的変数) 発症数と非発症数の少ない方の数10~20に対して説明変数1つが目安と考えられている。

・生存時間分析

研究対象者の予後の追跡調査には生存時間分析を用

いる。生存時間分析とは, イベントが起きるまでの時間とイベントとの間の関係に焦点を当てる分析方法である。生存時間分析は「生存」という言葉が用いられているが, 必ずしも生存/死亡情報のみならず, その研究で規定した疾病発症などのイベントも扱うことができる。従って, 「生存率」は「イベント回避率」や「無事故率」などと表現されることもある。累積生存率は通常 Kaplan-Meier 累積生存曲線から算出, また生存曲線の群間差については Log-Rank 検定または一般化 Wilcoxon 検定にて判定を行う。通常は Log-Rank 検定が使用されることが多いが, 一般化 Wilcoxon 検定は追跡初期に群間差が広がる場合に検出しやすいため, その研究内容によって両者を使い分ける必要がある。一方, イベント発症 (イベント回避) の要因を分析し, その関連性を明らかにする解析方法として Cox 比例ハザードモデルが広く用いられている。Cox 比例ハザードモデルはロジスティック回帰の要素を盛り込んだ分析方法であり, イベント発症に関連する因子 (説明変数) の相対危険度 (ハザード比) を求めることができる。ここで, ハザードとは任意の時間 t における, その瞬間の死亡率すなわち生存関数 (正確には $\ln$ (生存関数)) の傾きである。よって, ハザード比とは生存関数の傾きの比と表現することができる (図6)。ここから分かるように, Cox 比例ハザードモデルは2つの生存関数の傾きが任意の時間 t において等しく比例 (どの時間 t でも同じ比を取る: 比例ハザード性が成立) することを仮定したモデルであるため, 同モデルを用いる際は比例ハザード性の成立を確認する必要がある。

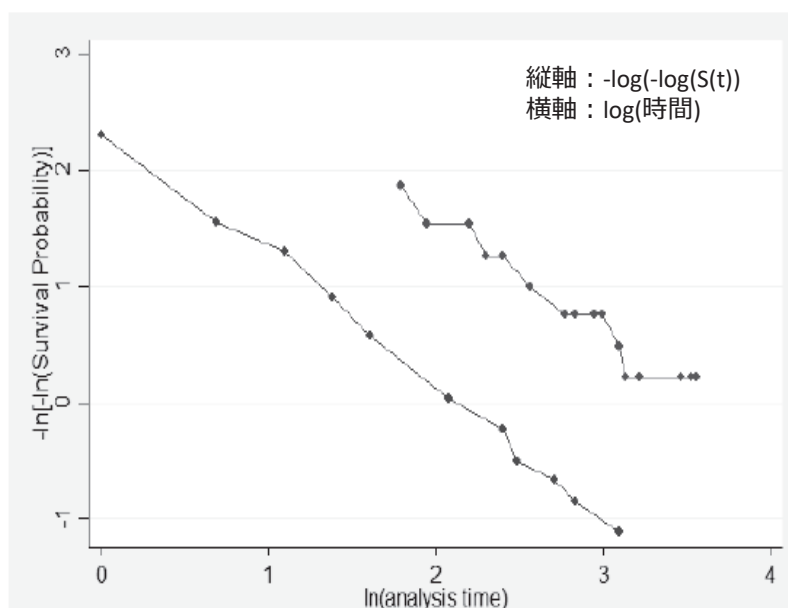


図7 比例ハザード性の確認 (log-log プロット)

ある。比例ハザード性の確認は、視覚的な方法としては縦軸に $-\log(-\log(\text{生存関数}))$ 、横軸に $\log(\text{時間})$ をとったグラフを描写し、両直線が概ね平行であれば成立していると考えられる(図7)。検定による確認は、Schoenfeld 残差の算出などで行うことができる。もし比例ハザード性が認められなかった場合は、Weibull 回帰など他の生存時間分析を用いて解析することになる。

多変量 Cox 比例ハザードモデルにおいてモデルに含めることができる説明変数の数は、ロジスティック回帰分析の場合と同様に、イベント発生数と非発生数の少ない方の数10~20に対して説明変数1つが目安と考えられている。

・診断精度の分析

疾病診断を目的とした新たなバイオマーカー等のモダリティ開発の際には、その診断精度の評価が必須である。基本的な診断精度の評価指標として、感度、特異度、偽陰性、偽陽性、陽性尤度比、陰性尤度比、陽性反応的中度、陰性反応的中度があげられる(図8)。感度・特異度はトレードオフの関係にあり、検査の目的および疾病の性質に基づき至適カットオフ値を設定する。すなわち、疾病の見逃しを少なくすること(=陰性なら疾病なし)に重点を置く場合は感度の上昇を優先したカットオフ値を、疾病の誤診断を少なくすること(=陽性なら疾病あり)に重点をおく場合は特異度の上昇を優先したカットオフ値を定める。感度と特異度からその診断モダリティの性能を評価する場合

は、縦軸に感度、横軸に1-特異度をプロットした受信者動作特性(Receiver Operating Characteristic; ROC) 曲線を描出し、その曲線下面積(AUC)を評価する。明確な基準はないものの、AUCが0.8~0.85以上を認めれば臨床に耐えうる性能を有する検査と判断できるであろう。尤度比は感度・特異度から求める。陽性尤度比はその検査が陽性であることによって疾病診断の確率(正確にはオッズ)がどの程度上昇するかの指標であり、陰性尤度比はその検査が陰性であることによって疾病診断のオッズがどの程度低下するかの指標である。陽性尤度比が高く陰性尤度比が低い検査ほど疾病診断に優れた検査と言える。陽性反応的中度と陰性反応的中度は目的とする疾病の有病率に依存する。陽性反応的中度は検査陽性の場合に疾病を有する確率に相当し、1-陰性反応的中度は検査陰性の場合に疾病を有する確率に相当する。

臨床の現場における疾病の診断は、数種類の検査を組み合わせで行われることが多い。また、新たな診断モダリティを開発する場合、既存の検査に追加で検査を行うことによる診断精度の改善能を示すことが求められる。新たな検査の追加による診断精度の改善を示す解析方法の一つとして、ロジスティック回帰分析を用い、従来の検査モデルおよび従来の検査に新たな検査を追加したモデルの各々における疾病保有確率を計算し、それらの確率を用いて描出したROC 曲線におけるAUCを比較する手法がある。すなわち、従来検査のモデルのAUCと比較し新たな検査を追加したモデルのAUCに有意な増加を認めれば、新たな検査の

		疾病		計
		あり	なし	
検査	陽性	a	b	a+b
	陰性	c	d	c+d
計		a+c	b+d	a+b+c+d

$$\begin{aligned}
 \text{感度} &= \text{疾病あり群における検査陽性の確率} = \frac{a}{a+c} \\
 \text{特異度} &= \text{疾病なし群における検査陰性の確率} = \frac{d}{b+d} \\
 \text{偽陽性} &= \text{疾病なし群における検査陽性の確率} = 1 - \text{特異度} \\
 \text{偽陰性} &= \text{疾病あり群における検査陰性の確率} = 1 - \text{感度} \\
 \text{陽性尤度比} &= \frac{\text{疾病を有する人が検査陽性となる確率}}{\text{疾病を有さない人が検査陽性となる確率}} = \frac{\text{感度}}{\text{偽陽性率}} \\
 \text{陰性尤度比} &= \frac{\text{疾病を有する人が検査陰性となる確率}}{\text{疾病を有さない人が検査陰性となる確率}} = \frac{\text{偽陰性率}}{\text{特異度}} \\
 \text{陽性反応的中度} &= \text{検査陽性群における疾病ありの確率} = \frac{a}{a+b} \\
 \text{陰性反応的中度} &= \text{検査陰性群における疾病なしの確率} = \frac{d}{c+d}
 \end{aligned}$$

図8 診断精度の各種評価指標

追加は統計学的には有用であろうと判断できる。しかしながら、AUCは識別能に関する指標であり、これだけで新たな検査が臨床的に使えるか？を判断するには不十分である。すなわち、従来モデルの疾病保有確率に対する新モデルの疾病保有確率がより正確な方向、つまり疾病を有すると診断された者における新モデルの疾病保有確率は上昇へ、疾病を有すると診断されなかった者における新モデルの疾病保有確率は低下へ向かうか、といった再分類の評価軸も取り入れる必要がある。その統計手法の一つとして、純再分類改善度（Net Reclassification Improvement：NRI）と統合識別改善度（Integrated Discrimination Improvement：IDI）がある。もともとNRIは、リスク分けされた対象者に対して検査を追加することによってより正確なリスクカテゴリに再分類される割合を計算する指標であったが、その後カテゴリレスNRIとしてリスクカテゴリを考慮しない方法へと応用されるようになった。本稿ではその汎用性に鑑みカテゴリレスNRIをNRIとして紹介する。NRIは、疾病を有すると診断がなされた人数に対して、新たな検査を追加したことによって疾病保有確率が上昇した人数から低下した人数を引いた人数が占める割合と、疾病を有すると診断されなかった人数に対して、新たな検査を追加したことによって疾病保有確率が低下した人数から上昇した人数

を引いた人数が占める割合の和で表される（図9）。IDIは、新たな検査を追加したことによる、疾病を有すると診断された者の疾病保有確率の変化（上昇）値と、疾病を有さなかった者の疾病保有確率の変化（低下）値の個人レベルにおける総和である。NRIとIDIは誤分類の重みが考慮されないという欠点を批判されることもあるが、現在でも比較的広く受け入れられる指標となっている。

交絡因子の調整

交絡因子とは、「要因」と「アウトカム」の関係に影響を与える第3の因子のことである。交絡因子の条件として、1) アウトカムと要因の両方に影響し、2) 要因からは影響されない、ことが必要となる。一例としてライターの所持と肺がんを取り上げ説明する。ライターの所持と肺がんの発生率との関連を調査したところ、ライター所持者で肺がんの発生率が有意に高かったという結果が認められた。しかしながらその機序としては、ライターを所持している人は喫煙者が多く、喫煙が肺がんの発症率上昇に関与していることは明白である（決してライター所持自体が肺がんリスクを高める訳ではない）。すなわち、この例での「喫煙」は、ライター所持と肺がんの関連における交絡因子になる。これは典型的な例ではあるが、現在でも学会発表

・ NRI

		疾病		計
		あり	なし	
追加検査による 疾病保有確率	上昇	a	b	a+b
	低下	c	d	c+d
計		a+c	b+d	

$$NRI = (a - c)/(a + c) + (d - b)/(b + d)$$

・ IDI

	疾病	
	あり	なし
追加検査による 疾病保有確率の変化値の合計	a	b*

*マイナス方向への変化を正とする

$$IDI = a + b$$

図9 純再分類改善度 (NRI) と統合識別改善度 (IDI)

や一部の公表論文において、交絡の影響と思われる結果を報告した研究をしばしば目にする。交絡の問題をクリアするための対策としては、研究段階における対象者の限定、マッチング、あるいはデータ解析の段階における層別化、多変量解析、傾向スコアを用いた分析、などが考えられる。

終わりに

本稿では、医学統計のいろはとして臨床研究を実施する際に知っておきたい指標、統計手法、およびこれに関連する考え方を記した。しかしながら、臨床研究で最も大切なことは、その研究結果が「臨床的意義」を有するかどうかである。統計学的有意性の判定は臨床的意義を保証するものではない。統計学的な有意性は、ある現象（研究結果）がどのくらいの確率で出現しうるのかを統計モデルに基づいて算出し、人為的に定められた有意判定水準を満たすか否かによって判断されているに過ぎないことを、本稿を読んだ方であれば理解できるであろう。その研究結果に臨床的意義があるかどうかは、様々な医学知識を総動員して個別に判断されるべきものである。一方で、冒頭で記したように、医学研究は科学である以上、その結果に対して客観的な判定がなされる必要がある。したがって、少なくとも現在の医学研究に統計解析は必須である。大

切なのは、医学研究の成果を発信する人、その成果を受け取る人の双方が正しい医学統計知識を身につけ、その結果を正しく解釈することである。本稿によって読者の多くが医学統計に興味を持ち、ひいては読者の統計解析リテラシーの向上に貢献できれば幸いである。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 折笠秀樹：P 値論争の歴史。薬理と治療 2018; 46: 1273-1279.
2. 浜田知久馬：解説論文 ノンパラメトリック検定の考え方。アプライドセラピューティクス 2015; 6: 63-69.
3. 永田 靖：多重比較法の実践。応用統計学 1998; 27: 93-108.

(受付：2022 年 5 月 8 日)

(受理：2022 年 5 月 9 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集「臨床研究をはじめてみよう! (5)」—



臨床研究法の概要と特定臨床研究実施における留意点

松山 琴音

日本医科大学医療管理学特任教授

学校法人日本医科大学研究統括センター副センター長

1. はじめに

臨床医学が発展するために、日常臨床における疑問に対して仮説を生成、検証することが重要であり、その一つの方法として臨床研究を行うことが果たす役割は大きい。従前の臨床研究では、疫学研究、臨床研究等の指針が整備され、平成26年以降は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」により統合され、臨床研究に適用されてきた¹。しかしながら指針には法的な拘束力がなく、いわゆるディオバン事件と言われる一連の臨床研究不正事案の発生により、厚生労働省内に高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会が設置され、臨床研究に関する法的な枠組みに関する検討が進められる事態となった¹。検討委員会は2014年4月に、ディオバン事件に関する以下の問題点を指摘している。

①大学側研究者、特に臨床研究の責任者について、データの信頼性確保や統計解析の方法、被験者保護や利益相反などの臨床研究の基本的ルールに対する理解が十分であったか、研究組織についての管理能力が十分であったか、さらに、そもそも科学者としての良心に従って研究を行っていたかなど、いずれも疑問がある。

②今回の臨床研究実施に当たり、大学の倫理審査委員会による審査がなされているが、なんら歯止めとなっていない。その記録も残されていない。

③データの信憑性に関して検証を行おうとしても、多くの関係資料がすでに廃棄されていた。

④多額の研究資金が提供されているにもかかわらず、大学側研究責任者を中心としたデータ管理体制が適切に構築されていない。また、実際にデータ管理が不十分であった。

一方で欧米では全ての治験又は臨床研究は、法規制に基づき実施されている²³。このような背景から、重大事案にみる臨床研究のガバナンス上の課題の改善も

含め、法的枠組みとして規制を強化する方向で制度設計されたのが臨床研究法である。

2. 臨床研究法の概略

臨床研究に対する信頼の確保を図ることを目的として、臨床研究法（平成29年法律第16号、以下「法」と記載）が制定され、2017年4月に公布、2018年4月より施行された⁴。法において定義される臨床研究とは「医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究」とあり、中でも医行為を伴い、資金を得て実施される研究又は未承認もしくは保険適用外による使用がある研究の場合に、法に従った臨床研究、すなわち特定臨床研究としての実施となる。特定臨床研究においては、適切な利益相反管理及び臨床研究実施基準の遵守を行う必要がある。

法においては、研究の実施責任者たる研究責任医師、及び実施を担う研究分担医師には、医師又は歯科医師のみしかなることができない。研究資金提供者が製薬企業である場合には、適切な資金提供に伴う法に従った研究契約の締結とともに、製薬企業における資金提供の事実に関する情報公開が義務付けられている。

法に基づく特定臨床研究は、厚生労働大臣の認定を受けた臨床研究審査委員会による実施の適否に関する意見を聴く必要がある。いわゆる委員会審査については、1研究につき1つの委員会による審査を受審することが必要であるが、どの認定臨床研究審査委員会を受審しても良い⁵。

また、今までの倫理指針等には法的な拘束力はなかったことで、不正等の温床になりかねないという弱点があった。今回、法においては臨床研究で初めて罰則が用意されている。緊急命令や改善命令の行政指導に従わない研究者等に対し、緊急命令の場合には三年以下の懲役若しくは三百万円以下の罰金に処し、又は

¹「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年12月22日（平成29年2月28日一部改正）」については、令和3年6月30日をもって廃止され、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年3月23日（令和4年3月10日一部改正）」に統合された。

これを併科，秘密保持義務違反の場合には一年以下の懲役又は百万円以下の罰金，改善命令等違反の場合には五十万円以下の罰金が課される。企業に対しても，必要な報告等を実施しなかった場合などに三十万円以下の罰金が課されることとなった。

3. 特定臨床研究の実施に関する留意点

特定臨床研究の実施については，法に従って行う必要があるため，各種手続きについて遅滞かつ遺漏なく実施することが必要であるが，法の主旨に則り実施するために利益相反の確認，研究実施の準備等に対して知っておくべき手順が若干複雑である。

このため，一般的な特定臨床研究の計画時，委員会審査時，実施時，及び終了時において研究者が知っておくべき各手順について，概略を以下に記す。

なお，学校法人日本医科大学においては，別途特定臨床研究の実施に際して「学校法人日本医科大学における特定臨床研究に関する手順書」を定めており，本稿の記載の参考とした。研究の実施及び審査にあたっては，最新版を確認されたい⁶。研究計画の作成にあたっては，学校法人日本医科大学臨床研究審査委員会の website 内に必要な書式や雛形などが準備されており，参照すると良い⁷。

4. 特定臨床研究計画時における留意点

a. 研究計画のブラッシュアップ

特定臨床研究の場合も，通常の臨床研究と同様に clinical question (CQ) から research question (RQ) を検討することから始まる。CQ から RQ へのブラッシュアップを行うときには，臨床的な気づきを研究での問いとして，構造化させる必要がある。その際，使われるのが PICO/PECO による構造化である。PICO/PECO は次の頭文字を示す。

P : Patient (対象患者)

I/E : Intervention/Exposure (介入 (介入研究)/曝露 (観察研究))

C : Comparison (比較)

O : Outcome (評価指標)

また RQ によって生成された仮説は，当該領域における先行研究によって支持されなければならない。研究の仮説が定まれば，その研究において何を証明するかが定まり，その研究のエビデンスとして世の中に創出される価値が定まる。当該研究が特定臨床研究に該当するかどうかについて，簡単な早見表を準備しているので，参考にされたい (図 1 特定臨床研究該当性早見表)。なお，臨床研究のコンセプトを考えた者は当該

臨床研究の発案者であるため，その後の特定臨床研究の実施においてその責任を果たすことが必要である。

b. 実施体制の構築

研究計画の概略が作成できたら，次に研究実施体制を構築する必要がある。研究実施には資金等のリソースの確保が必要であり，資金提供者となる製薬企業等との協議に基づき，研究実施に必要な資金の見積の取得，及び契約の締結について準備を行う必要がある。製薬企業の法務担当者から構成される医薬品企業法務研究会 (医法研) により，法に則した臨床研究に関する契約書式集が公表されており，参考とされたい⁸。法においては，研究実施前に研究者主導臨床研究，研究者発案型共同研究等の種別に応じた契約書を用いた研究契約の締結が必要である。

また，研究に必要な医薬品等の確保についても，提供を受ける場合には予め研究契約等に記載をしておくことが必要である。

c. 臨床研究保険の準備

法において，研究責任医師は，臨床研究を実施するに当たっては，あらかじめ，当該臨床研究の実施に伴い生じた健康被害の補償及び医療の提供のために，保険への加入，医療を提供する体制の確保その他の必要な措置を講じておかなければならない (臨床研究法施行規則 (平成三十年厚生労働省令第十七号) 第 20 条) とあり，臨床研究保険の準備を行うか，保険に加入しない場合には，健康被害が起こった際に提供する医療の内容についての詳細を実施計画や研究計画書に記載する必要がある⁹。

5. 認定臨床研究審査委員会による審査における留意点

a. 認定臨床研究審査委員会審査に必要な各種書類の準備

特定臨床研究の実施のためには，認定臨床研究審査委員会へ必要な書類を提出することが必要ではあるが，その前に多くの準備を行う必要がある。

まず，臨床研究審査委員会への提出書類については認定委員会ごとに異なるものもあるが，統一書式化されていることもあり，どの委員会でもほぼ同様である。例えば学校法人日本医科大学臨床研究審査委員会での新規申請時に必要な書類については以下の通りである¹⁰。

上記提出書類のうち，実施計画については以下の手順で臨床研究提出・公開システム (jRCT) への登録，作成が必要であるので，留意いただきたい (以下参考文献 6) 手順書より抜粋)^{11,12}。

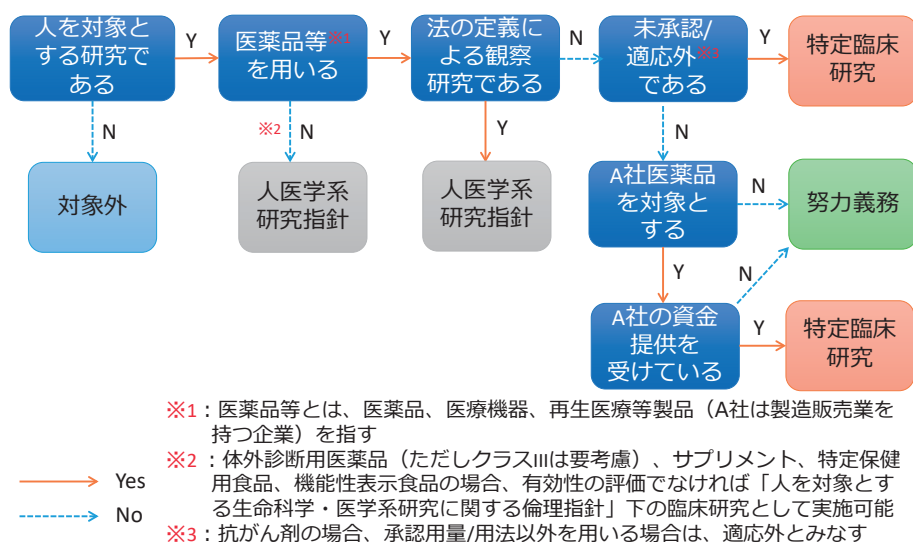


図1 特定臨床研究該当/非該当の早見表

表1 臨床研究審査委員会への提出書類例

番号	書類名	書式
1	審査・報告申込書	nms 様式 1
2	履歴書（研究代表・責任医師）※1	nms 様式 3
3	新規審査依頼書	統一書式 2
4	研究分担医師リスト※2	統一書式 1
5	実施計画※3	省令様式第一
6	研究計画書	様式自由
7	説明文書（補償の概要含む）、同意文書	様式自由
8	疾病等が発生した場合の対応に関する手順書	様式自由
9	モニタリングに関する手順書	様式自由
10	利益相反管理基準	ガイダンス様式 A
11	利益相反管理計画※4	ガイダンス様式 E
12	監査に関する手順書（ある場合）	様式自由
13	統計解析計画書（ある場合）	様式自由
14	医薬品等の概要を記載した書類※5	様式自由
15	企業等との契約書（案）※6	様式自由
16	その他	様式自由

※1 多機関共同研究の場合、各機関の研究責任医師の履歴書を用意。

※2 多機関共同研究の場合、分担医師の有無に関わらず、全機関分提出。

※3 原則、jRCTへ入力し一時保存したものを印刷して提出。

※4 多機関共同研究の場合、研究代表医師が取りまとめて全機関分提出。

※5 既承認医薬品等の場合は添付文書、未承認医薬品等の場合は医薬品等の概要がわかる書類を提出。

※6 企業等から研究資金等の提供を受ける予定がある場合、提出。

(1) jRCT のアカウントを取得

研究責任医師/研究代表医師は、厚生労働省「臨床研究法について」のホームページから「臨床研究実施計画・研究概要公開システム」に入り、「登録者アカウント登録」を行う。

(2) 実施計画（省令様式第一）の作成

研究責任医師/研究代表医師は、以下の①又は②の方法で実施計画（省令様式第一）を作成する。

① jRCT に研究内容を入力し「一時保存」し、画面印刷をしたものを提出する。（推奨）

② 事前に jRCT への入力内容を Word 形式で作成する場合は、jRCT へ入力する際の内容と齟齬がないよ

うに留意する。

b. 利益相反状況の確認

利益相反管理については、「臨床研究法における利益相反ガイドンス」（「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について（平成30年11月30日医政発1130第17号）別添1」）に基づき、書式準備を行う必要がある。臨床研究審査委員会へ提出が必要な利益相反管理計画（様式E）については、各研究者の所属機関において利益相反確認を実施し、その結果に基づき作成することが必要である。

所属機関での利益相反確認について、参考までに、本法人における利益相反確認の流れを記載する（以下参考文献6）手順書より抜粋、一部修正）。

(1) 研究責任医師/研究代表医師の場合の手続き

①研究責任医師/研究代表医師は、利益相反管理基準（ガイドンス様式A）及び関係企業等報告書（ガイドンス様式B）のExcelファイルを作成する。

※Excelファイルは厚生労働省「臨床研究法について」のホームページ又は学校法人日本医科大学臨床研究審査委員会のホームページより入手可能

②研究責任医師/研究代表医師は利益相反申告者（研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当責任者、当該特定臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者）を確定した上で、当該利益相反申告者に対して①のExcelファイルを提供し、研究者利益相反自己申告書（ガイドンス様式C）の作成を依頼する。

③研究責任医師/研究代表医師は、利益相反状況確認依頼書（特定-様式1）を作成し、部署長の承諾を得た後、下記の必要書類を電子データで所属担当部署に提出し、利益相反状況確認報告書（ガイドンス様式D）の交付を受ける。

【必要書類】

書類名	書式
利益相反状況確認依頼書 ^{*1}	特定-様式1
研究分担医師リスト ^{*1}	統一書式1
研究計画書	様式自由
説明文書、同意文書	様式自由
利益相反管理基準 ^{*1}	ガイドンス様式A
関係企業等報告書 ^{*1}	ガイドンス様式B
研究者利益相反自己申告書 ^{*1} (各所属での研究責任医師・研究 分担医師等の利益相反申告者全 員分)	ガイドンス様式C
その他 必要書類	様式自由

^{*1}学校法人日本医科大学臨床研究審査委員会 HP よりダウンロードする。

なお、所属担当部署は各所属機関においてその他に必要と判断する書類がある場合、研究責任医師に提出を求めることができる。

④多機関共同研究の場合は、研究代表医師が利益相反管理基準（ガイドンス様式A）及び関係企業等報告書（ガイドンス様式B）のExcelファイルを一括して作成し、各機関の研究責任医師に利益相反申告者に関する利益相反状況の確認及び利益相反管理計画（ガイドンス様式E）の作成を依頼する。

(2) 多機関共同研究に分担機関として参加する場合の研究責任医師の手続き

①研究責任医師は、研究代表医師より利益相反管理基準（ガイドンス様式A）、関係企業等報告書（ガイドンス様式B）のExcelファイル及び必要書類を入手する。

②研究責任医師は、利益相反申告者を確定した上で、当該利益相反申告者に対して①のExcelファイルを提供し、研究者利益相反自己申告書（ガイドンス様式C）の作成を依頼する。

③研究責任医師は、利益相反状況確認依頼書（特定-様式1）及び研究分担医師リスト（統一書式1）を作成し、部署長の承諾を得た後、下記の必要書類を電子データで所属担当部署に提出し、利益相反状況確認報告書（ガイドンス様式D）の交付を受ける。

【必要書類】

書類名	書式
利益相反状況確認依頼書 ^{*1}	特定-様式1
研究分担医師リスト ^{*1}	統一書式1
研究計画書 ^{*2}	様式自由
説明文書、同意文書 ^{*2}	様式自由
利益相反管理基準 ^{*2}	ガイドンス様式A
関係企業等報告書 ^{*2}	ガイドンス様式B
研究者利益相反自己申告書 (各所属での研究責任医師・研究 分担医師等の利益相反申告者全 員分)	ガイドンス様式C
その他 必要書類	様式自由

^{*1}学校法人日本医科大学臨床研究審査委員会 HP よりダウンロードする。

^{*2}研究代表医師より入手する。

なお、所属担当部署は各所属機関においてその他に必要と判断する書類がある場合、研究責任医師に提出を求めることができる。

上記に基づき、研究責任医師は、利益相反状況確認報告書（ガイダンス様式 D）の交付を受けた後、利益相反の適切な管理について検討し、利益相反管理計画（ガイダンス様式 E）を作成する。

多機関共同研究に分担機関として参加する場合の研究責任医師は、研究代表医師に利益相反管理計画（ガイダンス様式 E）を提出する。

c. 認定臨床研究審査委員会における審査

上記のように、審査に必要な書類の作成、及び入手が完了したら、認定臨床研究審査委員会における審査のプロセスを開始する。

審査の流れについて、本法人の臨床研究審査委員会に提出する場合の簡単なフロー図を作成したので、確認いただきたい(図2 臨床研究審査委員会審査の流れ)。

学校法人日本医科大学臨床研究審査委員会の審査については、Web ベースの審査申請システム経由にて審査申し込みを受け付けている。

d. 実施許可の取得と jRCT への登録

委員会で承認された全ての審査資料及び審査結果通知書のデータを入手したら、研究責任医師は、所属機関の長から臨床研究に関する実施許可を取得する必要がある。

実施許可手順については、各所属に定められた方法になるため、事前に確認する必要がある。

実施許可を取得した後に、jRCT へ実施計画の登録を行う。手順について、以下を確認されたい。(以下参考文献 6) 手順書より抜粋)

研究責任医師/研究代表医師は、上述の手続きで研究実施の許可（臨床研究に関する承認書（特定-様式 3）の交付）を受けた後、下記の手順に従い実施計画（省令様式第一）を厚生労働大臣に提出する。

(1) 認定臨床研究審査委員会で承認を得た後、jRCT の入力時に空欄だった以下の①～③を入力する。

- ①当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無
- ②認定臨床研究審査委員会の承認日
- ③当該特定臨床研究に対する審査結果

認定臨床研究審査委員会の審査により修正等の指示があった場合は、該当する箇所を修正する。

(2) 登録内容を確認後、「届出」ボタンをクリックし、登録申請を行う。(2022 年 4 月 1 日より、実施計画（省令様式第一）の郵送による提出手順は廃止され、jRCT 内で申請手続きをすることで厚生労働大臣への提出を行ったとみなす取り扱いになった。)

(3) 実施計画（省令様式第一）が受理されると、jRCT 上に実施計画番号（jRCT 番号）、初回公表日等の研究情報が公開される。

6. 特定臨床研究の実施における留意点

特定臨床研究の実施においては、法の実施基準に基づき実施することが必要である。適切な実施のため、変更等が生じた場合には申請が必要であり、定期的な報告や定められた事項についての報告がタイムリーに必要なことについて、留意いただきたい。変更申請、定期報告時には、利益相反確認及び実施医療機関への実施許可が必要となるので、忘れずに実施する必要がある。以下に概略を説明する（以下参考文献 6）手順書より抜粋、一部修正）。

a. 変更申請

研究責任医師/研究代表医師は、研究計画の変更に伴い以下の書類に変更のあった場合は、認定臨床研究審査委員会に変更申請を行い、当該特定臨床研究の継続の適否について承認を得るものとする。

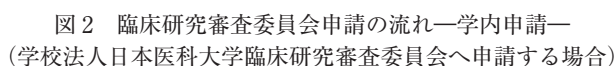
- ・実施計画（省令様式第一）
- ・研究計画書
- ・説明文書、同意文書
- ・研究分担医師リスト
- ・医薬品等の概要を記載した書類
- ・疾病等が発生した場合の手順書
- ・モニタリングに関する手順書
- ・利益相反管理基準（ガイダンス様式 A）
- ・利益相反管理計画（ガイダンス様式 E）
- ・監査に関する手順書 ※ある場合
- ・統計解析計画書 ※ある場合
- ・その他、認定臨床研究審査委員会で承認を受けた書類 ※ある場合

多機関共同研究に分担機関として参加する場合の研究責任医師は、研究分担医師リスト、利益相反状況等に変更が生じた場合、速やかに研究代表医師に報告し、その指示に従うこと。

変更申請時も、利益相反確認、申請、審査、実施許可のそれぞれの手続きが必要であるため、所属機関における手続きを確認していただきたい。

b. 定期報告

研究責任医師/研究代表医師は、原則として、実施計画（省令様式第一）を厚生労働大臣に提出した日（当該実施計画の jRCT における初回公表日）から起算して、1 年ごとに、当該期間満了後 2 ヶ月以内に認定臨



床研究審査委員会への定期報告を行い（例：jRCTにおける初回公表日が2020年6月1日の場合、2020年6月1日～2021年5月31日の定期報告を2021年の6月1日以降、原則2ヶ月以内に行う）、当該特定臨床研究の継続の適否について承認を得る必要がある。

定期報告時も、利益相反確認、審査、実施許可のそれぞれの手続きが必要であるため、所属機関における手続きを確認していただきたい。

c. 疾病等報告

研究責任医師/研究代表医師は、施行規則第54条、55条に掲げる特定臨床研究に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、当該臨床研究の中止その他必要な措置を講じた上で、認定臨床研究審査委員会に対して、規程に定める期日に従って報告するとともに、所属機関の長へ報告しなければならない。認定臨床研究審査委員会と所属長への報告は、状況に応じて報告の順番が前後することは差し支えない。

研究代表医師の場合は、他の実施医療機関の研究責任医師にも速やかに情報提供を行う。

なお、疾病等報告が発生した場合には、所属機関への実施許可取得が必要であるので留意いただきたい。

d. 不適合及び重大な不適合の管理と報告

研究責任医師/研究代表医師は、実施する特定臨床研究が省令又は研究計画書に適合していない状態（以下「不適合」という。）であると知ったときは、必要な再発防止策を講じるとともに、不適合の報告を所属機関及び認定審査委員会へ行う必要がある。なお、不適合のうち程度が重大であるものを重大な不適合という。重大な不適合が発生した場合、2022年4月以降は所属機関における公表が必要となるため、留意いただきたい。

e. 研究中止に関する手続き

研究責任医師/研究代表医師は、特定臨床研究の中止をしたときは、当該特定臨床研究の対象者に適切な措置を講じた上で、中止の日から10日以内に地方厚生局に届け出なければならない。なお、必要に応じて対象者の措置に伴う研究終了時期やその方法について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く必要がある。

f. 研究終了に関する手続き

研究が終了したら、研究終了に伴う研究結果をまとめた「総括報告書」を作成し、認定審査委員会への届出を行う必要がある。手順については以下参考にされ

たい。

(1) 研究責任医師/研究代表医師は、主たる評価項目に係るデータの収集を行う期間が終了したときには原則としてその日から1年以内に主要評価項目報告書を作成し、すべてのデータ収集を終了したときには、原則としてその日から1年以内に総括報告書及びその概要を作成しなければならない。主要評価項目報告書及び総括報告書を作成しなければならない時期が同時期の場合は、総括報告書の作成により主要評価項目報告書の作成をしたものとみなす。総括報告書の概要は、終了届書（通知別紙様式1）として差し支えない。

総括報告書には少なくとも以下の事項を含めること。

(ア) 臨床研究の対象者の背景情報（年齢、性別等）

(イ) 臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報（対象者数の推移等）

(ウ) 疾病等の発生状況のまとめ

(エ) 主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果

(2) 主要評価項目報告書の作成を行う場合には、実施計画（省令様式第一）を変更することにより行わなければならない。実施計画の変更は、実施計画3(2)「特定臨床研究の進捗状況」の「主たる評価項目に係る研究成果」に臨床研究の主要評価項目に関する結果について簡潔に記載することによって行う。

(3) 認定臨床研究審査委員会への終了通知

研究責任医師/研究代表医師は、主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要を作成したときは、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く必要がある。本法人の認定審査委員会の場合には以下の書類が必要である。

【必要書類】

書類名	書式
審査・報告申込書	nms 様式 1
終了通知書 ^{*1}	統一書式 12
主要評価項目報告書 ^{*2} （変更後の実施計画）	省令様式第一
実施計画事項変更届書 ^{*2}	省令様式第二
総括報告書（作成した場合）	様式自由
総括報告書の概要（終了届書）（作成した場合）	通知別紙様式 1
その他添付資料	－

^{*1}申請システムに申請基本情報を入力することで pdf ファイルが自動作成される。

^{*2}総括報告書及び総括報告書の概要を作成した場合は提出不要。

審査が終わったら、所属機関の長への終了報告を行

い, jRCT への登録を実施する必要がある。手順については, 各研究機関における手順を参照されたい。

7. 最後に～結語にかえて

特定臨床研究の実施には, 法による実施であるために以上に述べたような多くの手順を必要とする。しかし, 研究を行うことで新規の治療を創出するなどの社会的意義が大きいこともまた事実である。研究者の皆様には, 「被験者の保護」及び「データの信頼性確保」を念頭に, 法の手続きに十分留意した特定臨床研究の実施をおこなっていただきたい。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- 厚生労働省高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会 : https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_148236.html Accessed Jun 16, 2022.
- U. S. Title 21 of the Code of Federal Regulation, part 31 (21 CFR part 312).
- European Commission: Communication from the Commission– Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1). Official Journal of the European Union 2010; 53: C82/1–C82/19.
- 臨床研究法 (平成二十九年法律第十六号). <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=429AC0000000016> Accessed Jun 16, 2022.
- 厚生労働省 : 認定倫理委員会一覧. <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000735039.pdf> Accessed Jun 16, 2022.
- 学校法人日本医科大学における特定臨床研究に関する手順書. https://www.nms.ac.jp/var/rev0/0040/2851/tokutei_sop_ver.3.1.pdf Accessed Jun 16, 2022.
- 学校法人日本医科大学臨床研究審査委員会 : 学内研究者向け手順書, ひな形. https://www.nms.ac.jp/scjc/apply/format_copy.html Accessed Jun 16, 2022.
- 医法研 : 臨床研究に関する契約書式集. https://www.ihoken.or.jp/htdocs/index.php?page_id=136 Accessed Jun 16, 2022.
- 臨床研究法施行規則 (平成三十年厚生労働省令第十七号). <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=430M60000100017> Accessed Jun 16, 2022.
- 学校法人日本医科大学臨床研究審査委員会 : 審査申請の流れ. <https://www.nms.ac.jp/scjc/apply/flow.html> Accessed Jun 16, 2022.
- 厚生労働省 : 臨床研究法について. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html> Accessed Jun 16, 2022.
- 臨床研究等提出・公開システム. <https://jrct.niph.go.jp/> Accessed Jun 16, 2022.

(受付 : 2022 年 6 月 16 日)

(受理 : 2022 年 6 月 19 日)

日本医科大学医学会雑誌は, 本論文に対して, クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も, すべての論文の著作権については, 日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については, 非営利目的で, 元の論文のクレジットを表示することを条件に, すべての者が, ダウンロード, 二次使用, 複製, 再印刷, 頒布を行うことが出来る。

—特集「臨床研究をはじめてみよう！ (6)」—

臨床研究をはじめてみよう！：
リアルワールドデータを用いた臨床研究

田上 隆

日本医科大学救急医学教室

日本医科大学武蔵小杉病院救命救急科

1. はじめに

臨床研究をはじめるとなると、データ収集作業やデータベース構築には、多くの労力が必要である。現状の本邦のほとんどの施設で、データ収集・入力作業は多忙を極めている若手臨床医が、膨大な労力と時間をかけて行っているのが現実であると思われる。著者も、これまでいくつかの多施設共同研究に関わってきた。例えば、関東地域の約70施設が参加した心肺停止の前向き多施設共同研究（SOS-KANTO 2012 Study）¹、急性肺障害・肺水腫（PiCCO Pulmonary Edema Study）²、くも膜下出血（SAH PiCCO Study）³、肺血管外水分量剖検研究（EVLW validation Study）⁴、等がある。全ての研究で、共通しているのは、研究計画や分析・論文執筆以上に、データ収集とデータクリーニングに膨大な時間と労力を費やしたことである。可能であるならば、臨床医にデータ収集・クリーニングの追加的な負担をかけることなく、様々な医療データが、電子的に正確かつ欠損値少なく収集できることがのぞましい。

近年、研究目的以外で収集した診療データを、リアルワールドデータとして、研究目的に二次利用する研究が増えている。本稿では、著者が行った研究経験をもとに、既に電子化されたデータを用いて、臨床研究を円滑に進めるための方法を考察する。

2. リアルワールドデータを用いた臨床研究の例

例1：第5の「救命の連鎖」研究⁵

Implementation of the fifth link of the chain of survival concept for out-of-hospital cardiac arrest. Circulation 126: 589-97, 2012

1：研究概要

心肺蘇生術の国際ガイドラインは、2000年以後、5年に一度改訂・発表されている。2005年までの同ガイドラインでは、①早期通報、②早期蘇生術（心臓マッサージと人工呼吸）、③早期除細動（電気ショック）、

④早期高度救命処置（医療機関での蘇生術）の4つの「救命の連鎖」が提唱されていた⁶。しかし、蘇生術が奏効し、自己心拍再開した患者は、心停止後症候群という非常に重篤な循環呼吸動態を呈することがほとんどである。多くの場合同日に再度心停止となることが多く、生存し得たとしても脳機能に重篤な障害を残すことがほとんどである。

著者は、2008年に、福島県会津地域で、心停止症例で蘇生術がなされ自己心拍再開を得た症例に対して、1つの救命救急センターに集約し、集学的な治療を施行することにより、地域全体の患者予後を改善させるというコンセプトの医療システムを考案した（図1）。2008年当時の福島県会津地域では、ガイドライン2005に準じた治療が行われていた。したがって、（自己心拍再開）「蘇生後のケア」も重要であるとは、考えられていたがその明確な方法や根拠は弱かった。また、集中治療室を持たない2次救急病院では、専従・専門医が高度な集中治療を24時間体制で提供することは不可能であった。そこで我々は、病院間で連携・協力して取り組むことが必要ではないかと考えた。同地域では、心停止患者は、原則直近病院に搬送される。搬送先が2次救急病院では、例え自己心拍再開しても、それ以上の治療は行えず、入院後すぐに再度心停止となることがほとんどであった。そこであらたな取り組みとして、2次救急病院で自己心拍再開できた症例が発生した際は、3次救急病院に連絡をもらうこととした。救急専門医はドクターカーで各施設の救急室まで出向き、ドクターカー内から集中治療を開始し、救命センターに搬送する。その後、様々な高度集中治療を救命救急センター内で施行する。これが新しい5つ目救命の連鎖（患者集約と集中治療）にあたる。5つ目の「救命の連鎖」を加えることで、地域全体の患者生存率および神経学的予後が改善できるのではないかとという仮説をたてた。そして、2009年1月より2年間で、これまでの4つの「救命の連鎖」に加えて、第5の「救

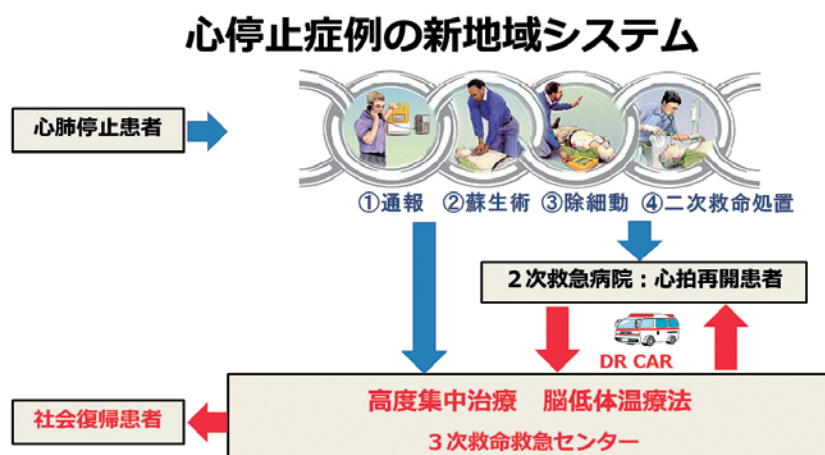
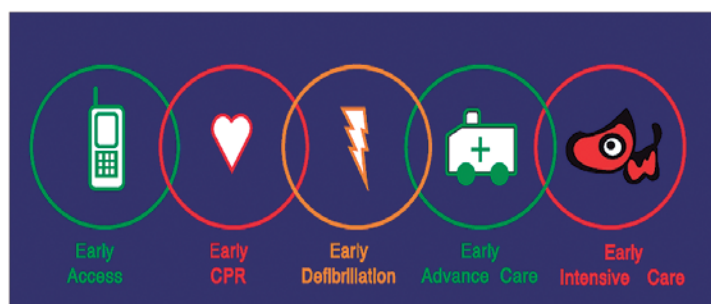


図 1

Aizu Chain of Survival Concept Campaign

2009年1月1日：多施設共同前向き臨床研究開始



**UMIN臨床試験登録システムに登録
(ID: UMIN000001607)**

図 2

命の連鎖」の有効性を検証する地域全体の前向き多施設共同研究（Aizu Chain of Survival Concept Campaign）を実施した（図 2）。

主要評価項目としては、地域全体の院外心肺停止に対する、1 カ月後の脳機能良好（CPC1, 2）の割合をヒストリカルコントロール（2006 年 1 月～2008 年 4 月）で検討した。その結果、本介入後、院外心停止症例の地域全体の神経学的予後の割合は、劇的に改善した（図 3）。

本研究終了間際の 2010 年の 10 月に、国際蘇生ガイドライン 2010 が発表され、本研究とほぼ同様のコンセプトが提唱された⁷⁾。本研究のコンセプトと偶然の一致であったが、本研究は UMIN の臨床研究登録（ID：UMIN000001607）を行っていたため、本研究が先行していたことの証明となっている。

2：ウツタインデータの活用

本研究では、病院前情報の収集に際して、消防本部

に協力をいただき、ウツタインデータの提供をいただいた。我が国では、2005 年 1 月から全国の消防本部で一斉にウツタイン様式を導入された。全国統一的な導入は、世界初であった。ウツタイン様式は、心肺機能停止症例をその原因別に分類するとともに、目撃の有無、バイスタンダー（救急現場に居合わせた人）による心肺蘇生の実施の有無等に分類し、それぞれの分類における傷病者の予後（1 カ月後の生存率等）を記録するための調査統計様式であり、1990 年にノルウェーの「ウツタイン修道院」で開催された国際会議において提唱され、世界的に推奨されているものである。本邦のウツタインデータには、消防の覚知時間、救急隊現場到着時間、病院到着時間等の時系列データも含まれる。

ウツタインデータは、消防の業務の一環として収集されているが、本研究でも有効活用することで、研究チームは病院到着後の研究データの収集のみを行うこ

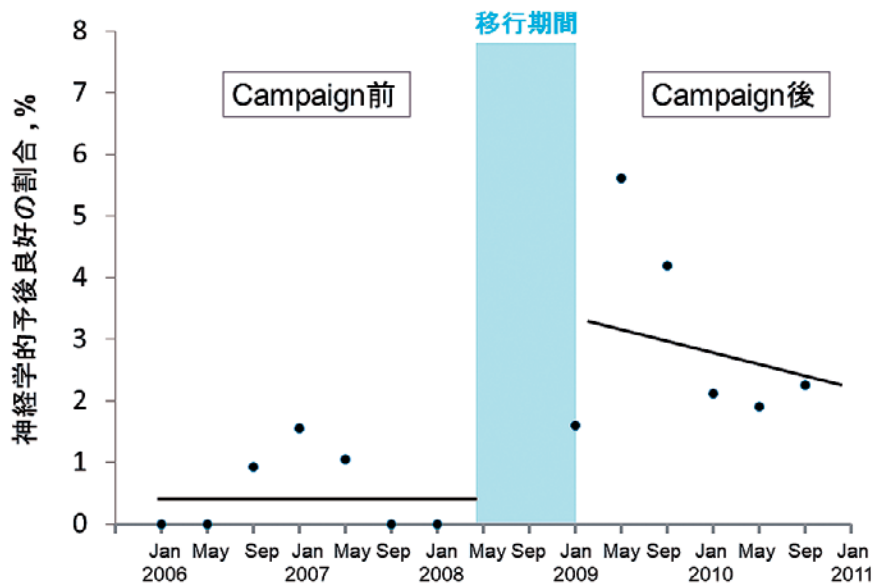


図 3

とで、効率的なデータ集取とデータベースの構築が可能になった。本研究を通して、「標準化されているデータ」の素晴らしさを実感した。

例 2：DPC データ研究

1：背景

著者は、2013 年より、東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻臨床疫学・経済学分野（康永秀生研究室）で、Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースを使用し、重症救急疾患における重要なクリニカルクエッションに対して研究を行っており、結果の一部を紹介する。

2：DPC データ概要

本邦では 2003 年から急性期病院に DPC に基づく診断群分類システムが導入され、DPC に基づく包括支払制度のもとで administrative claim data が電子的データとして作成されている。DPC 病院は 82 の特定機能病院からスタートしたが、現在その参加施設は 1,500 施設を超えている。また、全国の救命救急センターのほとんど全てが（97.8%，271/277 施設）DPC 参加病院である。

DPC データは、主には診療報酬請求のために利用されているが、厚生労働省研究班（伏見研究班）は、各病院とそれぞれ個別に契約を結び、研究利用を目的に独自に「DPC データベース」を構築し、様々な臨床疫学研究を行っている。DPC データベースを臨床研究に二次利用する利点として、各病院の電子カルテシステムなどが異なっているにもかかわらず、最終的に共通のフォーマッ

トとアウトプットスタイルでデータが収集がなされている（図 4）。そのため、膨大なデータが大きなサンプル数で得られる。伏見研究班のデータベースには、年間約 700 万人のデータが新たに蓄積され続けている。これにより、ほぼ全ての入院を要する救急疾患について、診断名（diagnoses）、併存症（comorbidity）、検査・治療等に投下された資源の詳細、入院後の合併症（complication）、退院時転帰などのデータが、自動的に収集されている。DPC データベースには以下のような医療情報が含まれる。

- ・医療機関情報：施設コード、開設主体、病床規模
- ・患者基本情報：年齢、性別、入退院日、入退院経路、救急搬送の有無、在院日数、退院時転帰・診断情報：診断名、入院時併存症、入院後合併症。
- ・手術情報：手術日、術式、麻酔法、麻酔時間、輸血量。
- ・入院中に実施した検査・処置、使用した薬剤・特定保険医療材料の種類・量・日付、医療費。

DPC データベースを使用した臨床疫学研究は、様々な医療分野で行われており、研究論文も多数出版されている。

3：DPC データ活用例

DPC データ研究例 1：重症市中肺炎に対する低用量ステロイド投与の有効性⁸

Defining low-dose corticosteroid: the pendulum still oscillates. Eur Respir J 46: 574-6, 2015

背景：重症肺炎に、低用量ステロイド投与が有効であるか否かは、明確になっていない。

新型コロナウイルス感染症の病態理解と治療法検討のための多施設共同研究



J-RECOVER :

Japanese multicenter REsearch of COVID-19 by assEmbling Real-world data

フロントラインに立つ臨床医のための研究

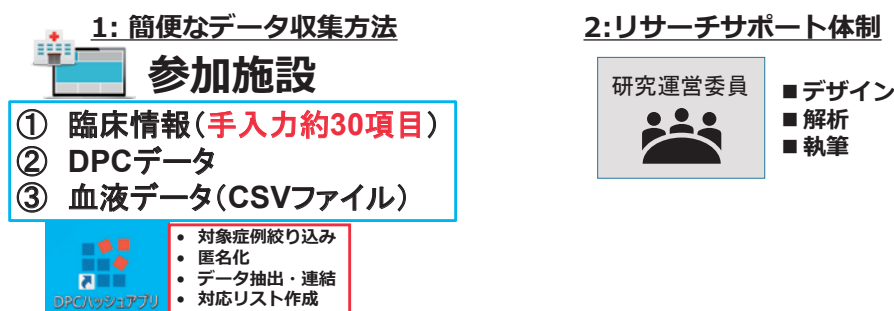


図 4

方法：DPC データベース（2010 年 7 月から 2013 年 3 月）を用いて，人工呼吸器を要する重症肺炎患者（ $n=6,925$ ）を，カテコラミンを使用した群（ $n=2,524$ ）および使用しなかった群（ $n=4,401$ ）に分類して，それぞれで解析を行った．傾向スコアマッチングによる解析を行った．主要評価項目は，28 日予後である．

結果：カテコラミンを使用した症例においては，低用量ステロイド使用群（ステロイド群， $n=1,280$ ）と非使用群（control 群， $n=5,062$ ）に死亡率の差を認めた（unmatched：24.6% vs. 36.3%, $p=0.001$ ；propensity score-matched：25.3% vs. 32.6%, $p=0.01$ ）．カテコラミンを必要としなかった症例においては，低用量ステロイド使用群と非使用群ではマッチング群では統計学的有意性は認めなかった（unmatched：16.0% vs. 19.4%, $p=0.01$ ；propensity score-matched：17.7% vs. 15.6%, $p=0.22$ ）．

結論：人工呼吸を要する重症市中肺炎患者で，カテコラミンを必要とする症例においては，低用量ステロイドの使用は，死亡率改善と関連する可能性が示唆された．

DPC データ研究例 2：本邦における，院外心停止患者の心拍再開後治療（低体温療法と経皮的冠動脈形成術）の経時的変化と入院死亡率の変化⁹

Changes in Therapeutic Hypothermia and Coronary Intervention Provision and In-Hospital Mortality of Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Nationwide Database Study. Crit Care Med 44: 488–95, 2016

背景：近年，院外心停止患者に対し，蘇生後の治療の重要性が示唆されている．本邦の治療状況を調査した．

方法：DPC データベースを用いた多重傾向スコア解析．2008 年～2012 年の 7 月から 12 月までに，385 病院に入院した，心室細動に伴う成人心原性院外心肺停止患者 3,413 例．心拍再開後治療実施の割合と 30 日入院死亡率を調査した．

結果：心拍再開後治療の割合は，経時的に上昇し（Mantel-Haenszel trend test, $p<0.001$ ），院内死亡率は減少していた（ $p=0.006$ ）．多重ロジスティック回帰分析では，変数としての 2011 年と 2012 年が，死亡率の減少と関連をしていた（2011, odds ratio [OR] 0.75, 95% confidence interval [CI] 0.57～0.98；2012, OR 0.61, 95%CI 0.47～0.81）．多重傾向スコア解析を用いた解析では，心拍再開後治療は死亡率の改善と有意に関連していたが，2011 年と 2012 年の変数は，有意差を認めなくなった（2011, OR 1.05, 95%CI 0.82～1.3；2012, OR 0.95, 95%CI 0.74～1.2）．

考察：2010 年は，ガイドライン改定の年であり，2010 年のガイドラインでは，蘇生後の治療の実施が強調されるようになっている．直接的な因果関係は証明できないが，本邦において，心室細動による成人心原性心肺停止症例の 30 日生存率は，2010 年を境に著明に改善している．この改善は，心停止後治療と関連する可能性がある．

DPC データ研究例 3：重症熱傷患者への予防的抗生剤の投与の有用性¹⁰

Prophylactic Antibiotics May Improve Outcome in Patients With Severe Burns Requiring Mechanical Ventilation: Propensity Score Analysis of a Japanese Nationwide Database. Clin Infect Dis 62: 60–6, 2016

背景：重症熱傷患者に対して，予防的抗生剤の全身投与は議論のあるところであり，またエビデンスが十

分ではないためガイドラインでも推奨されていない。本研究の目的は、重症熱傷患者に対して、予防的抗生剤が死亡率を改善するかを調べることである。

方法：DPC データベースを用いた臨床疫学研究である。2010 年 7 月より 2013 年 3 月までの間に、583 施設の熱傷指数 10 以上の重症熱傷患者 2,893 例を調査した。人工呼吸器を使用した 692 例と使用しなかった 2,201 例に分けた。それぞれの群の中で、予防的抗生剤を使用した症例としなかった症例に分け、傾向スコアでマッチングを行い、232 例、526 例のマッチングペアをそれぞれ解析した。

結果：人工呼吸器を使用した群では、予防的抗生剤を使用した群の方がしなかった群に比べて、未調整の解析でも (control vs. prophylaxis ; 48.6% vs. 38.3% ; difference, 10.2% ; 95% confidence interval [95%CI], 2.7 to 17.7), マッチング後の解析においても (47.0% vs. 36.6% ; difference, 10.3% ; 95%CI, 1.4 to 19.3) 予後がよかった。一方、人工呼吸器を使用しなかった群に老いては、予防的抗生剤の投与の有無で、未調整でも (control vs. prophylaxis ; 7.0% vs. 5.8% ; difference, 1.2% ; 95%CI, -1.2 to 3.5), 傾向スコアマッチング後の解析でも (5.1% vs. 4.2% ; difference, 0.9% ; 95%CI, -1.6 to 3.5), 両群間に統計学的な差はなかった。

結論：重症熱傷患者に対して予防的抗生剤の投与は、人工呼吸器を使用している患者では 28 日死亡率を改善させる可能性がある。一方、人工呼吸器を使用していない症例では、予防的抗生剤の投与は、予後と関連しない可能性が高い。

DPC データ研究例 4：敗血症性 DIC における抗凝固療法の有用性¹¹⁻¹⁵

Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost* 12: 1470-9, 2014

Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost* 13: 31-40, 2015

Use of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation after intestinal perforation. *Front Med (Lausanne)* 2: 7, 2015

Supplemental dose of antithrombin use in

disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. *Thromb Haemost* 114: 537-45, 2015
Antithrombin concentrate use in sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: re-evaluation of a 'pendulum effect' drug using a nationwide database. *J Thromb Haemost* 16: 458-61, 2018

背景：敗血症性播種性血管内凝固 (DIC) に対して、アンチトロンビン製剤 (AT) 及びトロンボモデュリン α 製剤 (TM) の投与の有用性は議論のあるところである。敗血症性 DIC 症例において、AT, TM の投与と予後に関して検討する。

方法：DPC データベース (2010 年 7 月から 2013 年 3 月) を用いて、傾向スコア法及び操作変数法による解析を行った。重症肺炎に伴う敗血症性 DIC 患者と腹膜炎術後敗血症性 DIC の症例を対象として、それぞれ解析した。主要評価項目は、28 日予後である。

結果：重症肺炎における AT : 28 日予後改善と関連する可能性が示唆された¹³。重症肺炎における TM : 28 日予後改善と関連しない可能性が示唆された¹⁴。腹膜炎における AT : 28 日予後改善と関連する可能性が示唆された¹⁵。腹膜炎における TM : 28 日予後改善と関連しない可能性が示唆された¹⁶。

DPC データ研究例 5：敗血症に対して免疫グロブリン^{17, 18}

Intravenous immunoglobulin and mortality in pneumonia patients with septic shock: an observational nationwide study. *Clin Infect Dis* 61: 385-92, 2015

Intravenous immunoglobulin use in septic shock patients after emergency laparotomy. *J Infect* 71: 158-66, 2015

背景：本邦においては、敗血症や敗血症性ショックの症例に対して、抗菌薬と併用の形で、免疫グロブリンが使用されることがあるが、大規模な臨床データの報告は、ほとんどない。

方法：敗血症になる機序の違いや疾患そのものの予後の違いを考慮して、2つの病態をそれぞれ検討した。

①もっとも頻度の高く、重症度の評価が行いやすい「肺炎」¹⁷

②発症日・機序が明確で、最も血中エンドトキシン量が増加することが考えられる「大腸穿孔腹膜炎」¹⁸

傾向スコアマッチング及び操作変数法で解析した。

結果：①人工呼吸器が使用されかつ昇圧剤が必要であった、8,264 例の重症市中肺炎で解析した。その結果、免疫グロブリンを使用した群と使用しなかった群では、入院死亡率に対して統計学的な差は認められな

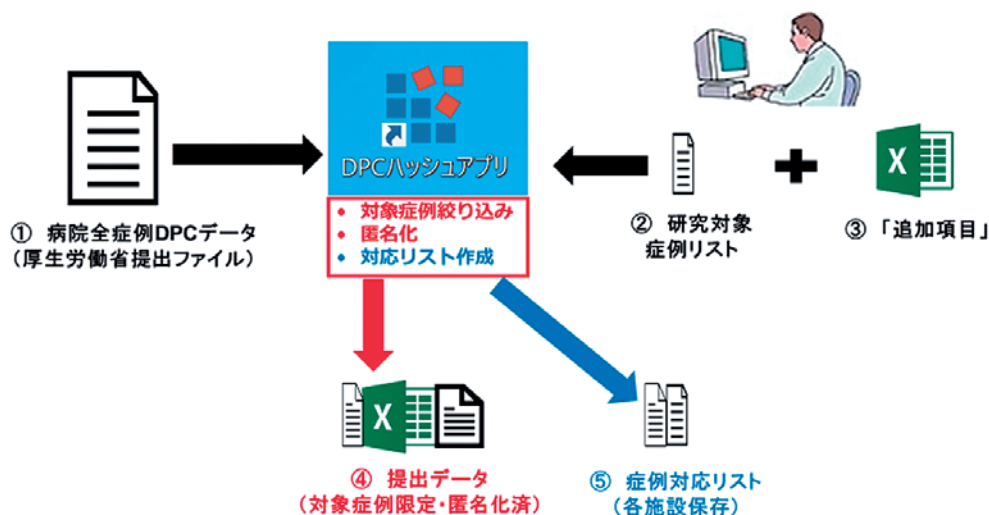


図 5

かった。②大腸穿孔腹膜炎で緊急手術され、その後人工呼吸器と昇圧剤が必要であった、4,919例の敗血症性ショック患者で解析した。その結果、免疫グロブリンを使用した群と使用しなかった群では、入院死亡率に対して統計学的な差は認められなかった。

3: DPC データ研究の限界

DPC データベースで行える救急疾患臨床研究には、いくつかの大きな研究制限がある。それは、救急疾患の重症度評価に欠かせないデータである、病院前情報（救急覚知時間、救急隊傷病者接触時間、現場滞在時間、搬送時間、心肺停止の場合は救命士特定行為の内容）と検査結果情報（血液検査、疾患別の重症度分類、循環呼吸動態指標、人工呼吸器設定など）が、存在しないことである。病名のコーディングの妥当性、死因が不詳であることなども、重要な研究の制限である。

例 3: 新型コロナウイルス感染症の病態理解と治療法検討のための多施設共同研究: J-RECOVER (Japanese multicenter REsearch of COVID-19 by assEmbling Real-world data) study¹⁹⁾

Japanese multicenter research of COVID-19 by assembling real-world data: A study protocol. Annals of Clinical Epidemiology, 2022

背景: 2020 年以後、本邦でも新型コロナウイルス感染症が蔓延した。そこで、これまでのデータベース研究の経験を元に、本邦での新型コロナウイルス感染症症例のデータベースを構築し、未解明研究課題を早急に解決することを目的に研究チームを立ち上げた (図 4)。

研究概要:

データ収集期間: 2020 年 1 月 1 日～2020 年 9 月 30 日

参加施設・症例数: 全国 66 施設・4,700 例

対象: 各参加施設を退院した症例で、SARS-CoV2 ウイルス分離または病原体遺伝子検出や抗原検査陽性等により、新型コロナウイルス感染症の確定診断を得た症例。

データ収集の工夫: 院内にある電子データをそのまま収集することで、データの利便性を損なうことなく、同日に前述でのべた DPC データ研究の Limitation も解決したいと考えた。

1. 参加施設からの共同研究者のリサーチセッションは、研究代表者と研究運営委員でとりまとめた。共同研究者は、研究運営委員・研究アドバイザーよりリサーチセッション洗練のためのアドバイスや高度な解析のサポートを受け、必要項目を決定した。

2. 手入力でのデータ収集は、リサーチセッションに必要なデータ、DPC データや血液検査データから取得できない、約 30 項目に厳選した。前述の DPC データ研究の制限であったバイタルサインや死因等も収集した。

3. 著者が開発した DPC のアプリケーションを用いて、DPC データを抽出・匿名化し、追加データを連結させることで効率的に収集した (図 5)。

① DPC データは、各施設が厚生労働省に提出しているファイルのコピーを使用する。

② 本研究の対象となる症例のリスト (CSV ファイル) を作成する。

③ ②のファイルに「追加項目」を追加する。

④ 上記①～③のファイルを「DPC ハッシュアプリ」

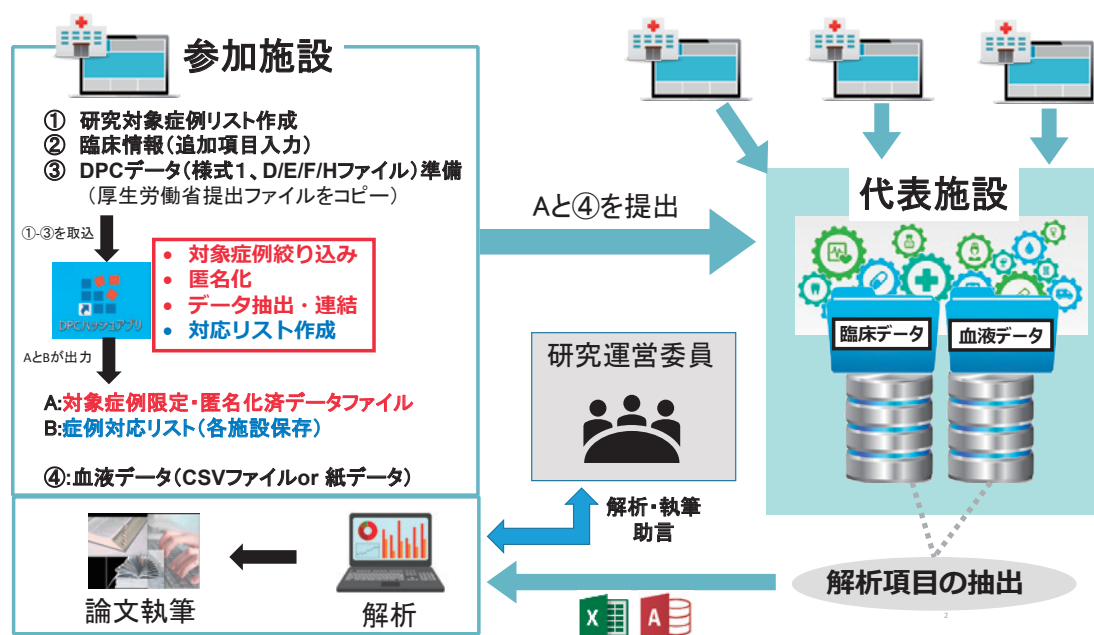


図6

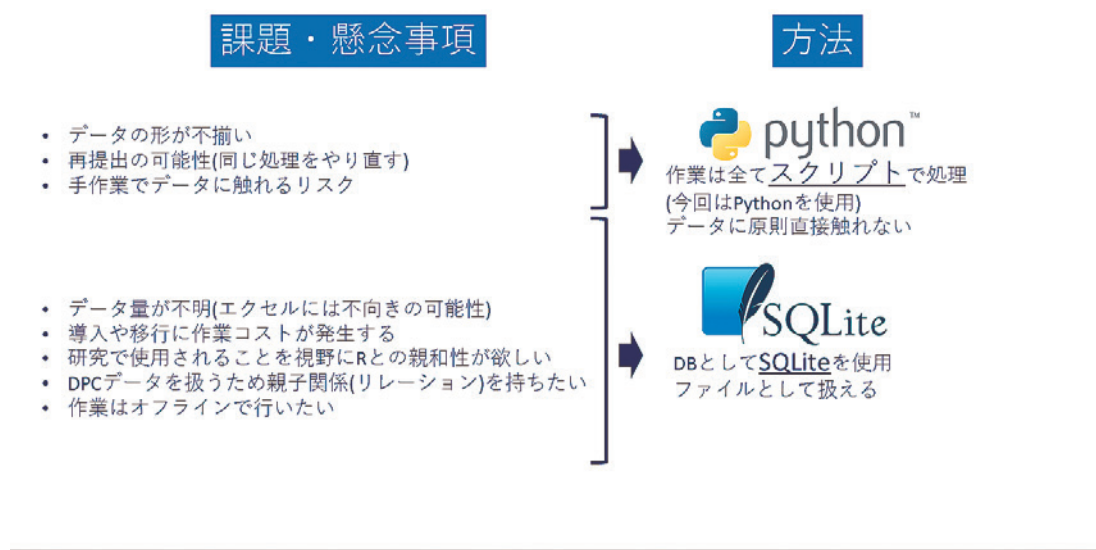


図7

を用いて、提出データを作成する。

4. 入院中の全血液検査・尿検査を電子データで収集した。参加者は、血液データの収集・入力は一切行わずに完遂できた。収集の工夫として、施設からのデータ形式は自由とし、研究代表者側で、標準化した。データ収集にあたり、いくつかの課題や懸念事項があったが、図7の方法で解決した。

5. データを研究代表施設で統合し、臨床情報・DPCデータ・検査値などが統合された臨床データベースを

構築した(図8)。

6. 100を超えるリサーチクエッションを研究参加者が立て、運営委員と一緒に解析し、論文投稿を行っている^{19,20}。

3. 今後のリアルワールドデータを用いた臨床研究

現在、臨床研究を行うにあたり、参加者・施設において、データの収集に多くの時間と労力を費やしている。この労力が、臨床研究参加への足かせになってい

作業フロー

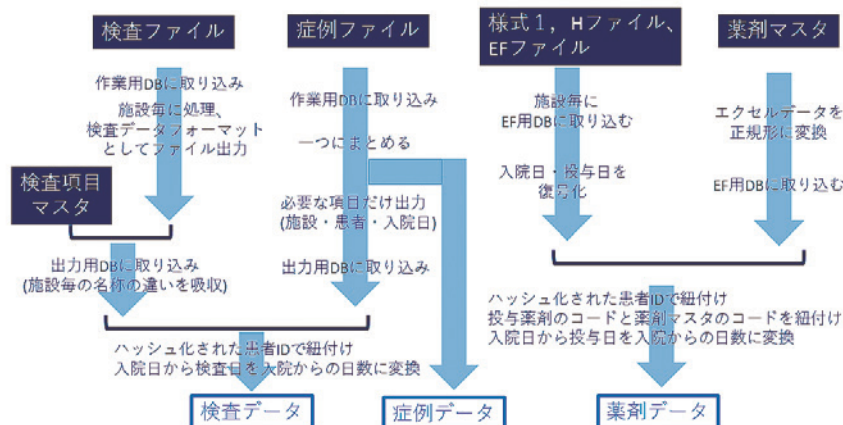


図 8

る可能性もある。今後は、病院の内外に存在し使用可能な電子データ（リアルワールドデータ）は、匿名化処理などを行った後、きちんと有効活用することで、正確かつ迅速なデータ収集可能になり、臨床研究がより迅速に行えると考ええる。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献：

1. SOS-KANTO_2012_study_group. Changes in pre- and in-hospital management and outcomes for out-of-hospital cardiac arrest between 2002 and 2012 in Kanto, Japan: the SOS-KANTO 2012 Study. *Acute Medicine & Surgery* 2015; 2: 225-233.
2. Tagami T, Nakamura T, Kushimoto S, et al. Early-phase changes of extravascular lung water index as a prognostic indicator in acute respiratory distress syndrome patients. *Ann Intensive Care* 2014; 4: 27.
3. Tagami T, Kuwamoto K, Watanabe A, et al. Optimal range of global end-diastolic volume for fluid management after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective cohort study. *Crit Care Med* 2014; 42: 1348-1356.
4. Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care* 2010; 14: R162.
5. Tagami T, Hirata K, Takeshige T, et al. Implementation of the fifth link of the chain of survival concept for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2012; 126: 589-597.
6. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005; 112: IV1-203.
7. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: S768-S786.
8. Tagami T, Matsui H, Yasunaga H. Defining low-dose corticosteroid: the pendulum still oscillates. *Eur Respir J* 2015; 46: 574-576.
9. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Changes in Therapeutic Hypothermia and Coronary Intervention Provision and In-Hospital Mortality of Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Nationwide Database Study. *Crit Care Med* 2016; 44: 488-495.
10. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Prophylactic Antibiotics May Improve Outcome in Patients With Severe Burns Requiring Mechanical Ventilation: Propensity Score Analysis of a Japanese Nationwide Database. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 60-66.
11. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Use of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation after intestinal perforation. *Front Med (Lausanne)* 2015; 2: 7.
12. Tagami T. Antithrombin concentrate use in sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: re-evaluation of a 'pendulum effect' drug using a nationwide database. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 458-461.
13. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, et al. Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1470-1479.
14. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb*

- Haemost 2015; 13: 31-40.
15. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Supplemental dose of antithrombin use in disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. *Thromb Haemost* 2015; 114: 537-545.
 16. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Use of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation after intestinal perforation. *Front Med (Lausanne)* 2015; 2: 7.
 17. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Intravenous immunoglobulin and mortality in pneumonia patients with septic shock: an observational nationwide study. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 385-392.
 18. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, et al. Thoracic aortic injury in Japan-nationwide retrospective cohort study. *Circ J* 2015; 79: 55-60.
 19. Tagami T, Yamakawa K, Endo A, et al. Japanese multicenter research of COVID-19 by assembling

real-world data: A study protocol. *Annals of Clinical Epidemiology* 2022.

20. Yamamoto R, Kaito D, Homma K, et al. Early intubation and decreased in-hospital mortality in patients with coronavirus disease 2019. *Crit Care* 2022; 26: 124.

(受付：2022 年 5 月 8 日)

(受理：2022 年 5 月 9 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。



医学教育センターと未来型医学教育

伊藤保彦

日本医科大学医学教育センター長，大学院医学研究科小児・思春期医学教授

2020年4月より初代竹下俊行名誉教授の後任として医学教育センター長を務めております。

医学教育センターには，医学教育研究開発部門，医学教育支援部門，個別化教育推進部門が設置されています。

1. 医学教育研究開発部門（部門長：藤倉輝道教授）

本部門は以下の業務を行います。

- (1) 医学教育学上の研究及び開発に関すること。
- (2) ファカルティ・ディベロップメントの企画運営に関すること。
- (3) 教授会及び教務部委員会からの諮問事項並びにその他学長が検討を必要と認めた事項に関すること。
- (4) 学内教育における企画，運営及び支援に関すること。
- (5) 医師国家試験対策の企画，立案及び実施に関すること。
- (6) 情報科学教育及び e-learning の実施並びに研究に関すること。
- (7) IR（機関研究）に関すること。

2. 医学教育支援部門（部門長：吉田 寛教授）

本部門は以下の業務を行います。

- (1) 付属4病院の臨床研修センターとセンターの連携に関すること。
- (2) 卒後教育に関するセミナー等の企画運営に関すること。
- (3) 教授会及び卒後研修委員会からの諮問事項並びにその他学長が検討を必要と認めた事項に関すること。
- (4) 看護師他医療従事者の教育に関すること。
- (5) 生涯教育，女性医師・研究者のキャリアサポートに関すること。
- (6) スキルラボ運営に関すること。

3. 個別化教育推進部門（部門長：北村義浩教授）

本部門は以下の業務を行います。

- (1) 学生の個別化教育に関すること。
- (2) 医師国家試験対策の企画，立案及び実施に関すること。
- (3) 教授会及び教務部委員会からの諮問事項並びにその他学長が検討を必要と認めた事項に関すること。

以上のような体制で日本医科大学の卒前のみならず卒後の医学教育の中核機能を任されています。





本学では医科大学版テクノロジー革命を進めてきました。2016年からは段階的にICTを活用した学習環境を整備。ほぼすべての講義を収録・ライブラリー化し、関連資料も学修支援システム（LMS）で公開していました。です。のでコロナ禍が始まって学生はいつでも、どこでも学べる体制が整っていました。現在すべての講義、実習、実験、演習などをオンデマンドやWeb会議システムによるライブ配信なども含めたe-learningで行うほか、「3密」を避ける形でのハイフレックス型授業も導入しています。今、大いに力を発揮しているのが、人型シミュレーターやVRシステムなどのハイテクツールです。例えば、問題基盤型学習（PBL）と呼ばれる授業では、紙ベースで課題シナリオが提示され、何が問題か、どう診断を下すかといったことを小グループに分かれて討議を行っていましたが、これを遠隔PBLに置き換えました。メイン教室を初療室に見立て、その名も「シナリオ」という人型シミュレーターを設置し、代表の学生が「シナリオ」から提示される臨床課題に取り組みます。その様子はほかの学生がいるサブ教室の大型電子黒板に同時中継され、画像データや検査データなどの情報も共有されます。紙ベースと異なり、学生が自ら所見を取りにいかねば、課題が提示されません。

良質な医療を提供するために、これまで多くの市民ボランティアに「模擬患者」として、学生の医療面接の相手を務めてもらってきました。これをオンライン化するとともに、「医工連携」の一環で東京理科大学と共同開発したアンドロイド型模擬患者「SAYA」の高機能化を急いでいます。「SAYA」は非常にリアルに顔で喜怒哀楽を表現できるのが特徴。内蔵センサーによって、医師役の学生とアイコンタクトや声のトーンなどの良しあしを客観的に評価できるのが利点です。AIを搭載し進化しつつあるので、いずれ模擬患者に代わるトレーニング役になるでしょう。

シミュレーション教育の充実にも力を入れています。第7回日本シミュレーション医療教育学会学術大会が当センター藤倉教授を大会長として、2019年9月に本学にて開催されました。ここでも「SAYA」は注目を集めていました。シミュレーション教育は卒前教育はもちろん、卒後教育や種々のメディカルスタッフの教育にもますます重要となっています。

最後に、教育の個別最適化のための役割も当センターの重要な使命となっています。例えば、現在e-learningで学べるコンテンツに加え、医師としての「心」の部分の教育については、もっと掘り下げたものを用意したいと考えています。研究配属も医療領域だけではなく、AIやビッグデータ、バイオインフォマティクス、ロボティクスなどにも広げられるよう、すでに「医工連携」の枠組みで早稲田大学や東京理科大学の研究室に配属できるようになっています。画一的な教育ではなく、学生の学修状況や個人の興味に応じた能動的な学びができるように、教育を個別化していくことも重要な使命です。

このように医学教育センターでは医学教育の様々な局面について、常に先進的な取り組みを続けています。今後とも皆様のご理解、ご協力を心からお願い申し上げます。

（受付：2022年2月14日）

—グラビアー—

約 40 年前に行われた剖検症例の電子顕微鏡像と免疫組織化学的検索

堂本裕加子

日本医科大学付属病院病理診断科

Electron Microscopic and Immunohistochemical Images Prepared from Formalin-fixed, Paraffin-embedded Specimens of an Autopsy Case Performed Approximately 40 Years Ago

Yukako Shintani-Domoto

Department of Diagnostic Pathology, Nippon Medical School Hospital

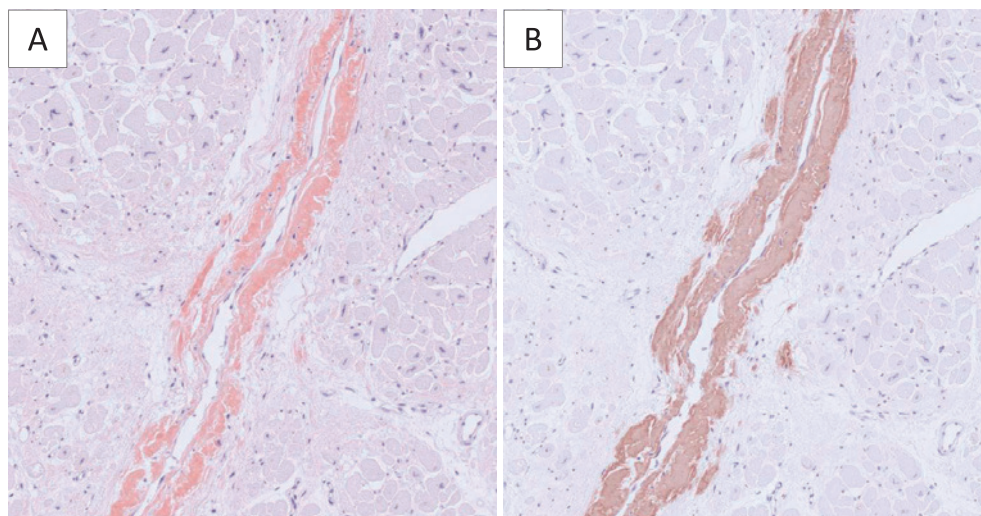


図 1

良好な電子顕微鏡像を得るには最初の固定法が重要であるが、沈着物は構造がよく保たれており、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）検体でも観察することが可能である。

38 年前に行われた剖検症例の FFPE 検体から病理組織標本を作製し、症例を再検討した。心不全、慢性腎不全、敗血症で死亡した 60 歳代の女性で、剖検により全身性アミロイドーシスと診断された。

組織学的に Congo red 染色で陽性となるアミロイドの沈着を認め、免疫組織化学的に、Amyloid A (AA) のみが陽性となり、AA 型アミロイドーシスと診断した（図 1A, B）。

さらに、FFPE 検体を 10μm 厚で薄切、倒立包埋し、透過型電子顕微鏡用のブロックを作製・超薄切し、観察した。組織の挫滅を伴っているものの、心筋線維には Z 帯が散見され（図 2A, B）、介在するミトコンドリアも、一部にはクリステの構造が見られる（図 2C）。アミロイド沈着部には細線維状の構造が認められ、線維の幅が径 10 nm 程度と測定し得た（図 2D）。

アミロイドーシスは、アミロイド前駆蛋白質が細胞外基質に沈着し臓器障害を来す疾患で、現在 36 種類のアミロイ

ド前駆蛋白質が報告されている¹。病型診断は、AA に加え頻度の高いトランスサイレチン、免疫グロブリン（κ, λ）、β2 ミクログロブリンの 5 種類を免疫組織化学染色し単一の病型を決定するが²、稀に同一症例に複数のアミロイドーシスが合併する³。免疫組織化学的に診断困難な場合にはレーザーマイクロダイセクションを用いてアミロイド沈着部を回収し、液体クロマトグラフィー質量分析法でアミロイド前駆蛋白質の同定を行う⁴。このように古い FFPE 検体を近年の技術で再検討することで、新しい知見が得られる可能性がある。

図 1 アミロイドーシス患者の心筋組織像

A. Congo red 染色 B. Amyloid A (mcl1) 抗体を用いた免疫組織化学

血管周囲にアミロイドの沈着を認め、Amyloid A 陽性である。

図 2 透過型電子顕微鏡像

心筋（A. scale bar 1 μm, B. scale bar 200 nm）C. ミトコンドリア（scale bar 200 nm）D. アミロイド線維（scale bar 200 nm）

連絡先：堂本裕加子 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学付属病院病理診断科

E-mail: y-domoto@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

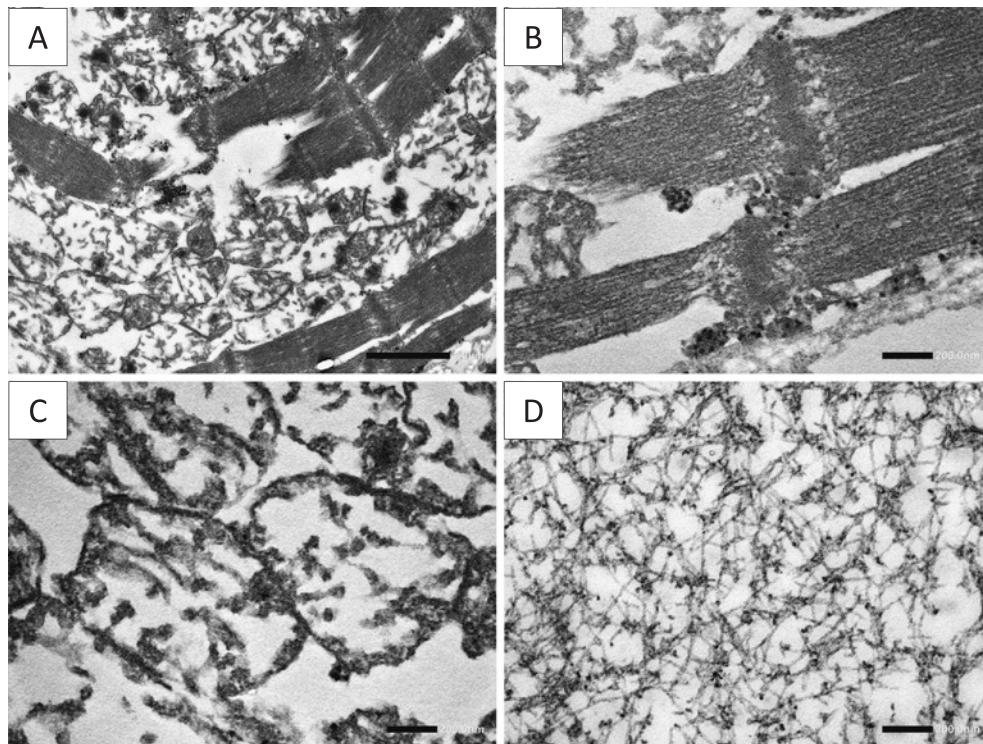


図 2

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al.: Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2020; 27: 217-222.
2. Naiki H, Sekijima Y, Ueda M, et al.: Human amyloidosis, still intractable but becoming curable: The essential role of pathological diagnosis in the selection of type-specific therapeutics. *Pathol Int* 2020; 70: 191-198.
3. Shintani-Domoto Y, Ishino K, Naiki H, Sakatani T, Ohashi R: Autopsy case with concurrent transthyretin and immunoglobulin amyloidosis. *Pathol Int* 2021.
4. Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al.: JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circ J* 2020; 84: 1610-1671.

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

日本における小児リウマチ診療の現況

檜崎 秀彦

日本医科大学小児科

Current Status of Pediatric Rheumatic Disease Care in Japan

Hidehiko Narazaki

Department of Pediatrics, Nippon Medical School

Abstract

The rarity of pediatric rheumatic disease and scarcity of pediatric rheumatologists can lead to delayed diagnosis and initiation of treatment, which for patients with this chronic disease can have a significant impact on prognosis. On the other hand, recent advances in molecular targeted therapies with biologics and small molecule drugs have contributed to dramatic improvements in controlling the disease. Furthermore, treatment efficacy is now based not only on the scoring of symptoms and clinical examination findings, but also on quality of life (QoL) and patient-reported outcomes (PRO). Various QoL/PRO assessment questionnaires have been developed in Europe and the US, and translated versions are now in clinical use for adult patients in Japan. However, self-assessment is difficult for children, and their understanding and perception of health, illness, and treatment differ from those of adults. Therefore, age-appropriate questionnaires have been developed for children and their guardians, but they have not yet been fully validated for use in Japan. Thanks to improvements in diagnosis and treatment, more patients are now living with the disease into adulthood, focusing attention on the issue of how to support patients through this transition to adulthood and help them understand their own abilities and limitations so that they can become more independent. To improve care for patients with pediatric rheumatic disease and their families, the Pediatric Rheumatology Association of Japan, with the support of a Health and Labor Sciences Research Grant, is conducting registry surveys, developing appropriate pediatric clinical outcome assessments (COAs), seeking approval of drugs and examinations not yet permitted in Japan and increased medical subsidies, and developing systems to support patients in the transition to adulthood.

(日本医科大学医学会雑誌 2022; 18: 274-281)

Key words: pediatric rheumatology, registry study, patient-reported outcomes, transition to adulthood

はじめに

小児リウマチ性疾患は非常に稀な疾患で、小児リウマチ性疾患を専門とする医師も少ないため、診断までに時間を要することも珍しくない。また、小児期発症であるため、罹病期間が長く慢性経過をたどるため病勢・治療・合併症が患児の予後に大きな影響与えてしまう。そのため、それらをふまえた適切な早期診断、早期介入が極めて重要である。治療は従来からのステロイド薬、非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs)、免疫抑制薬に加え、最近では分子標的薬 (生物学的製剤・小分子化合物) の進歩により疾患コントロールが劇的に改善した。

また、治療効果の評価も検査値や症状のスコアリングだけでなく、患者 QoL (Quality of Life) 評価や患者報告アウトカム (PRO: Patient Reported Outcome) など患者自身による評価を含めることが重要視されるようになった。海外では様々な患者 QoL/PRO 評価ツールが開発され、日本でも成人に対してはそれらの翻訳版が実用化されている。一方で、小児は年齢によって生活スタイルの変化があり、健康・病気・治療に関する理解・認識も成人とは異なるだけでなく、幼児にいたっては自己評価すること自体が難しい。そのため、年齢にあわせて患児と保護者双方に対して質問票を用いて評価する方法がとられるようになってきたが、わが国ではまだまだ十分浸透しているとは言えない。

さらに近年は診断治療技術の向上もあり、その結果として成人移行症例が増え、患者が自分自身の能力と限界を理解して自立するための成人移行支援の重要性が注目されている。

歴 史

小児リウマチ性疾患と思われる世界最初の報告は、1864年にフランス人病理学者の Victor Andre Cornil による小児慢性関節炎と言われている。その後、わが国からは1907年に眼科医の高安右人による血管炎 (高安動脈炎) が報告され、1967年には、川崎富作による急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群 (川崎病) が報告された。いずれも疾患名として現在でも世界中で認知されている¹⁾。1960年代には A 群 β 溶連菌感染後のリウマチ熱に関する研究が活発となった。1970年代に米国で PRCSG (Pediatrics Rheumatology Collaborative Study Group) が、1996年に欧州では

PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) が設立された²⁾。わが国では、1991年に日本小児リウマチ研究会が組織され、2003年に日本小児科学会の分科会として日本小児リウマチ学会 (PRAJ: Pediatric Rheumatology Association of Japan) に組織整備された。

小児で最も多い原因不明の慢性関節炎は若年性特発性関節炎 (JIA: Juvenile idiopathic arthritis) であるが、以前は JCA (Juvenile chronic arthritis) や JRA (Juvenile rheumatic arthritis) と呼ばれ、病型の分類も統一されていなかった。2001年に国際リウマチ学会 (ILAR: International League of Associations for Rheumatology) で協議され、現在の JIA に統一され現在に至った³⁾。

治療は、1829年にヤナギの樹皮より非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) であるサリチル酸が分離され、1876年にスコットランドの内科医 Thomas Johnson MacLagan によってアセチルサリチル酸を用いたリウマチ熱の治療報告がなされた。1950年代にイブプロフェンの合成が行われ、1969年より関節リウマチ薬として実際に処方されるようになった。副腎皮質ステロイド薬は1930年に Hartman によるアジソン病に対する効果の報告から時間を経て、1948年に臨床応用された。現在もリウマチ性疾患の治療において非常に重要な薬剤で多くの小児リウマチ性疾患に対しても寛解導入・維持療法に用いられている。一方で投与量・期間が増すことによる副作用が問題となるため、特に罹病期間の長い小児患者に対しては注意が必要である。いわゆる抗リウマチ薬 (DMARDs: Disease-modifying antirheumatic drugs) は1890年に Koch が金に抗結核作用があることが報告してから1926年に感染性関節炎に使用され、関節リウマチ (RA) の有効性が報告されたのは1929年であった。以降、クロロキン・ヒドロキシクロロキン、D-ペニシラミン、アザチオプリン、シクロフォスファミド、メトトレキサート (MTX) など様々な DMARDs が開発された⁴⁾。

小児リウマチ診療については、2007年に「若年性特発性関節炎初期診療の手引き」が公表された。2008年より MTX が関節症状を伴う JIA に対し保険適用となった。また生物学的製剤は、2008年にトシリズマブ、2009年にエタネルセプト、2011年にアダリムマブが承認された。2015年には「若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015」⁵⁾に大幅に改訂され、診断・治療・管理において一般小児科医・内科医・整形外科医に具体的な初期診療のポイントについて示され、標



図1 Ratio of pediatric rheumatic diseases in Japan

sJIA : systemic juvenile idiopathic arthritis oJIA : oligoarticular JIA RF+pJIA : RF positive polyarticular JIA RF-pJIA : RF negative polyarticular JIA SLE : systemic lupus erythematosus JDM : juvenile dermatomyositis SS : Sjögren's syndrome MCTD : mixed connective tissue disease SSc : systemic sclerosis BD : Behçet's disease APS : antiphospholipid syndrome VS : vasculitis syndrome AID : autoinflammatory disease

準的な診療の指針となった。

生物学的製剤や小分子化合物といった分子標的薬の目覚ましい進歩によりステロイド薬を減量、中止することが可能となってきた。現在ではTNF, IL-1 β , IL-6, IL-12/23p40, IL-17A, CTLA-4, BLyS, JAK など様々なターゲットに対する治療薬として認可されており⁶, 今後はステロイドを用いない寛解維持と Drug free remission を目指すことが目標となっている。

疫 学

稀少疾患は1万人に5人未満の疾患と定義されているが、小児リウマチ性疾患のうち、もっとも多い若年性特発性関節炎の有病率は成人の関節リウマチの約1/50~1/80で、わが国では10万人に10人程度であり、海外では10万人当たり7.8~45人と報告されている⁷。発症率は世界的にもわが国では低く10万人に1人未満、ノルウェーが最も多く10万人に20人以上とされている。全身性エリテマトーデスは、全年齢で1万人に1人とされているが、小児期発症全身性エリテマトーデス(SLE : systemic lupus erythematosus)はその15%ほどと言われている。2016年に実施されたわが国における全国調査では、若年性特発性関節炎は約2,700症例、全身性エリテマトーデスは約1,000症例、若年性皮膚筋炎は約400症例、小児期発症シェーグレンは約300症例存在していると推定された。単施設での研究は困難であるため、多施設共同によるレジストリ研究が重要と考えられるようになり、2016年より国内最大の成人の関節リウマチ患者データベース NinJa (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)⁸プラットフォームから派生

したJIAを対象としたCoNinJa (Children's version of NinJa)⁹や、2019年3月からPRAJで主な10疾患を対象としたPRICURE (Pediatric Rheumatology International Collaboration Unit Registry)がスタートし現在症例集積が進行している¹⁰ (図1¹¹)。

病態と主な疾患

われわれの体には、自己と非自己を区別し、自己にとって有害な異物である非自己を排除しようとする生体防御機構が備わっている。大きく自然免疫と獲得免疫に分類でき、前者は原始的な非自己を排除しようという反応であり、好中球、マクロファージ、樹状細胞、NK細胞、マスト細胞、 $\gamma\delta$ T細胞を中心とした免疫系で、PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns), DAMPs (Damage-associated molecular patterns), 補体結合細胞や抗体結合細胞など非特異的抗原刺激によって活性化する。一方、後者はT細胞やB細胞による非自己由来特異的抗原に対する免疫応答であり、より特異的で効率的な免疫記憶を有する。自然免疫と獲得免疫は相補的に働き、液性成分の形質細胞によって産生される抗体、補体、サイトカインも重要な役割を果たしている。

本来は自己抗原に対しては免疫寛容を獲得しているが、それが感染症¹², 環境要因¹³, 遺伝的背景¹⁴など複合的な要因により破綻したときに、自己免疫疾患が発症すると考えられている。原発性免疫不全症では免疫異常をきっかけとして高頻度に自己免疫性疾患の合併が認められる¹⁵。

1. 若年性特発性関節炎 (JIA)

若年性特発性関節炎は原因不明の16歳未満に見られる6週間以上持続する慢性関節炎である。関節外症状として、発熱、リンパ節腫脹、漿膜炎、肝脾腫、皮疹、ぶどう膜炎などを認める。現在はILAR分類の7病型に分類されて診療が行われている³。

JIAは病態の違いから全身型JIA (sJIA: systemic JIA)、関節型JIA、症候性慢性関節炎の3つに大きく分けることができる。sJIAはマクロファージを中心とした自然免疫系の異常に基づく疾患であり、IL-1, IL-18, IL-6など炎症性サイトカインの過剰産生が病態の中心である¹⁶。わが国に多い川崎病も自然免疫系の異常免疫応答による血管炎と考えられており、病初期には臨床症状だけでは鑑別が困難な事例が珍しくない。sJIAではIL-18異常高値となるためが多く、川崎病とは異なる特徴的な所見である。また、経過中にマクロファージに加え、T細胞の異常活性化に伴うサイトカインストームによるマクロファージ活性化症候群という病態があり、重篤かつ致死的な経過をたどるため早期発見と治療介入が必要である。治療としては、メチルプレドニソールパルス療法 (MPT: methylprednisolone pulse therapy) による寛解導入とプレドニゾロン (PSL)、抗IL-6抗体や抗IL-1 β 抗体による寛解維持を目指す¹⁷。6~7割は寛解に至るが3~4割は寛解維持が困難で成人移行する。

関節型JIAは獲得免疫が関与しており4関節以下が障害される少関節型 (oJIA: oligoarticular JIA) とそれ以上の多関節型 (pJIA: polyarticular JIA) に分類される。さらにpJIAには、リウマチ因子 (RF) 陽性pJIAとRF陰性pJIAに分類されている。oJIAでは約15~20%でぶどう膜炎の合併が見られ予後に影響する。特に抗核抗体陽性の場合にその傾向が強い。RF陽性pJIAでは、関節予後不良因子である抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗CCP抗体) 陽性者が約7割と多い。成人RAでは関節炎活動評価をDAS28, SDAI, CDAIなどのスコアが用いられるが、関節型JIAでは頸関節や足関節で症状が好発するため、DAS28などでは評価できないため、Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27が用いられている。治療としてはNSAIDsで開始することが多いが、効果が乏しい場合はMTXやPSLを用いる。TNF- α やIL-6の関与が見られるため、MTXの反応性が乏しい場合には、抗TNF抗体や抗IL-6抗体を用いる。関節型JIAでは関節障害が患児の予後に影響するため、早く病勢をコントロールすることが重要である。

症候性慢性関節炎は乾癬性関節炎 (Psoriatic Arthritis: PsA)、付着部炎関連関節炎 (Spondyloarthritis/Enthesitis Related Arthritis: SpA/ERA)、未分類関節炎に分類される。PsAは乾癬、指趾炎、爪の変形を認める関節炎であり、TNF- α , IL-17, IL-12/23の関与が認められている。治療としてNSAIDsが第一選択であるが、活動性にあわせてMTXを追加する。効果不十分なときには、抗TNF- α 抗体、抗IL-12/23抗体、抗IL-17A抗体、抗IL-17受容体A抗体が用いられる。SpA/ERAは脊椎・仙腸関節炎と付着部炎を認め、関節外症状として約半数にぶどう膜炎、約2割に炎症性腸疾患の合併を認める。HLA-B27は診断基準に入っているが、欧米では保有率80~85%で高いが、わが国では陰性例が多い。

2. 全身性エリテマトーデス (SLE)

SLEは、発熱や倦怠感などの全身症状を伴う全身性炎症性疾患であり、抗DNA抗体などの自己抗体による免疫複合体が血管に沈着し、補体系を活性化して血管や組織を傷害する。その結果、紅斑、ループス腎炎、CNSループスなどに多彩な臓器病変を引き起こす。成人例と比べて一般に経過は急性で重症例が多く、男女比は1:5.5であり¹⁸、成人例 (1:10~12) と比べると小児SLEでは相対的に男児の比率が高い。病初期に蛋白尿所見が乏しくとも、腎生検によって見つかるループス腎炎 (Silent lupus nephritis) もあり、重症度と治療方針決定のために初発時に腎生検を行うことが勧められている。治療としては重症度によって薬剤の選択が変わるが、主にMPT, MMF (mycophenolate mofetil), HCQ (Hydroxychloroquine), CPA (Cyclophosphamide) などが治療に用いられるが¹⁹、最近では生物学的製剤のBelimumabによってステロイド薬の効果的な減量も可能になっている。

3. 若年性皮膚筋炎 (JDM: juvenile dermatomyositis)

JDMは近位筋有意な筋炎による筋力低下と、特徴的な上眼瞼のヘリオトロープ疹や手背のゴットロン徴候、手掌側の逆ゴットロン徴候などを認めるほか、非特異的な発熱・倦怠感のみで発症する場合もある。多くの筋炎関連抗体の報告があるが、JDMでは抗TIF1- γ 抗体の頻度が25~35%と最も高く、抗MDA5抗体 (20~35%)、抗NXP-2抗体 (10~25%) の陽性率が次いで高い。抗MXP-2抗体陽性の場合、筋症状が強く、皮膚石灰化が多く見られる。一方で抗ARS

抗体や抗 Mi-2 抗体は小児では低い。合併症として最も予後に影響するのは間質性肺炎である。特に抗 MDA5 抗体陽性の急速進行性間質性肺炎は生命予後にも影響するため注意が必要である²⁰。診断基準として 2020 年に厚生労働省科研「自己免疫疾患に関する調査研究班」の皮膚筋炎分班により小児から成人までシームレスに診断できる小児・成人統一診断基準が作成・公開された。また診療・治療に関しても「多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン 2020 年暫定版」²¹が作成された。

4. シェーグレン症候群 (SS : Sjögren's syndrome)

主に唾液腺、涙腺といった外分泌腺の慢性炎症と多彩な自己抗体や高ガンマグロブリン血症を来す自己免疫疾患であり、他の SLE、強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎、混合性結合組織病などと合併する二次性 SS も見られる。中年女性に多いとされ、小児期発症 SS はあまり認知されていない。その理由として、唾液腺・涙腺などの炎症が初期であるために、乾燥症状は自覚されなかったり、反復性耳下腺炎として見逃されたりする。そのため、SS を疑う場合には唾液腺シンチグラフィや小唾液腺生検が機能的・病理的診断として必要となる。また、腺外症状として、発熱・皮疹・関節痛などが出現して初めて気付かれることが少なくない。診断方法は、血液検査、唾液腺障害、涙腺障害の検査結果をスコアリングして判定している。乾燥症状は生命予後に影響を与えるような重症感は乏しいものの、著しく患者 QoL を低下させるため、小児期発症 SS は外分泌腺機能を維持し、将来の QoL 低下を防ぐことを期待し、早期治療介入することが勧められている。現時点ではエビデンスは得られていないため、厚労科研「小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化」研究班によりシェーグレン症候群患者のレジストリ研究 PRICURE-SOALA が 2020 年より開始され、現在 PRAJ に委譲されレジストリ研究が継続している。

5. 混合性結合組織病 (MCTD : mixed connective tissue disease)

MCTD は SLE 様、強皮症様、多発性筋炎/皮膚筋炎様の症状が混在し、血液検査にて抗 U1-RNP 抗体が陽性となる疾患である。共通症状として、レイノー現象は頻度が高く、特に病初期に見られることが多い。手ないし手背の腫張も 80~90% と頻度が高い症

状である。小児リウマチ性疾患の中では 0.1~0.5% と極めて稀な疾患の一つである。小児期発症 MCTD では、発症初期にレイノー現象、指ないし手背の腫張、浮腫、顔面紅斑、多関節炎などの SLE 様症状を認めることが多い。混合性という名を冠しているが、初期には強皮症様・多発性筋炎/皮膚筋炎様症状を認めることは少なく、抗 U1-RNP 抗体症候群として観察すると、数カ月から数年経過して症状が混合していく。混合する順序や時期は症例による。強皮症様症状としての肺障害や食道運動障害は自覚症状が乏しく進行することがあるため注意が必要である。また約 1/4 の症例で腎障害を認めるが、SLE よりも重症度は低く、補体の低下も著明ではない傾向がある。診断基準は 2019 年に厚生労働省科研「自己免疫疾患に関する調査研究班」の混合性結合組織病分班により小児から成人までシームレスに診断できる小児・成人統一診断基準が作成・公開された²²。また診療・治療に関しても「MCTD (混合性結合組織病) 診療ガイドライン 2021」が作成された²³。治療に関しては障害されている臓器と症状の強さによって異なり、選択していく必要がある。

患者 QoL/PRO の評価について

近年、医療の様々な分野で患者 QoL 評価や PRO 評価が注目されている。もともと QoL は主観的価値概念であり、健康に関連した HRQoL (Health-related QoL) を医療のアウトカムとして用いるための研究は 1980 年代から始まった。その後も、治療効果など質的評価は、ClinRO (Clinical-related outcome) (生理的・生化学的データ、画像検査、生存率など) を中心に用いられていたが、2004 年にアメリカ食品医薬品局 (FDA) は医療製品の開発、評価、製造方法を変革するために Critical Path initiative というホワイトペーパーを作成し、臨床研究において用いられる評価として COAs (Clinical outcome assessments) を提唱した²⁴。

COAs は大きく 4 つに分類され、PRO を「臨床家その他誰の解釈も介さず、患者から直接得られた、患者の健康状態に関するあらゆる報告」と定義した。患者 QoL/PRO 評価ツールは様々なタイプが開発され、痛み評価の Visual Analogue Scale (VAS) のようなシンプルなものから、身体機能だけでなく、社会生活・心の状態なども含めた総合的 QoL/PRO 評価ツールも多く存在する。また、疾患特異的 QoL/PRO 評価ツールは、SLE に対する Lupus-PRO²⁵や RA に対する

MDHAQ²⁶などがあるが、質問内容に「自立した日常生活」(収入を含め)、「治療行動」,「社会的役割」など、保護者の庇護下にある未成年には見合わない内容が含まれるため、小児に適用することができない(図2)。

小児 QoL/PRO 評価は、年齢・精神発達による差や、家庭・学校などの社会生活環境等に応じた質問が必要となる。現時点で全体的健康度を評価するための KIDSCREEN²⁷, KINDL-R²⁸, PedsQLTM²⁹ の日本語版は既に信頼性/妥当性が評価されている。小児全体的健康度評価ツールでは、「身体的機能」,「精神的機能」,「社会的機能」,「学校に関する機能」などを評価する目的で、小児自身による自己評価版と保護者による代理評価版があり、発達や理解状況に合わせ、各年齢層向けの質問紙が用意されている。一方、疾患特異的モジュール、信頼性/妥当性が評価された日本語版は極めて少なく今後も日本語版の開発を進めたり、日本の状況に適した新しい質問紙を開発したりする必要がある。

成人移行支援と医療費助成制度

近年、様々な疾患の診断技術や治療技術の向上に伴い、慢性疾患をもちながら成人する症例が増えており、2014年に小児科学会移行期の患者に関するワー

キンググループによる「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」³⁰が発表された(図3)。小児期は児の成長・発達にあわせてヘルスリテラシーを獲得し、将来自らの医療について自己決定できる自立的な患者へ育てるための自律支援と、親に対しても家族・親子関係の成長とともに、児の適切な自律支援を後押しするための情報提供を日常的な小児科診療の場面で取り組むことが重要であると考えられている。具体的な移行支援は12歳くらいから開始することが望ましいと言われており、①年齢に見合ったヘルスリテラシーの獲得 ②メンタルヘルスの維持 ③家族・親子関係の成長 ④本来の学力・能力に見合った社会技能の獲得 ⑤成人医療への移行の5つの視点で、患者本人と家族双方に関わり、相互作用を高めることが求められる。小児慢性疾患患者に対し、保護者・医療者は患者の持つ能力を低く見て過保護となる傾向があるが、患者が自分自身の能力と限界を理解して自立できるようにまかせて見守ることも必要である。移行プログラムの方法論については様々な物があるが、American Academy of Pediatrics (AAP, 米国小児学会), American Academy of Family Physicians (AAFP, 米国家庭医学会), and American College of Physicians (ACP, 米国内科医師会)の Transitions clinical report authoring group が作成した移行期医療に関する主な6つの構成要素³¹に基づいて行うことが望ましいとされている(表1)。

小児リウマチ性疾患は発症10年以内に Drug free remission に至る症例は3割程度であり医療の継続が必要な症例が多いため、リウマチ性疾患においても成人移行支援は重要と考えられている。2018年には小児リウマチ学会の移行医療ワーキンググループによって Callahan らの総説を元に、「リウマチ性疾患成人移行チェックリスト」がリウマチ性疾患の患者に対応した内容で作成し公開された。さらに2017年には厚生労働省科研「小児期および成人移行期小児リウマチ患

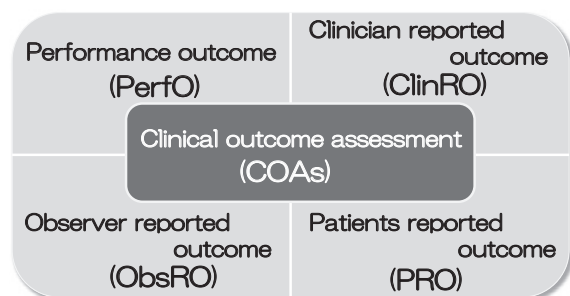


図2 Clinical outcome assessment (COAs)

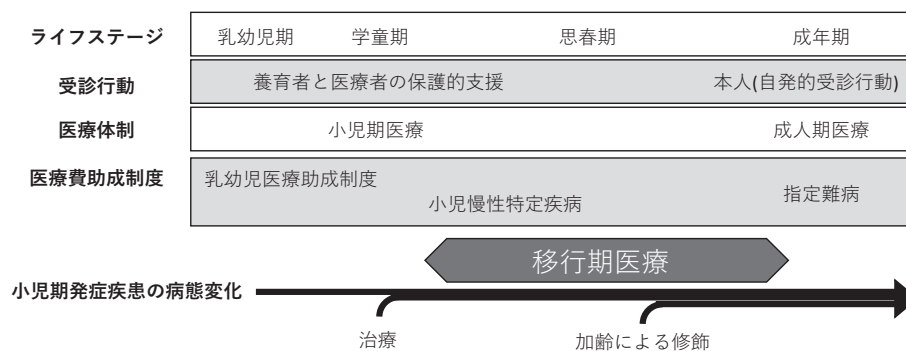


図3 移行期医療の概略

表1 Six core elements of health care transition

① Transition policy	移行ポリシー（移行方法の説明文書）を作成し、12～14歳で患者・家族に伝える。すべてのスタッフに実践的なアプローチを教育する。
② Transition tracking and monitoring	対象患者の基準を作成し、レジストリー登録を行う。
③ Transition readiness	14歳からチェックリストを使用する。患者や家族とセルフケアに関する目標を作成する。
④ Transition planning	定期的にチェックリストの評価を行い、目標を確認する。移行サマリーや緊急時のケアプランを作成する。転科時期を検討する。
⑤ Transfer of care	患者の状態が安定している時に転科する。移行に必要な書類（チェックリスト、移行サマリー、緊急時のケアプラン、診療情報提供書など）を準備する。成人側では、チームで準備し、初回受診時に情報の更新を行う。
⑥ Transfer completion	転科後も6カ月間は、患者と家族に接触して状況の確認を行う。成人側では、患者に必要なサポートや診療科との連携を行う。

者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化」が組織され、2020年には「成人診療科医のための小児リウマチ性疾患移行支援ガイド」³²が刊行された。また、「小児慢性特定疾病児童成人移行期医療支援モデル事業」が2017年に開始されてから、大阪・埼玉・千葉に移行期医療支援センターが設立し、その後、2019年より神奈川・静岡・東京・長野にも設置された。

また、これまで医療費助成制度において、昭和47年に厚生省による難病対策要綱が公表され、難病に対して特定疾患治療研究事業が実施されるようになった。しかし、原因不明で治療法が確立されていないなど難病の要件を満たしているものの、医療費助成対象になっていない疾患も存在するため、社会保障給付の制度として公平性を欠き、見直しが必要と考えられていた。一方、小児慢性特定疾病対策は、昭和49年に「小児慢性特定疾患治療研究事業」が創設された。その後、医療技術の進歩に伴う療養の長期化による子どもと家族の負担が増大してきたため、平成17年に児童福祉法に基づく制度として整備された。その後、難病と同様に見直しが必要と考えられるようになり、その対象疾患は指定難病333疾患（うち免疫疾患27疾患）、小児慢性特定疾病762疾患（うち膠原病24疾患）まで拡大されている。そして小児と成人における疾患分類基準が異なるため、小児慢性特定疾病制度で医療費助成を受けられていた患者さんが、成人となった際に、指定難病の認定を受けられないという事態が発生するようになってきた³³。そこで、平成30年度より厚生労働省科研「自己免疫疾患に関する調査研究班」にて、SLE・多発性筋炎/皮膚筋炎・MCTD・SS・JIA/

成人発症スチル病を対象として、小児から成人までシームレスに診断が可能となる疾患分類基準の作成と、診療ガイドラインの作成が作成されその成果が公表されている。

おわりに

近年、小児リウマチ診療は診断・治療技術の急速な発展とともに改善してきたが、専門的な知識が必要である。しかし残念ながらそれを専門とする医師は決して多くなく、地域的な遍在による地域格差も存在する。そのため、均てん化を目的として、地域の中核施設の検索に役立つ「小児リウマチ診療支援MAP」が小児リウマチ学会HPにて公開されているほか、診療の手引きやガイドラインも作成され、初期診療における差の軽減が期待される。

今後、小児リウマチ診療を患者さんとその家族にとってより良くするために、レジストリ研究による疫学情報の収集、適切な小児におけるCOAsの確立、国内で未認可の薬剤や検査方法の導入、医療助成制度の拡充、成人移行支援のより一層の充実が望まれる。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al.: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
2. Lovell DJ: International trials in paediatric rheumatology: current status. *Ann Med* 1997; 29: 165-167.
3. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al:

- International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392.
4. Ilowite NT: Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002; 109: 109-115.
 5. 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会: 若年性特発性関節炎初期診療の手引き. 2015; メディカルレビュー社 大阪, 日本.
 6. Mori M, Nakagawa M, Tsuchida N, et al.: Proposal for the development of biologics in pediatric rheumatology. *Pediatr Int* 2018; 60: 108-114.
 7. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al.: Textbook of pediatric rheumatology. 8. ed. 2020; Elsevier, Philadelphia.
 8. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, et al.: Current treatments of rheumatoid arthritis: from the 'NinJa' registry. *Expert Review of Clinical Immunology* 2012; 8: 455-465.
 9. 松井利浩, 謝花好祐, 當間重人ほか: 大規模 JIA データベース: CoNinJa (Children's version of NinJa) の開発. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2019; 63 回: 600.
 10. 檜崎秀彦, 山口賢一, 今川智之ほか: 小児リウマチ性疾患登録 (レジストリ) 研究 PRICURE ver.2 の現況と今後の展望. 小児リウマチ 2020; 11: 3-8.
 11. 日本小児リウマチ学会 HP: PRICURE ver.2 の概要と現況 (研究体制・研究協力施設一覧など) 2022. <http://www.praj.jp/activities/pricure.html>
 12. Getts DR, Chastain EM, Terry RL, et al.: Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunol Rev* 2013; 255: 197-209.
 13. Giancchetti E, Fierabracci A: Gene/environment interactions in the pathogenesis of autoimmunity: new insights on the role of Toll-like receptors. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 971-983.
 14. Sorrentino R: Genetics of autoimmunity: an update. *Immunol Lett* 2014; 158: 116-119.
 15. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T: Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nature Reviews Rheumatology* 2018; 14: 7-18.
 16. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, et al.: Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1645-1653.
 17. 日本小児リウマチ学会: 若年性特発性関節炎 (JIA) における生物学的製剤使用の手引き 2020 年版. 2020; 羊土社 東京, 日本.
 18. Takei S, Maeno N, Shigemori M, et al.: Clinical features of Japanese children and adolescents with systemic lupus erythematosus: results of 1980-1994 survey. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 250-256.
 19. 厚生労働省, 日本小児リウマチ学会: 小児全身性エリテマトーデス (SLE) 診療の手引き 2018 年版. 2018; 羊土社 東京, 日本.
 20. 厚生労働省, 日本小児リウマチ学会: 若年性皮膚筋炎 (JDM) 診療の手引き 2018 年版. 2018; 羊土社 東京, 日本.
 21. 自己免疫疾患に関する調査研究班: 多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン (2020 年暫定版) 2020. <http://www.aid.umin.jp/achievement/PMDMGL2020.pdf>
 22. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, et al.: 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Modern Rheumatology* 2021; 31: 29-33.
 23. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患研究班混合性結合組織病分科会: MCTD (混合性結合組織病) 診療ガイドライン 2021. 2021; 南山堂 東京, 日本.
 24. Woodcock J, Woosley R: The FDA Critical Path Initiative and Its Influence on New Drug Development. *Annual Review of Medicine* 2008; 59: 1-12.
 25. Jolly M, Pickard AS, Block JA, et al.: Disease-specific patient reported outcome tools for systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2012; Elsevier.
 26. Pincus T, Yazici Y, Bergman M: Development of a multi-dimensional health assessment questionnaire (MDHAQ) for the infrastructure of standard clinical care. *Clinical and experimental rheumatology* 2005; 23: S19.
 27. Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, et al.: KIDSCREEN-52 quality-of-life measure for children and adolescents. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 2005; 5: 353-364.
 28. Hullmann SE, Ryan JL, Ramsey RR, et al.: Measures of general pediatric quality of life: Child Health Questionnaire (CHQ), DISABKIDS Chronic Generic Measure (DCGM), KINDL-R, Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 Generic Core Scales, and Quality of My Life Questionnaire (QoML). *Arthritis care & research* 2011; 63: S420-S430.
 29. Varni JW, Seid M, Rode CA: The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical care* 1999; 126-139.
 30. 移行期の患者に関するワーキンググループ: 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言 2014. http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013_12.pdf
 31. Pediatrics AAo, Physicians AAoF, Medicine ACoP-ASoI: A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics* 2002; 110: 1304-1306.
 32. 日本小児リウマチ学会: 成人診療科医のための小児リウマチ性疾患移行支援ガイド. 2020; 羊土社.
 33. 日本小児リウマチ学会: 小児リウマチ学. 2020; 朝倉書店 東京, 日本.

(受付: 2022 年 4 月 1 日)

(受理: 2022 年 4 月 15 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

— 論 説 —

臨床現場における薬剤師の役割 (11)

外来がん薬物治療患者に対する連携充実加算への取り組み

田中 弘人 輪湖 哲也 伊勢 雄也

日本医科大学付属病院薬剤部

The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (11):
The Additional Fee for Collaboration Enhancement for Outpatient Chemotherapy

Hiroto Tanaka, Tetsuya Wako and Yuya Ise

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital

Abstract

At present, chemotherapy for cancer is mainly administered on an outpatient basis, and prescriptions for some oral anticancer drugs and drugs to manage side effects are regularly filled at dispensing pharmacies. Therefore, collaboration between medical institutions and dispensing pharmacies is becoming ever more important. We have now started calculating the costs of the additional fee for collaboration enhancement that was newly established in the April 2020 revision of medical fees. As a tool for sharing information with dispensing pharmacies, we use regimen collaboration sheets and tracing reports. In the year since medical fees were revised, we have calculated a total of 666 additional fees for collaboration enhancement, and we have received 225 tracing reports from dispensing pharmacies. The challenge for the future will be to further increase the number of calculations and strengthen collaboration by improving information sharing tools.

(日本医科大学医学会雑誌 2022; 18: 282-288)

Key words: cancer treatment, cancer pharmacotherapy, outpatient chemotherapy, team approach, oncology pharmacist

はじめに

近年、がん化学療法は支持療法の発展などにより外来で行われることが主流となっており、注射薬と経口抗がん薬の併用レジメンも多く用いられるようになっている。一部の経口抗がん薬や副作用マネジメントのための支持療法薬は院外処方箋で発行されることが多く、治療効果の向上や安全性の確保のために、医療機

関と保険薬局との連携がより一層重要となっている。

保険薬局をとり巻く現状として、2015年に厚生労働省より「患者のための薬局ビジョン」が策定され、かかりつけ薬剤師・薬局の推進により薬剤師が地域包括ケアシステムの一翼を担うことの重要性が提唱された。2020年に発令された「改正薬機法」では、薬剤師による患者の薬剤の使用状況の把握や服薬指導を行う業務が法制化され、医療機関と保険薬局との情報共有等、連携体制の整備がより一層重要視されるように

表1 連携充実加算の概要

外来化学療法加算1（抗悪性腫瘍剤を注射した場合）

連携充実加算 150点（月1回）

【算定要件】

- (1) 化学療法の経験を有する医師又は化学療法に係る調剤の経験を有する薬剤師が、抗悪性腫瘍剤等に副作用の発現状況を評価するとともに、副作用の発現状況を記載した治療計画等の文書を患者に交付すること。
※患者に交付する文書には、①実施しているレジメン、②レジメンの実施状況、③抗悪性腫瘍剤等の投与量、④主な副作用の発現状況、⑤その他医学・薬学的管理上必要な事項が記載されていること。
- (2) 療養のため必要な栄養の指導を実施する場合には、管理栄養士と連携を図ること。

【施設基準】

- (1) 外来化学療法加算1に規定するレジメンに係る委員会に管理栄養士が参加していること。
- (2) 地域の保険薬局等との連携体制として、次に掲げる体制が整備されていること。
 - ア 当該保険医療機関で実施されている化学療法のレジメンをホームページ等で閲覧できるようにしておくこと。
 - イ 当該保険医療機関において地域の薬局薬剤師等を対象とした研修会等を年1回以上実施すること。
 - ウ 保険薬局等からのレジメンに関する照会等に応じる体制整備をすること。また、当該体制について、ホームページや研修会等で周知すること。
- (3) 外来化学療法を実施している医療機関に5年以上勤務し、栄養管理（悪性腫瘍患者に対するものを含む。）に係る3年以上の経験を有する専任の常勤管理栄養士が勤務していること。

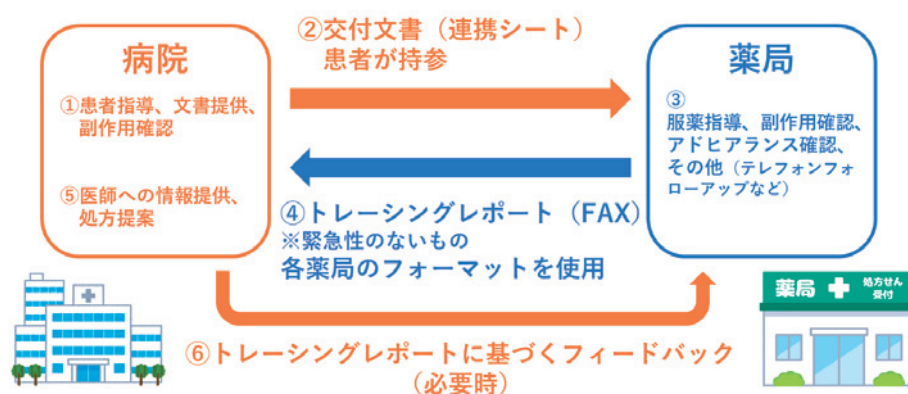


図1 連携充実加算の運用の流れ

- ①病院薬剤師により患者指導を行い、文書（連携シート）を提供する。
- ②連携シートを患者が薬局に持参。
- ③薬局薬剤師による服薬指導を行う。
- ④薬局薬剤師より③で得た情報をトレーシングレポートとして病院へFAXにて送信。
- ⑤トレーシングレポートに基づき患者指導、医師へ情報提供や処方提案を行う。
- ⑥必要に応じて薬局へトレーシングレポートをFAXにて返信。

なった¹。それを踏まえ、2020年4月の診療報酬改定により、医療機関として「連携充実加算」が新設された。これはがん患者に対し外来でより質の高い医療を提供する観点から、「患者にレジメン（治療内容）を提供し、患者の状態を踏まえた必要な指導を行うとともに、地域の薬局薬剤師を対象とした研修会の実施等の連携体制を整備した場合」の評価がなされるものである。一方、保険薬局としても、抗悪性腫瘍剤の注射を受けた患者を対象に、レジメンの確認や文書を用いた情報提供等を行うことで算定できる「特定薬剤管理指導加算2」が新設された。

当院の外来化学療法室においては開設当初から薬剤師が抗がん剤の調製や患者指導、レジメン管理等の業

務を行っている。2018年には薬剤師外来を開設し、専門的知識を有する薬剤師の指導による「がん患者指導管理料（ハ）」の算定を開始した²。そして2020年10月より、連携充実加算の算定を開始した。本稿では、連携充実加算の取り組みについて紹介し、その評価と今後の課題について考察する。

連携充実加算

連携充実加算の概要や算定要件を表1に示す。算定を開始するにあたり、当院で用いられている化学療法レジメンについては薬剤部ホームページ上に掲載し、閲覧が可能である。また、地域の薬局薬剤師とのweb

患者さまへ
保険医療機関または保険薬局へ提示するようお願いします

外来化学療法実施日: @SYSDAT2

【化学療法レジメン 連携シート】

ID: @PATIENTID 氏 名: @PATIENTNAME
性別: @PATIENTSEXN 診療科: @PATIENTFORMALSECTIONNAME
年齢: @PATIENTAGEFORM 体 重: \$体重_01 体表面積: \$体表面積_01

レジメン番号	レジメン名称	コース期間	総コース数		実施状況
CRC-115	CapOX (XELOX)	21日間	規定なし		コース数

薬剤名	投与量	投与経路	投与時間	投与日	投与量
エルブラット	130mg/m ²	点滴静注	2時間	1	
カペシタビン	2000mg/m ²	内服	朝夕食後	day1タ～day15朝	

Grade	0	1	2	3
手足症候群	☐	☐ 疼痛を伴わない 軽微な皮膚の変化 (例: 紅斑、浮腫)	☐ 疼痛を伴う皮膚の変化 (例: 角層剥離、出血、亀裂)	☐ 疼痛を伴う 高度の皮膚の変化 (例: 角層剥離、水疱、出血)
末梢神経障害	☐	☐ 多少のしびれ 日常生活に支障なし	☐ 中等度の症状 身の回り以外の 日常生活の動作制限	☐ 高度の症状 身の回りの 日常生活の動作制限
悪心	☐	☐ 摂食習慣に影響なし	☐ 経口摂取量の減少	☐ 経口摂取が不十分
嘔吐	☐	☐ 治療を要さない	☐ 外来での静脈内 輸液を要する	☐ TPN/入院を要する
食欲不振	☐	☐ 摂食習慣に影響なし	☐ 顕著な体重減少や 栄養失調を伴わない 経口栄養剤による補充必要	☐ 顕著な体重減少や 栄養失調を伴う 静脈内輸液/TPN必要
下痢	☐	☐ 普段より 1～3回/日多い	☐ 普段より4～6回/日多い 身の回り以外の 日常生活の動作制限	☐ 普段より7回/日以上多い 身の回りの 日常生活の動作制限
便秘	☐	☐ 緩下剤、浣腸の 不定期使用	☐ 緩下剤、浣腸の定期使用	☐ 日常生活に支障を来す 強固な便秘
口腔粘膜炎	☐	☐ 症状なし or 軽度の症状 治療を要さない	☐ 経口摂取に支障のない 中等度の疼痛/潰瘍 食事の変更を要する	☐ 高度の疼痛 経口摂取に支障あり
倦怠感	☐	☐ だるさがある または元気がない	☐ 身の回り以外の 日常生活の動作制限あり	☐ 身の回りの 日常生活の動作制限あり
	☐	☐	☐	☐

<情報共有事項など>

図2 化学療法レジメン連携シート

①実施レジメン ②レジメンの実施状況 ③抗悪性腫瘍剤の投与量 ④主な副作用の発現状況 ⑤その他必要な事項

形式での研修会を年1回実施している。さらに、2020年度より化学療法運営委員として管理栄養士も加わり、栄養士による栄養管理指導も実施している。

連携充実加算の運用の流れを図1に示す。患者への交付文書として当院ではレジメン連携シートを用いている(図2)。算定要件に基づき、実施しているレジ

メンやレジメンの実施状況、抗悪性腫瘍剤の投与量、主な副作用の発現状況、そしてその他必要な事項が記載できるようになっている。副作用はCommon Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE v5.0)に基づいたGrade表記で評価している。外来化学療法室の薬剤師が患者指導の際、レジメ

FAX

年

月

日

送付先

施設名	日本医科大学付属病院
部署	外来化学療法室
TEL	
FAX	
担当者	様

発信元

薬局名	〇〇薬局
住所	
TEL	
FAX	
担当者	様

送付枚数

枚

*本状含む

件名

がん化学療法トレーシングレポート
（連携充実加算/特定薬剤管理指導加算2 算定対象患者専用）

患者ID

患者氏名

内容

☐ 報告 + 提案

☐ 報告のみ

☐ その他（ ）

返信

☐ 要 *返信を希望する場合は、チェックをお願いします*

次回外来受診予定日
（化学療法実施予定日）

拝啓　時下ますますご清栄のこととお喜び申し上げます。

がん化学療法トレーシングレポートをFAXいたします。

ご査収のほど、よろしくお願い申し上げます。

敬具

図3 トレーシングレポート FAX 送付状

ン連携シートを記載しお薬手帳シールとして患者に交付し、院外処方箋と共に薬局に持参する流れとなっている。

レジメン連携シートを受け取った保険薬局の薬剤師は、レジメン内容や副作用発現状況等を確認し、服薬指導や副作用モニタリング、同意を得た患者を対象にした数日後のテレフォンプォロアップ等で得た情報をFAXにて当院薬剤部に返送してもらう。この際情報共有ツールとして用いるのがトレーシングレポート

である。トレーニングレポートは現在各薬局が作成したフォーマットを用いているが、当院薬剤部で作成したFAX送付状(図3)を1枚目に追加して送付してもらう運用となっている。FAX送付状には、内容が「報告のみ」または「報告+提案」のいずれか、そして返信の希望の有無、次回の外来受診日が確認できるようにになっている。

トレーシングレポートを受け取った病院薬剤師は次の治療日に面談を行い、必要に応じて医師への情報提

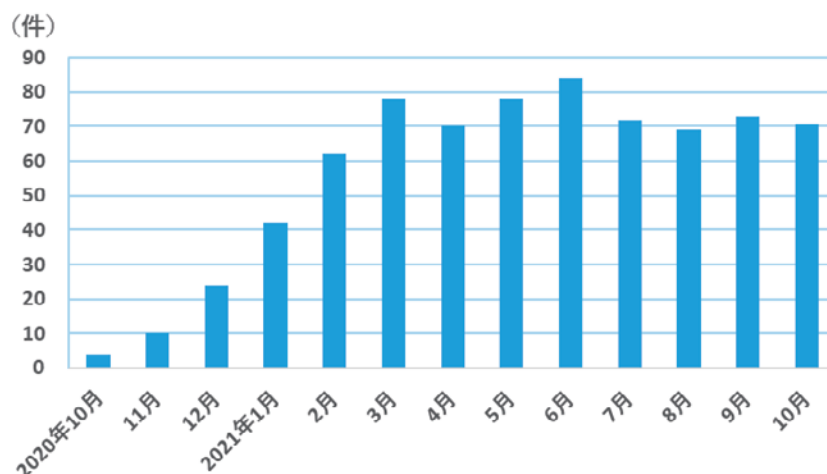


図4 連携充実加算件数

供や処方提案等を行い、連携シートやFAXを活用して薬局へのフィードバックを行っている。

算定状況

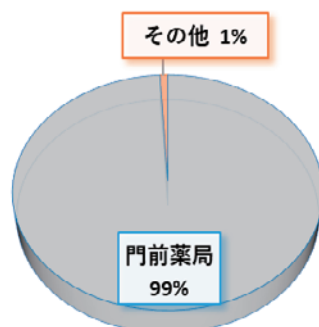
算定開始から一年間（2020年10月～2021年9月）の連携充実加算の算定件数を図4に示す。総件数は666件で、特に大きなトラブルなく継続している。開始後は暫く増加傾向であったが現在は月70～80件程度で推移している。この期間に保険薬局から送られてきたトレーシングレポートは計225枚であり、現在は月20～30枚程度が送られている。集計結果を図5に示す。送信元は99%が門前薬局からであった（図5-①）。治療中の抗がん薬は、「注射のみ」・「注射＋内服」が大半であった一方、連携充実加算の対象外ではあるが「内服のみ」の治療患者のトレーシングレポートが7%程含まれていた（図5-②）。内容は、報告のみが8割、次回診察日での制吐剤や止瀉剤の処方提案など、薬局薬剤師からの提案があったものは2割であった（図5-③）。報告内容は、有害事象出現状況に関する報告が最も多く、次いでアドヒアランス確認、患者からの質問情報、疼痛コントロールであった（図5-④）。尚、本調査は件数のみの集計であり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省）」および「同・倫理指針ガイダンス」に則り、個人情報の特定がなされないよう配慮されたものである。

今後の課題

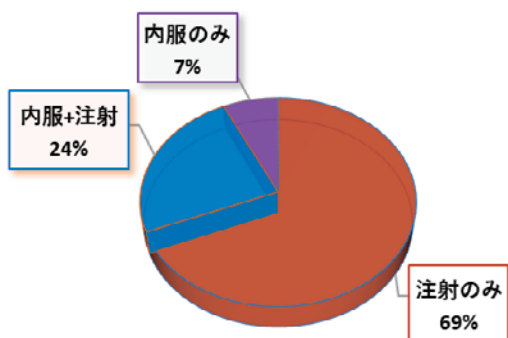
連携充実加算が月70～80件で停滞している理由と

しては、同一患者に対する連携充実加算の算定条件が月1回のみであることや、他業務との兼ね合いで指導担当となっている薬剤師は現在1日あたり1人であることが考えられる。連携充実加算の指導件数をさらに増やしていくことが目下の課題となるが、がん患者指導管理料（ハ）も並行して行っているため、双方の分配を如何にするかが検討事項となる。いずれの加算も同日・同一患者に行うことは可能だが、その分一人の患者に費やす時間が長くなり、より多くの患者への指導が困難となってしまう。現在は各担当薬剤師に判断を委ねている状況だが、今後統一した運用が必要と考える。また、現在一部のがん患者の薬剤を院内処方で行っているケースも散見されるため、可能な限り院外処方にしていただくことで件数の増加につながると思われる。

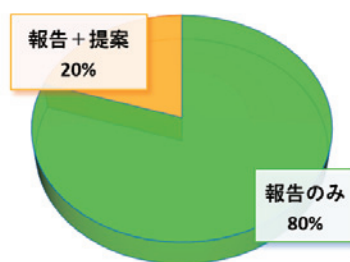
連携充実加算の件数に対して保険薬局から送られてきたトレーシングレポート枚数が約34%であり、少なめである理由として、送信元の99%とほぼ全てが門前薬局であったことから、患者の自宅近くの保険薬局など、病院から離れた薬局との連携体制が十分に整っていない保険薬局も多くある現状が考えられる。研修会はweb形式のため全国の薬局が視聴できる形ではあるが、さらに多くの薬局に情報発信をしていくことや、研修会の回数を増やしていくことも課題の一つと考えられる。報告内容は図5-④のように有害事象出現状況に関する報告が最も多かったことから、化学療法中の患者に対して保険薬局の薬剤師による有害事象の確認が徹底されていることが確認できた。アドヒアランス確認が比較的低めであったことは、問題がない患者に関しては報告していない可能性も考えられる。尚、今回の集計のリミテーションとして、患者が



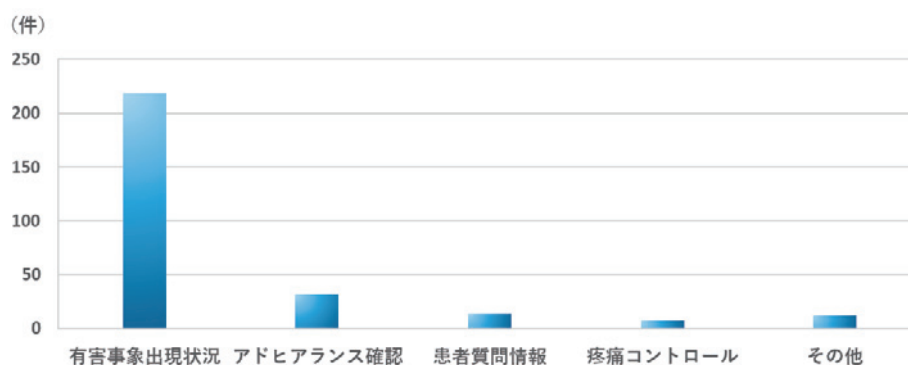
① トレーシングレポート送信元 (N=225)



② 治療中の抗がん薬分類 (N=225)



③ 内容 (N=225)



④ 内容内訳 (N=225)

図5 トレーシングレポート集計結果

どの薬局へ連携シートを提出したかは不明であることや、有害事象の内容については未調査であることが挙げられる。

トレーシングレポートは先に述べたように現在各薬局で作成したフォーマットを用いており、自由記載型として運用しているが、副作用やアドヒアランス等をチェックリストにして記載できるようにすることを現在検討中である。医療機関が作成したフォーマットを統一して用いている施設もあり³⁴、さらなる連携強化

を目的とした場合に、こういった型式が最も望ましいか、相談していく必要がある。

おわりに

連携充実加算を開始後、保険薬局と定期的に研修会を行うようになり、以前と比べ保険薬局との関係性が深まり、連携が行いやすくなったと思われる。近年、トレーシングレポートを用いた薬業連携の取り組みや

有用性が複数報告されているが³⁻⁶、当院でも化学療法レジメン連携シートを用いることで、病院薬剤師から薬局薬剤師へレジメンの詳細や副作用発現状況が共有できるようになり、薬局の薬剤師から患者指導が行いやすくなったとの声をいただいている。また、保険薬局からのトレーシングレポートにより、薬局薬剤師によるテレフォンフォローアップで副作用状況やアドヒアランス状況がリアルタイムで確認できるため、副作用の早期発見にもつながるため、有用であると思われる。今後は有害事象の内容や薬局からの提案事項に対するフォロー割合を調査し、副作用の軽減や治療継続の観点から有用性を評価していきたいと考える。そして、専門性の高い薬剤師を増やし、この取り組みを継続していきさらに薬薬連携を強化し、高度な外来がん化学療法の貢献に携わっていきたい。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 厚生労働省：令和元年の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）等の一部改正について。 <https://www.mhlw.go.jp/stf/s>

[eisakunitsuite/bunya/0000179749_00001.html](https://www.eisakunitsuite/bunya/0000179749_00001.html)

2. 井ノ口岳洋，輪湖哲也，伊勢雄也：臨床現場における薬剤師の役割（5）薬剤師外来の現状と今後の課題。日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 164-169.
3. 疋田絵梨：都立墨東病院における連携充実加算への取り組み。東京都病院薬剤師会雑誌 2019; 70: 8-12.
4. 臼井浩明：杏林大学医学部付属病院における連携充実加算への取り組み。東京都病院薬剤師会雑誌 2021; 70: 13-17.
5. 山 佳織，中根芳樹，原 秀之ほか：北海道科学大学附属薬局における施設間情報連絡書を用いた近隣病院との情報共有の取り組み。北海道科学大学紀要論文 2020; 48: 1-8.
6. 鈴木亮平，脇田恵里，垣越咲穂ほか：施設間情報連絡書を利用した病院薬剤師と保険薬局薬剤師の情報共有の有用性評価。日本病院薬剤師会雑誌 2019; 55: 637-642.

（受付：2022年2月14日）

（受理：2022年3月23日）

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—症例報告—

温暖な気候が関与したと考えられる冬季発症の夏型過敏性肺炎の1例

—夏季以外に発症・診断した夏型過敏性肺炎報告例の臨床的検討—

林 杏奈^{1,2} 齋藤 好信¹ 中西明日香² 小林 研一²
齋藤 均² 山本 和男² 清家 正博¹ 弦間 昭彦¹¹日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野²東京都立広尾病院呼吸器科Winter-onset Summer-type Hypersensitivity Pneumonitis Related to a Warm Climate:
A Case Report and Review of the LiteratureAnna Hayashi^{1,2}, Yoshinobu Saito¹, Asuka Nakanishi², Kenichi Kobayashi²,
Hitoshi Saito², Kazuo Yamamoto², Masahiro Seike¹ and Akihiko Gemma¹¹Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School²Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital

Abstract

A 49-year-old man living on an island was admitted to our hospital in January with antibiotic-resistant intermittent fever, cough, and hypoxemia. Based on his medical history, imaging findings, and a positive test for anti-Trichosporon asahii antibody, we diagnosed summer-type hypersensitivity pneumonitis. A literature review of reported cases of summer-type hypersensitivity pneumonitis diagnosed in seasons other than summer showed that it is common in hot and humid environments as well as in warm regions. The possibility of summer-type hypersensitivity pneumonitis should be considered even in winter.

(日本医科大学医学会雑誌 2022; 18: 289–293)

Key words: summer-type hypersensitivity pneumonitis, Trichosporon asahii, winter onset

緒言

過敏性肺炎は、環境中の特定の抗原を繰り返し吸入することで生じるアレルギー性疾患である。過敏性肺炎の原因抗原には、真菌、細菌、鳥類などの動物由来の蛋白、化学物質がある。原因抗原に対応した疾患名として、夏型過敏性肺炎、住居関連過敏性肺炎、鳥関連過敏性肺炎、加湿器肺などが知られている。その中の夏型過敏性肺炎はトリコスポロン属を反復吸入する

ことで生じ、高温多湿な夏季に住居環境に関連して発生するとされる。今回我々は、東京都の島嶼にて12月に発症した夏型過敏性肺炎を経験した。過去に文献報告された夏季以外に発症・診断された夏型過敏性肺炎症例の検討と併せて報告する。

症例

症例：49歳、男性。

主訴：呼吸困難、発熱、乾性咳嗽。

Correspondence to Anna Hayashi, Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: k-anna@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

表1 入院時検査所見

血液学検査		免疫血清学検査	
WBC	6,100 / μ L	CRP	2.96 mg/dL
Neut	74 %	KL-6	1,437.0 U/mL
Lymph	15 %	SP-D	220.5 ng/mL
Eosin	2 %	ANA	(-)
Mono	8 %	MPO-ANCA	(-)
RBC	434×10^4 / μ L	PR3-ANCA	(-)
Hb	12.6 g/dL	β -D-glucan	2.5 pg/mL
Plt	31.6×10^4 / μ L	anti-Trichosporon asahii antibody	1.68 positive
生化学検査		動脈血ガス分析 (O ₂ 経鼻 3 L)	
TP	5.6 g/dL	pH	7.427
Alb	2.7 g/L	PaO ₂	79.3 Torr
T-Bil	0.7 mg/dL	PaCO ₂	37.4 Torr
AST	20 U/L	HCO ₃	24.2 mmol/L
ALT	18 U/L	尿検査	
LDH	224 U/L	肺炎球菌抗原	陰性
BUN	18.5 mg/dL	レジオネラ抗原	陰性
Cr	0.90 mg/dL		
Na	136 mmol/L		
K	4.7 mmol/L		
Cl	100 mmol/L		



図1 胸部X線写真
両側肺野にすりガラス陰影を認めた。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

職歴：23～38歳までは車の整備工場に勤務，それ以降は農業。

生活歴：東京都島嶼在住。家屋は築数十年以上の木

造，水回りは風通しが悪い。羽毛布団を使用。加湿器の使用なし。

アレルギー：特記事項なし。

現病歴：20XX年12月上旬より倦怠感，12月下旬より乾性咳嗽が出現した。1月1日に38℃台の発熱を認め，労作時呼吸困難を自覚した。症状が増強したことから1月5日に近医を受診しレボフロキサシンを処方されるも症状の改善はなく，1月7日再受診し低酸素血症を指摘され，精査加療目的に緊急入院となった。

入院時現症：身長173.5 cm，体重54.3 kg，体温38.3℃，血圧103/65 mmHg，脈拍85/分・整，呼吸数20回/分，SpO₂ 96% (O₂ 経鼻 3 L)。意識清明。心音は清，呼吸音は両肺野ともに明らかな副雑音は聴取しないが，やや減弱を認める。

入院時検査所見 (表1)：血液検査ではCRP 2.96 mg/dL，KL-6 1,437 U/mL，SP-D 220.5 ng/mLと上昇を認めた。動脈血液ガス分析では，酸素吸入 (経鼻 3 L) 下でPaO₂ 79.3 Torrと酸素分圧の低下を認めた。

入院時画像所見：胸部単純X線写真 (図1) では両側肺野にすりガラス陰影を認めた。胸部単純CT写真 (図2) では両側肺野にびまん性にすりガラス陰影や小葉中心性粒状影を認めた。

入院後経過：非定型肺炎の可能性を考慮して，前医で処方されていたレボフロキサシンを継続し5日間投

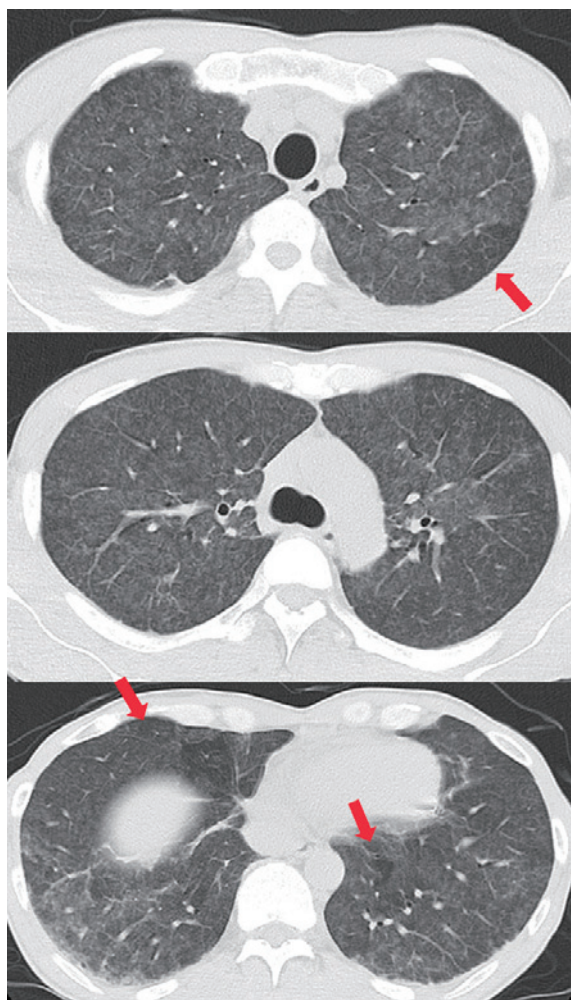


図2 胸部単純CT写真（入院時）
両側肺野にびまん性にすりガラス陰影や小葉中心性粒状影を認めた。
左肺尖外側，右S5末梢，左S10に mosaic attenuation を認めた（矢印）。

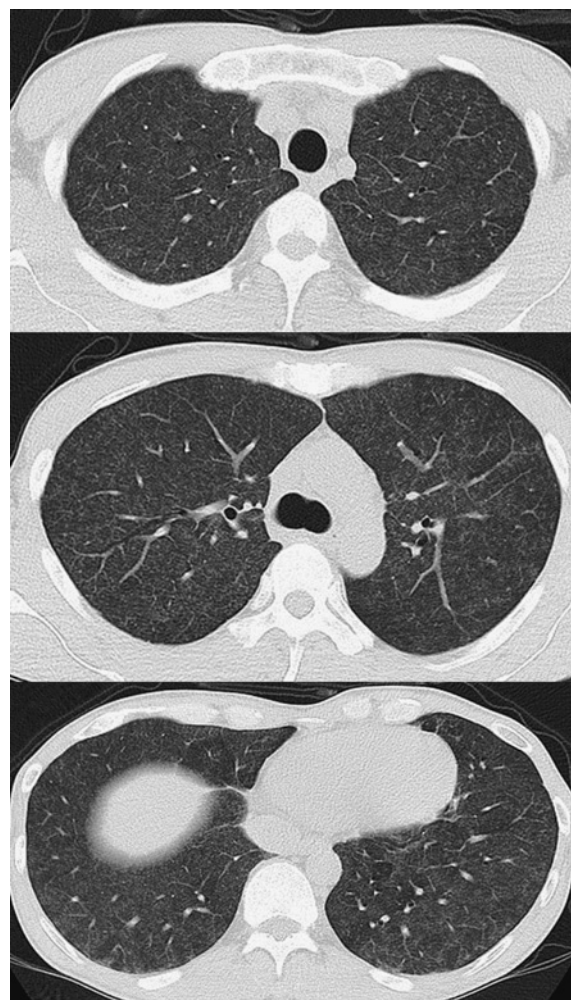


図3 胸部単純CT写真（第9病日）
両側肺野のすりガラス陰影や小葉中心性粒状影は改善傾向を認めた。

与した。第2病日より解熱傾向，第3病日には SpO_2 が改善したため酸素投与は終了とした。入院時に提出した鼻腔 SARS-CoV-2 抗原および PCR は陰性，喀痰培養では病原菌は検出されなかった。第9病日の胸部単純CT写真（図3）で陰影は改善傾向を認めた。入院後症状が改善傾向であったこと，および新型コロナウイルス感染症の流行下であったことから気管支鏡検査は行わなかったが，症状，経過ならびに入院時の検査結果より，過敏性肺炎が強く疑われ，自宅の清掃や羽毛布団の買い替えを行った上で自宅退院とした。退院後，入院時に提出していた抗トリコスボロン・アサヒ抗体が陽性であることが判明した。また自宅帰宅後に発熱，乾性咳嗽の再燃を認めたため，自宅環境のみにおいて環境誘発試験が陽性と判断した。以上の結果は，厚生省「過敏性肺炎診断の手引きと診断基準」に

おける臨床像，免疫学的所見，吸入誘発を満たし，なおかつ抗トリコスボロン・アサヒ抗体が陽性であったことから夏型過敏性肺炎の強い疑いの診断となった。さらなる自宅清掃と改築を含めた自宅環境の改善を指示した。

考 察

夏型過敏性肺炎は，気温と湿度が上昇することにより真菌が居住環境で増殖し，これを反復吸入していくうちに感作されてIII型およびIV型アレルギー反応が起きる結果発症する。日本において1980年代に行われた過敏性肺炎の疫学調査²の結果，夏型過敏性肺炎は，季節的には6月から9月にかけて全症例の85.7%が発症し，冬にはほぼ発症がなくなることが報告された。夏型過敏性肺炎の診断は，厚生省のガイドライン¹に従って行われるが，診断基準の「発症環境」

表2 各症例のまとめ

症例 番号	年齢	性別	発症または 診断した 年 月		地域	原因	家族 内発 症	T. Ab	血清 KL-6 (U/ mL)	血清 SP-D (ng/ mL)	抗原回避	再燃の 有無	ステロ イド治療 の有無
1 (症例 1)	64	男	1995	12	長野	職場 (塗装業, 高温 多湿な環境)	-	+	N.D	N.D	休職	-	+
2 (症例 2)	24	男	2000	11	N.D (埼玉)	自宅 (暖房の設定が 30℃ 近く)	+	+	N.D	N.D	転居	-	-
3	67	女	2003	11	宮崎	自宅 (水道管の不備)	-	+	2,010	285	転居	-	+
4	50	女	2013	12	N.D (大阪)	自宅	N.D	+	5,885	280	清掃	+	+
5	49	男	N.D (2016)	2	N.D (茨城)	加湿器	-	+	1,246	N.D	加湿器の 廃棄	-	-
6 (症例 2)	37	男	N.D (2017)	12	N.D (神奈川)	職場 (理髪店)	+	+	1,590	123.7	内装工事	N.D	-
7	5	女	N.D (2020)	3	福島	加湿器	+	+	3,606	697.3	加湿器の 廃棄	-	+
8 (本症例)	49	男	20XX	12	東京	自宅	-	+	1,437	220.5	清掃	+	-

N.D=記載なし

地域の記載がない場合は、著者の病院所在地を記載。

発症年の記載がない場合は、文献発行年を記載。

の項目にも、「夏型過敏性肺炎は夏期（5～10月）に高温多湿の住宅で起こる」と明記されている。しかし本症例は冬季に発症した。夏季以外に発症・診断された夏型過敏性肺炎（トリコスポロン・アサヒに限る）について報告例があったため、我々が検索しえた7症例³⁻⁹に自験例1例も加え、臨床的検討を行った（表2）。男女比は5:4、平均年齢は43歳で、15歳以下の小児も1例あった。発症または診断した年は半数以上が2010年以降であり、近年の報告が目立つ。これは、地球温暖化による冬の平均気温の上昇や暖房設備の充実や建物の気密性の向上などが関与している可能性が考えられる。地域については、過去の報告では西日本を中心に高温多湿な地域に多発し、冷寒地方にはみられていないとされている²が、我々の検討では、西日本よりも東日本の症例が多かった。トリコスポロン属の発育には、気温25℃～28℃前後、湿度80%程度が最適とされているが²、西日本の気候と比較して東日本の気候は、特に冬季では低温で乾燥していることが多く、トリコスポロン属の生育には適さない環境であると考えられる。そのような東日本の気候下でありながら6症例で夏季以外に夏型過敏性肺炎を発症したのは、高温多湿な環境が冬季でも屋内でトリコスポロン属の発育を促進した可能性が高い。本症例は、患者の居住地である島嶼の発症年12月の平均気温は20.9℃、平均湿度は77%¹⁰であり、気温は最適温度よりはやや低

かったが、築数十年以上の木造家屋さらに風呂場や台所は風通しが悪い環境であれば、トリコスポロン属が増殖する可能性は十分に考えられる。島嶼であり自宅への訪問は断念したが、風呂場や台所にはカビが生息していると患者が証言しており、それらが原因となったと考える。治療の原則は患者を抗原から隔離することであり、今回の検討においても、完全に抗原回避ができた症例では再発を認めていないが、本症例を含む完全な回避ができなかった症例では再発しており、清掃やカビの除去だけで改善しない場合には改修や転居などが必要となる可能性が高い。

夏季以外においても、高温および多湿となる環境が背景にある場合には、夏型過敏性肺炎を鑑別疾患として常に念頭に置く必要があると考える。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班：過敏性肺炎診断の手引きと診断基準。平成2年度研究報告書。1990; pp 13-15.
2. Ando M, Arima K, Yoneda R, Tamura M: Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis. Geographic distribution, home environment, and clinical characteristics of 621 cases. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 765-769.
3. 小泉知展, 山崎善隆, 金木利通ほか：長野県における

- 夏型過敏性肺臓炎の2例. 日胸疾会誌 1997; 35: 921-925.
4. 三村敬司, 小林英夫, 叶宗一郎, 元吉和夫, 相田真介: 夏型過敏性肺炎を発症した一卵性双生児の2例—夏季発症と初冬発症例—. 日呼吸会誌 2003; 41: 133-137.
 5. 宮内俊一, 芦谷淳一, 今津善史, 佐野ありさ, 床島真紀, 中里雅光: 冬季に発症した夏型過敏性肺炎の1例. 宮崎医師会誌 2005; 29: 61-63.
 6. 小山貴与子, 佐藤竜一, 平林 彩ほか: 冬季に発症した夏型過敏性肺炎の1例. 愛仁会医研誌 2015; 47: 37-40.
 7. 田地広明, 天田敦子, 長南達也: *Trichosporon asahii* の血清抗体が陽性であった冬期発症加湿器肺の1例. 呼と循 2016; 64: 524-528.
 8. 石川利寿, 河崎 勉, 島矢和浩ほか: 職場環境が誘因となり, 冬季診断をふくむ夏型過敏性肺炎の家庭内発症例. アレルギー 2017; 66: 1236-1239.
 9. 岡部永生, 佐久間弘子, 竹田悠佳, 鈴木奈緒子, 増山

郁, 加藤一夫: 福島県で春期に発症し, 加湿器が原因と考えられた夏型過敏性肺炎の5歳女児例. アレルギー 2020; 69: 204-208.

10. 気象庁: 過去の気象データ検索. <https://www.data.jma.go.jp/obd/stats/etrn/index.php>

(受付: 2022 年 1 月 20 日)

(受理: 2022 年 4 月 12 日)

日本医科大学医学会雑誌は, 本論文に対して, クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した. ライセンス採用後も, すべての論文の著作権については, 日本医科大学医学会が保持するものとする. ライセンスが付与された論文については, 非営利目的の場合, 元の論文のクレジットを表示することを条件に, すべての者が, ダウンロード, 二次使用, 複製, 再印刷, 頒布を行うことが出来る.

—症例報告—

部分弓部大動脈人工血管置換術後に合併した乳糜心嚢液に対して
ソマトスタチンアナログ製剤投与とリンパ管造影検査が有効であった1例山下 裕正¹ 藤井 正大¹ 井塚正一郎¹ 網谷 亮輔¹
川瀬 康裕¹ 嶺 貴彦² 別所 竜蔵¹ 石井 庸介³¹日本医科大学千葉北総病院心臓血管外科²日本医科大学千葉北総病院放射線科³日本医科大学付属病院心臓血管外科Chylopericardium after Partial Arch Replacement Treated with Somatostatin Analog Administration
and Lymphatic Embolization by LymphangiographyHiromasa Yamashita¹, Masahiro Fujii¹, Syouichirou Iduka¹, Ryousuke Amitani¹,
Yasuhiro Kawase¹, Takahiko Mine², Ryuzo Bessho¹ and Yousuke Ishii³¹Cardiovascular Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital²Radiology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital³Cardiovascular Surgery, Nippon Medical School Hospital

Abstract

A 72-year old woman was transferred to our emergency department for evaluation of chest and back pain. She was diagnosed with Stanford type A aortic dissection based on computed tomography findings, and we performed emergency partial arch graft replacement on the same day. The patient was extubated the day following surgery, and oral intake was resumed on the second postoperative day. We observed cloudy drainage in the pericardial drain following the first feed and diagnosed the patient with chylopericardium based on biochemical evaluation findings. Continued drainage necessitated lymphangiography, which was performed on the 7th postoperative day and revealed lymphatic outflow on the aortic arch lesser curvature side. The volume of drainage decreased subsequently and did not increase thereafter following resumption of oral intake. The patient was discharged on the 27th postoperative day without any additional treatment.

(日本医科大学医学会雑誌 2022; 18: 294–298)

Key words: chylopericardium, lymphangiography, acute aortic dissection

緒言

成人心臓血管外科手術後の乳糜胸は比較的稀な合併

症である。しかしリンパ液流出の遷延は、時に重篤な病態を伴う可能性がある。今回急性大動脈解離術後に経験した乳糜心嚢液に対してリンパ管造影検査が奏功した症例を経験したので報告する。

Correspondence to Hiromasa Yamashita, Cardiovascular Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, 1715 Kamagari, Inzai, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: hiro@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

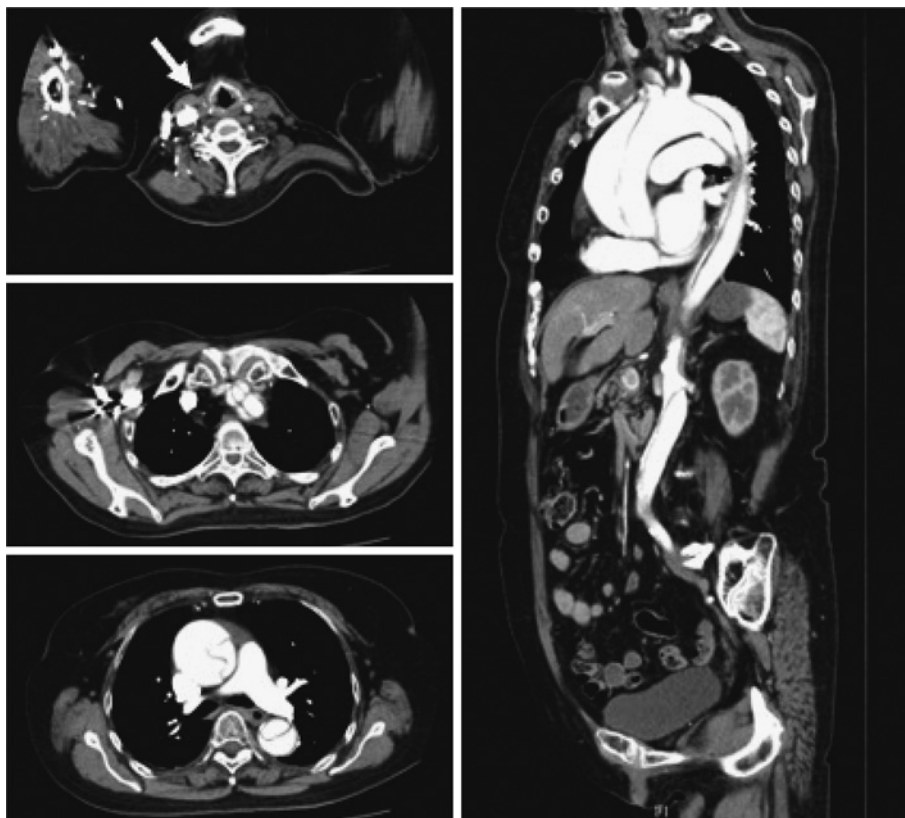


図 1

CT on admission : Aortic dissection is observed from the ascending aorta to the left common iliac artery. The dissection extend to the brachiocephalic artery and the right common carotid artery is poorly imaged : →

症 例

患者：72 歳 女性

主訴：胸背部痛

既往歴：なし

現病歴：2021 年 1 月，突然の胸背部痛を認め，症状の改善認められないために，救急要請．救急隊到着時も胸痛が持続しており，血圧の左右差を認めており，当院にドクターヘリにて救急搬送となった．

入院時現症：身長 161 cm，体重 57.2 kg，BMI 22.0，血圧 左 160/87，右 104/55，脈拍 71 回/分，整，拡張期雑音聴取．呼吸音清，四肢麻痺，感覚障害なし．心臓超音波検査にて心嚢液軽度貯留，中等度大動脈弁逆流を認める．

胸腹部 CT：上行大動脈から左総腸骨動脈にかけて大動脈解離を認めた．上行大動脈径は 55 mm で，偽腔は腕頭動脈に及んでおり，総頸動脈の造影は不良であった．左腎動脈は偽腔起始で左腎で一部造影欠損があり，その他の主要分岐動脈は真腔からの起始を認め

ていた（図 1）．

手術所見：仰臥位全身麻酔下に手術開始．左鎖骨下動脈および右大腿動脈送血，右房脱血にて体外循環確立した．上行大動脈を剥離テーピングし大動脈遮断し，上行大動脈切開し，逆行性に次いで選択的順行性に心筋保護液を注入し心停止とした．内膜の亀裂は大動脈前壁に縦走していた．大動脈弁は上行大動脈の拡大に伴い無冠尖の軽度逸脱を認めていたが，弁尖自体の変化は認めず，大動脈弁交連部の吊り上げと大動脈内膜固定にて逸脱の所見は改善した．直腸温 25 度にて低体温循環停止として，選択的順行性脳灌流下に 4 分枝付人工血管（J-Graft 24 mm，日本ライフライン，東京，日本）を用いて腕頭動脈まで部分弓部大動脈人工血管置換術を施行した．手術時間は 5 時間 41 分，体外循環時間は 176 分，体循環停止時間は 39 分であった．

術後経過：術後 2 日目に抜管し，3 日目に経口摂取を開始したが，その後，心嚢ドレーン排液が白濁化し，1 時間あたり 80 mL まで増加した．ドレーン性状よりその時点で乳糜胸を疑い経口摂取を中止したが，その

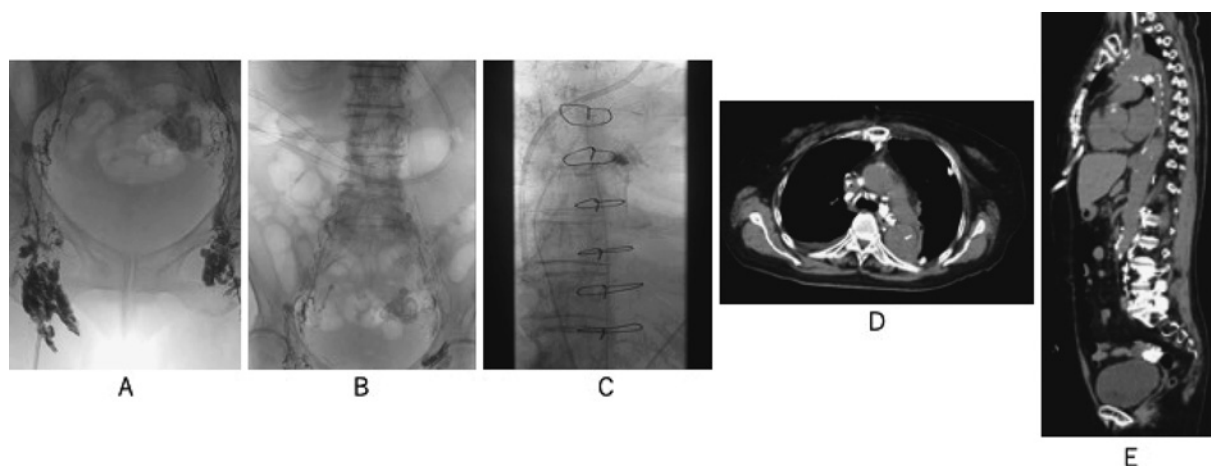


図 2

Lymphangiography (A, B, C), Post lymphangiography CT (D, E) : Lipiodol is injected through the bilateral femoral lymph nodes. Contrast pooling is observed on the lesser curvature side of the aorta through the thoracic duct.

後も1時間あたり30~50 mLの白濁排液が持続した。同日施行したドレーン排液検査ではTG 214 mg/dL, T-cho 85 mg/dL(血性TG 84 mg/dL, 血性T-cho 170 mg/dL)であり、胸腔ドレーンからの排液はなく心嚢内の傍人工血管に留置したドレーンからの排液であったため、乳糜心嚢液の診断となった。第4病日より無脂肪食に変更すると同時に、ソマトスタチンアナログ製剤(オクトレオチド)100 µg×3回/日の皮下注射を開始した。その後ドレーン排液はやや減少したものの、100~150 mL/日が持続し、排液していたドレーンが傍人工血管に留置された心嚢ドレーンで抜去後の再留置などの処置は難しく、早期のドレーン抜去は困難と判断し、第7病日にリンパ管造影検査を施行した。リンパ管造影は両側大腿リンパ節穿刺しリピオドールを緩徐に注入した。リンパ管は乳糜槽から大動脈弓部小弯側に流出を認めた。造影後に施行したCTでは上大静脈周囲を通り右頸リンパ管方向に造影効果を認め、左側への造影はほとんど認められなかった(図2)。造影後からドレーン排液はさらに減少傾向をしめした。第11病日から低脂肪食を開始し、徐々に脂肪制限を解除したが、ドレーン排液量の再増加は認めず、第17病日にドレーン排液は14 mL/日まで減少し、排液検査を施行したが、TG 8 mg/dLまで低下しており、同日にドレーン抜去とした。第19病日から通常食を摂取し第22病日に施行したCTでも縦隔内の液体貯留は認めず、第27病日に退院となった(図3)。

考 察

術後乳糜胸の発生率は胸部外科手術後の0.5~2.0%、胸部大動脈瘤手術後の0.2~0.5%で、稀な疾患である¹。発症要因は縦隔内の胸管損傷が原因と考えられるが、胸管の同定は困難なことにくわえて胸管の走行に変異が多いことも、偶発的な損傷の原因となる²。術後乳糜胸はタンパク、リンパの喪失と経口摂取制限による栄養、免疫状態が低下し、長期にドレーン管理が必要となることもあり感染が危惧される疾患である。乳糜胸の診断は、排液のTG値が110 mg/dLでさらに血性TG値以上であることでなされるが、本症例でも生化学的検査から排液成分は乳糜の診断となっている³。

乳糜胸に対する治療は、保存的治療と外科的治療があげられる。保存的治療としてはドレーナージと絶食管理とソマトスタチンアナログ製剤による経過観察となる。ソマトスタチンアナログ製剤は、消化管運動と脂肪吸収を抑制し、胸管のリンパ流量を減少することにより、リンパ管損傷部の癒着を期待する治療法であるが、ドレーン抜去後もリンパの再貯留を認めることがあり、治療期間が延長することがある⁴。外科的治療は胸管の結紮であるが、効果が短時間で得られる点で有利であるが、全身麻酔、開胸あるいは開腹を伴う操作であり、左総腸骨大動脈まで動脈解離が及んでいるStanford A型解離に対する緊急手術後早期で、大動脈周囲の胸管に対する治療としては過侵襲と考えた⁵。

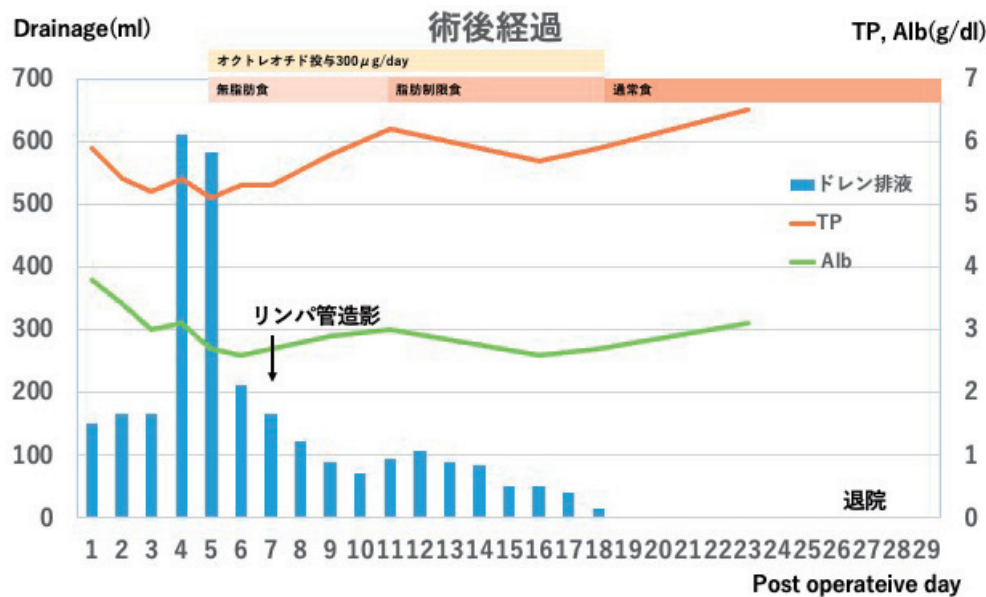


図 3

Postoperative course : After lymphangiography on the 7th operative day, the amount of drainage gradually decreased, and no re-increase was observed even after resuming meals. The patient was discharged on the 27th day.

通常、下半身左上半身リンパの多くは左静脈角から左頸リンパ管から静脈内に流入するものが多く⁶、胸部外科手術後の乳糜胸では左胸水貯留が問題となることが多い。本症例では左鎖骨下動脈を送血路として使用しており、動脈操作の際に生じた何らかのリンパ管損傷の可能性も考えられたが、排液が増加したのは、左胸腔ではなく心嚢ドレーンであり、縦隔内での損傷が疑われた。幸いにもドレナージが効果的であったためにCT検査では胸腔、縦隔への液体貯留はみられなかったが、心嚢ドレーンは再留置が難しく、長期留置による感染のリスクも高いと考えられた。

2016年にBradleyによって報告された乳糜胸にたいする治療アルゴリズムでは、ドレナージにより症状の改善をおこない、1日の流出量が500 mL以下の場合には保存的治療を開始、1~2週間流出が持続するか状態が悪化した場合には、リンパ管造影にてリンパ流出部の局所診断を行い、つづいて胸管結紮かリンパ管塞栓を行うとされている⁷。このアルゴリズムは胸腔に貯留する乳糜胸に対するもので、本症例のように人工血管が留置された心嚢内への貯留（乳糜心嚢液）は、短期間での治療が必要と考える。絶食とソマトスタチンアナログ製剤にて流出量はやや減少したものの、100 mL/日以上は流出しており、早期のドレーン抜去と経口摂取再開が望まれたために、リンパ管造影検査を施行したが、リンパ管損傷部は大動脈弓小弯に位置しており、術中の大動脈壁剝離時に損傷した可能

性が高いと考えられた。流出部の局所診断が可能となり、胸管の結紮が必要と思われたが、造影検査後からさらにリンパの流出は減少し、経口摂取を再開したが、再増加の兆候はなく、排液検査でも乳糜の流出は否定的となり、第17病日にドレーン抜去が可能であった。

リンパ管造影に使用するリピオドールは粘稠度がたかく、造影後にリンパ管の閉塞が得られる症例も報告されており^{8,9}、Enriqueらによると500 mL/日の症例では70%で閉塞が得られたとの報告もある¹⁰。

本症例では大動脈解離に対する緊急手術後早期の心嚢内に貯留する乳糜胸に対して、ソマトスタチンアナログ製剤の投与とリンパ管造影検査を施行することで早期のリンパ漏のコントロールが可能であった。

結 語

急性大動脈解離に対する緊急手術後の乳糜胸に対してソマトスタチンアナログ製剤の投与と共に、早期にリンパ管造影検査を施行後にリンパ管閉塞を得られたことで、胸管結紮などの侵襲の高い処置を必要とせず、早期にドレーン抜去、退院が可能であった。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし

文 献

1. M. Kanakis, P. Mithos, J. Kokotsakis, A. Lioulas: Chylothorax Complicationg Thoracic Aortic Surgery. *J Card Surg* 2011; 26: 410-414.
2. M Inoue, S Nakatsuka, H Yashiro, et al: Lymphatic Intervention for Various Types of Lymohorrhea: Access and Treatment. *Radiograohics* NOV-DEC 2016; 36: 2199-2211. doi: 20.2248/rg2016160053
3. 戸塚 実, 太田浩良, 日高宏哉, 奥村伸生, 降旗謙一, 勝山 努: 乳び胸の簡便な早期診断法. *臨床化学* 1995; 24: 101-105.
4. 川野まどか, 和田朋之, 穴井博文, 嶋岡 徹, 岡本啓太郎, 宮本伸二: オクトレオチドが有効であった弓部大動脈置換術後難治性乳糜胸の1例. *日臨外会誌* 2013; 74: 2741-2744.
5. 中垣彰太, 上田哲之, 外川正海, 村田 明, 大高慎吾, 谷 一宏: 上行弓部大動脈人工血管置換術後に合併した乳糜胸に対して早期の完全胸腔鏡下胸管クリッピング術が有用であった1例. *日心外会誌* 2019; 48: 272-276.
6. 井上政則, 中塚誠之, 曾我茂義ほか: リンパ管造影とリンパ系IVR. *J Jpn Soc Pediatr Radiol* 2021; 37: 134-146.
7. B Bender, V Murthy, S. Ronald, R Chamberlain: The changing management of chylothorax in the modern era. *European journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2016; 49: 18-24.
8. Y Sato, Y Tanaka, T Imai, et al: Chylothorax after esophagectomy treated with inguinal intranodal lymphangiography and transvenous retrograde thoracic duct embolization. *Clinical Journal of Gastroenterology* 2021; 14: 969-974.
9. H Kitahara, A Yoshitake, T Hachiya, et al: Management of Aortic Replacement Induced Chylothorax by Lipiodol Lymphangiography. *Ann Vasc Dis* 2015; 8: 110-112.
10. E Alejandro-Lafont, C Krompiec, W Rau, G Krombach : Effectiveness of therapeutic lymphography on lymphatic leakage. *Acta Radiol* 2011 Apr 1; 52: 305-311.

(受付: 2022 年 4 月 1 日)

(受理: 2022 年 5 月 16 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

—症例報告—

反復する細菌性髄膜炎の管理に難渋した Mondini 奇形

小林 光一¹ 早川 潤¹ 佐野 透美¹ 楊井 瑛美¹ 竹下 輝¹
 橋本 康司¹ 田嶋 華子¹ 五十嵐 徹¹ 川上 康彦² 右田 真¹

¹日本医科大学武蔵小杉病院周産期・小児医療センター小児科

²日本医科大学多摩永山病院小児科

A Case of Recurrent Bacterial Meningitis in a Girl with Mondini Deformity

Koichi Kobayashi¹, Jun Hayakawa¹, Tomi Sano¹, Emi Yanai¹,
 Hikaru Takeshita¹, Kouji Hashimoto¹, Hanako Tajima¹, Toru Igarashi¹,
 Yasuhiko Kawakami² and Makoto Migita¹

¹Department of Pediatrics, Medical Center for Maternal and Child Health, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

²Department of Pediatrics, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

Delayed diagnosis of bacterial meningitis has a significant impact on prognosis and should not be overlooked. Cases of recurrent bacterial meningitis in infancy may be associated with underlying diseases such as immunodeficiencies and congenital deformities, including those of the inner ear. *Streptococcus pneumoniae* is a highly invasive causative agent, but the number of patients with meningitis has decreased dramatically in recent years due to the widespread use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. However, cases of vaccinated patients having invasive pneumococcal infection have been reported due to serotypes changing. We report a case of recurrent bacterial meningitis in an infant. The second occurrence was associated with Mondini deformity, for which surgical treatment was planned. The third was observed while the patient was awaiting surgery, and the fourth postoperatively. This study presents the clinical course of the Mondini deformity in this patient, which was difficult to manage due to the recurrent bacterial meningitis, and draws on epidemiological data concerning invasive pneumococcal infections occurring between April 2013 and March 2021 in Kawasaki City, Kanagawa Prefecture, Japan.

(日本医科大学医学会雑誌 2022; 18: 299–303)

Key words: Mondini deformity, recurrent bacterial meningitis, invasive pneumococcal disease,
 24F

緒 言

細菌性髄膜炎は、生命予後や神経学的後遺症に大きな影響を与える緊急疾患の一つである¹。反復する原因としては抗体産生異常、補体欠損症、自然免疫系異常などの免疫異常や髄液漏、そして髄膜周辺化膿巣からの波及などの重症感染症があげられる²³。Kline らは反復性髄膜炎の基礎疾患を調査しており、47 例のうち、26 例が先天性髄液漏、10 例が免疫異常で、さらに 18 歳未満の 33 例のうち 23 例が先天性髄液漏でいずれでも最多であったと報告している⁴。今回、反復性髄膜炎をきたし経過中に Mondini 奇形に起因する髄液漏と診断され管理に難渋した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：2 歳 5 カ月 女児（臨床経過、入院時血液検査、髄液検査は図 1 に示す）

家族歴：特記事項なし

既往歴：内耳奇形（6 カ月頃、蝸牛・前庭低形成と診断）、反復性中耳炎（1 歳頃から）、熱性けいれん（2 歳 2 カ月）

出生歴：38 週 2,184 g で出生、母体合併症なし、AABR 右 Refer、左 PASS

発達歴：定頸 4 カ月、座位 7 カ月、始歩 1 歳 2 カ月（受診時の歩行は正常）

予防接種：ヒブ④、肺炎球菌④、4 種混合④、麻疹風疹①、水痘②、おたふく①、ロタ②、BCG 済

[1 回目]

現病歴：2 歳 5 カ月時に発熱と嘔吐、不機嫌を認めたため他院を受診し、血液検査で炎症反応マーカー上昇が認められ、外来で抗菌薬経静脈投与され帰宅となっていた。その後も嘔吐が持続するため当院外来を受診し、髄膜刺激徴候と血液検査で炎症反応マーカーの上昇とが認められ、緊急入院した。

入院後経過：cefotaxime (CTX) 300 mg/kg/日、meropenem (MEPM) 120 mg/kg/日で加療を開始し、入院 2 日目に髄液中細胞数の減少傾向を確認した。入院 9 日目で CRP 値の陰性化を認め CTX 単剤に変更した。以後、再発熱、けいれん、意識状態の変化なく経過し、髄液数正常化が認められた入院 14 日目まで抗菌薬投与を行い退院した。耳鼻科的評価については前医を受診する方針とした。各種培養検査は陰性であった。

[2 回目]

現病歴：2 歳 9 カ月時に発熱と嘔吐、活気不良で救急外来を受診した。髄膜刺激徴候を認め、血液検査で炎症反応マーカー高値を認め、緊急入院した。

入院後経過：ceftriaxone (CTRX) 120 mg/kg/日、MEPM 120 mg/kg/日 で 加 療 を 開 始 し、dexamethasone (DEX) 0.60 mg/kg/日（3 日 間）投与と重症感染症に対する免疫グロブリン製剤単回投与を併用した。翌日に髄液中細胞数の減少傾向を確認し、入院 5 日目の血液検査で改善傾向あり、血液培養・髄液培養から CTRX[S] の *H. influenzae* と判明し CTRX 単剤とした。その後症状増悪認めず、CRP 値陰性化後 1 週間程度の入院 19 日目まで経静脈的抗菌薬投与を行い翌日退院した。なお、入院中に実施した CT 検査より Mondini 奇形を伴う細菌性髄膜炎と診断した（図 2）。反復性髄膜炎の原因と推定され、根治術のため前医へ紹介した。なお、菌株は検体不十分で検出できなかった。

[3 回目]

現病歴：2 歳 10 カ月時に発熱と頻回の嘔吐、不機嫌を認め、救急外来を受診した。髄膜刺激徴候と、血液検査で炎症反応の上昇を認め緊急入院した。

入院後経過：CTRX 120 mg/kg/日で加療を開始し、DEX 0.60 mg/kg/日（3 日間）投与を併用とした。夜間からの CTRX のみの投与で速やかに解熱が得られ、単剤加療とした。入院 3 日目に実施した髄液検査でも細胞数の減少が認められた。以後、神経学的異常所見なども認めなかった。髄液所見正常化、CRP 値陰性化 1 週以上経過、そして手術予定病院への受診計画が整った入院 18 日目に退院した。2 回目の加療・退院後に Mondini 奇形の根治術を予定していたが再燃したため、退院後に即日紹介先へ受診し瘻孔閉鎖術が施行された。各種培養検査は陰性だった。

[4 回目]

現病歴：根治術後 3 カ月経過した 3 歳 1 カ月時に、再度活気不良・発熱・反復性嘔吐を認めたため受診し、髄膜刺激徴候、血液検査で炎症反応マーカーの上昇を認め、緊急入院した。

入院後経過：入院後より CTRX 120 mg/kg/日、MEPM 120 mg/kg/日で加療を開始し、DEX 0.60 mg/kg/日（3 日間）投与と重症感染症に対する免疫グロブリン製剤単回投与を併用とした。入院 2 日目には解熱が得られ、髄液の細胞数減少傾向が確認されていたが、血液培養でグラム陽性双球菌が確認されたが、他のグラム陽性球菌による感染の可能性を考慮し vancomycin (VCM) 80 mg/kg/日を追加投与とした。

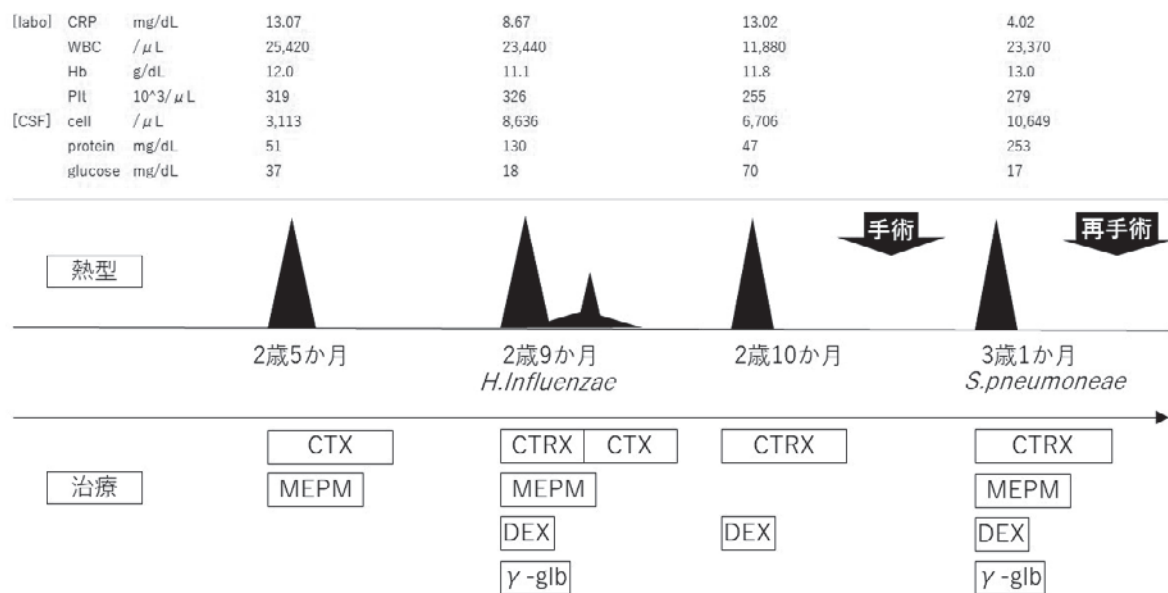
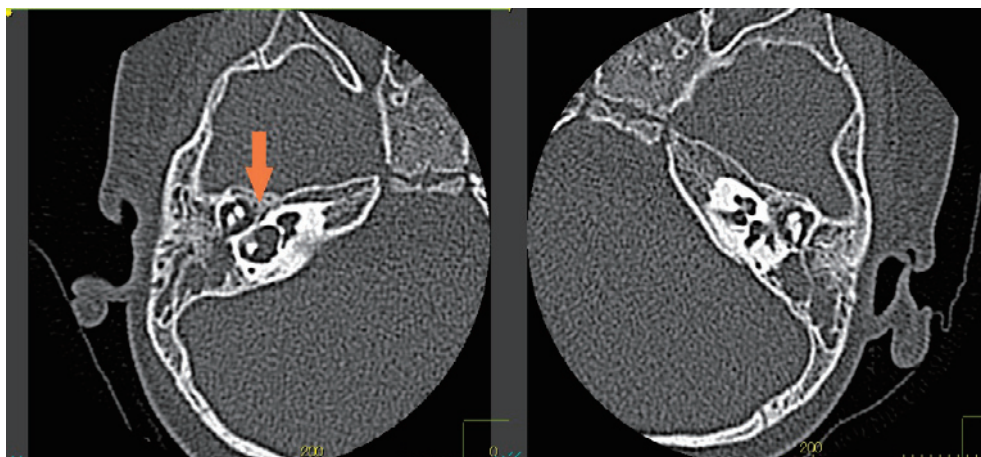


図1 反復性髄膜炎の臨床経過と治療内容

図2 細菌性髄膜炎（2回目発症時）の側頭骨 CT 所見
右蝸牛の低形成を認める

入院5日目にCRP値陰性化が確認されたが、肝機能障害の出現のためCTRからCTXへ変更した。血液・髄液培養より*S. pneumoniae*が同定され、PSSP (ABPC[S], CTX[S])であるためMEPMとVCMを終了した。菌種は精査の結果、血清型が24Fと同定された。その後、症状再燃なく経過し、経静脈的抗菌薬投与を入院14日目まで実施し、退院した。なお、3回目罹患後は聴力維持を狙い補聴器植え込みを併用した根治術であったが、4回目を発症したため内耳充填による再手術がなされ、その後2年間で推移するがさらなる髄膜炎の発症は認めていない。

考 察

内耳奇形は胎児期の発生異常とされ、Sennaroglu and Saatciの分類の一つにMondini奇形がある⁵。本症例は内耳奇形を出生時より有しており、2歳5カ月以後で短期間に4回の細菌性髄膜炎を繰り返した。反復性髄膜炎を起こすMondini奇形では多くにアブミ骨底板の欠損や形成不全、前庭周囲の形成異常を伴い、これによりクモ膜下腔と内耳腔および中耳腔に交通異常を形成して髄液耳漏が生じるとされている^{6,7}。また、奇形からの瘻孔の形成機序については、発生上の先天性な奇形だけでなく、内耳腔側からの圧

表1 2013年4月～2021年3月の期間に報告された侵襲性肺炎球菌感染症の菌種データ一覧（感染症発生動向調査委員会において川崎市健康安全研究所より提供された候補データに基づいて著者作成）. PCV13血清型の患者については網掛けで表記

血清型	年齢	性別	分離検体	血清型	年齢	性別	分離検体	血清型	年齢	性別	分離検体
1	11	女	血液由来菌株	19A	2	男	血液由来菌株	24F	11 カ月	男	血液由来菌株
11A/E	10 カ月	男	血液由来菌株	19A	11 カ月	男	血液由来菌株	24F	3	女	血液由来菌株
12F	3	女	血液由来菌株	19A	1	男	血液由来菌株	24F	10 カ月	女	血液由来菌株
12F	11 カ月	女	血液由来菌株	19A	1 歳 8 カ月	男	血液由来菌株	24F	10 カ月	女	血液由来菌株
12F	10 歳 9 カ月	男	血液由来菌株	19A	2 カ月	男	血液由来菌株	24F	9 カ月	男	血液由来菌株
12F	1 歳 4 カ月	男	血液由来菌株	20	13	女	髄液由来菌株	24F	10 カ月	女	血液由来菌株
12F	2	男	血液由来菌株	22F	3	女	血液由来菌株	24F	3	女	髄液由来菌株
12F	2	男	血液由来菌株	22F	7 カ月	女	血液由来菌株	33F	10 カ月	女	血液由来菌株
12F	1	女	血液由来菌株	22F	2	女	血液由来菌株	33F	3	男	血液由来菌株
12F	10 カ月	男	血液由来菌株	24B	1	男	血液由来菌株	33F	1	女	血液由来菌株
15A	2	男	血液由来菌株	24B	1	女	血液由来菌株	34	10	女	髄液由来菌株
15A	4	女	血液由来菌株	24B	11 カ月	女	血液由来菌株	35B	7	女	血液由来菌株
15A	10 カ月	男	血液由来菌株	24B	1	男	血液由来菌株	35B	4	男	髄液由来菌株
15B	2	女	血液由来菌株	24B	2	男	血液由来菌株	35F	10	女	髄液由来菌株
15C	2	男	血液由来菌株	24B	1	女	血液由来菌株	38	1	女	血液由来菌株
15C	1	男	血液由来菌株	24F	1 歳 10 カ月	男	血液由来菌株				
15C	4 カ月	男	血液由来菌株	24F	3	女	血液由来菌株				

亢進や炎症による後天的な侵食が考察されており⁸, 頭部打撲, くしゃみなどを契機に瘻孔形成し, 上気道炎等の感染症に際して中耳より逆行性に髄膜炎を発症しやすいと考えられている⁹. Mondini 奇形と髄膜炎の合併については, 60%が4歳以下での発症で, 90%で2回以上の髄膜炎罹患が認められたという報告がある¹⁰. 本症例では, 2歳5カ月までは髄膜炎の発症はなく, 初回髄膜炎発症時頃に Mondini 奇形による髄液耳漏が形成されたと推定される.

奇形を有する例では容易に反復する可能性があり, 確実な予防接種の実施が重要である¹¹とされている. 乳児期の細菌性髄膜炎ではインフルエンザ菌b型(Hib)と肺炎球菌が主な起炎菌とされてきた. Hib ワクチンは2013年から定期接種化された. また, 沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が2011年2月から公費助成が開始となり, 2013年4月からPCV13に切り替えられて定期接種化された. その後, ワクチン導入に伴い細菌性髄膜炎の発症率は減少した¹. 一方で, 近年, 肺炎球菌の血清型が多様になり, 侵襲性肺炎球菌感染症(Invasive pneumococcal disease: IPD)を起こす血清型が変化してきていることも指摘されている¹². 東京都感染症情報センターによると, 小児でのPCV13のワクチンカバー率(IPDにおけるPCV13血清型の割合)は2013年で50%だったが, 2019年は3.4%であり, ワクチン導入を機にこの10年でワクチン型から非ワクチン型への血清型置換が起こっていることが報告されている¹³. また検出頻度は

24F, 24B, 15A, 12F, 15Cの順であり, いずれも非PCV13血清型であることも示されている¹³. 神奈川県川崎市において, PCV13が定期接種化された2013年4月から2021年3月の期間で提出されたIPD(血液・髄液検体)の届出例(表1)を参照したところ, 非PCV13のIPDは49例中43例であり, 血清型置換が生じていた. また, 本症例の4回目の発症においても, PCV13を4回接種行っており, 起炎菌がPCV13に含まれない血清型の24Fであったことから血清型置換の現状と矛盾せず, 将来的にはワクチンの血清型改良が必要であると考えられた.

結 語

反復する細菌性髄膜炎では内耳奇形などの基礎疾患の有無を評価する必要がある. また, PCV13でカバーされない血清型による侵襲性肺炎球菌感染症の報告が散見され, 血清型置換を考慮した頻度の多い血清型に対応したワクチンへの改良が期待される.

謝辞: 本論文の作成にあたり, 川崎市健康安全研究所の微生物担当の皆様にご協力をいただきました. この場を借りて, 厚く御礼を申し上げます.

本症例の報告について, 保護者から書面による同意を得ています. また, 院内倫理委員会の規定に従い, 倫理委員会での審査を必要としませんでした.

利益相反に関する開示事項はありません.

文 献

1. 岡崎加奈, 宮入 烈: 小児疾患の診断治療基準 第5版. 小児内科増刊号 2018; 50: 728-729.
2. 塩島 健, 茂木洋一, 荒川浩一ほか: 反復性髄膜炎の原因となった内耳奇形の一例. 日本小児放射線学会雑誌 1998; 14: 120-124.
3. 神園敦司: 重篤な小児への初期対応—救急のピットフォールに陥らないために V. 日常診療における危急的症例 細菌性髄膜炎. 小児科診療 2010; 73: 981-988.
4. Kline MW: Review of recurrent bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1989; 630-634.
5. Sennaroglu L, Saatci I: A new classification for cochleovestibular malformations. Laryngoscope 2002; 112: 2230-2241.
6. Ormerod FC: The pathology of congenital deafness. J Laryngol Otol 1960; 74: 919-950.
7. 渡部 達, 関 圭吾, 高橋寛吉ほか: Mondini 内耳奇形を伴い反復性細菌性髄膜炎を起こした幼児例の経過. 小児科臨床 2014; 67: 1564-1569.
8. 小田桐恭子, 濱田昌史, 飯田正弘ほか: 成人後に発症した髄膜炎により発見された内耳奇形の2症例. Otol Jpn 2012; 22: 148-152.
9. 梶本まどか, 市山高志, 松藤博紀ほか: Mondini dysplasia による細菌性髄膜炎の1例. 脳と発達 2006; 38: 449-452.
10. Ohlms LA, Edwards MS, Mason EO, et al.: Recurrent meningitis and Mondini dysplasia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 116: 608-612.
11. 大吉由希美, 大森多恵, 三澤正弘ほか: 細菌性髄膜炎を発症した先天性内耳奇形の1例. 小児感染免疫 2017; 29: 153-159.
12. 石和田稔彦: Hib ワクチン, 肺炎球菌結合型ワクチンの普及とその効果. 日小医会報 2015; 49: 11-16.
13. 東京都健康安全研究センター: 東京都微生物検査情報. 2020; 41: 1-7.

(受付: 2022 年 4 月 28 日)

(受理: 2022 年 5 月 17 日)

日本医科大学医学会雑誌は, 本論文に対して, クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した. ライセンス採用後も, すべての論文の著作権については, 日本医科大学医学会が保持するものとする. ライセンスが付与された論文については, 非営利目的の場合, 元の論文のクレジットを表示することを条件に, すべての者が, ダウンロード, 二次使用, 複製, 再印刷, 頒布を行うことができる.

— 話 題 —

遺伝子治療の最前線

— AAV ベクター遺伝子治療の躍進と課題 —

日本医科大学 学生化学・分子生物学 (分子遺伝学)

宮川世志幸

人体を遺伝子で治療するという概念は半世紀前から提唱され¹, 人類の長年の夢であった。この概念が治療技術として世に出るには紆余曲折があったが, 近年ついに実用段階を迎えた。現在, 世界中の製薬企業が様々な疾患に対する遺伝子治療薬を競って開発しており, パイプライン上には無数の品目が並んでいる。遺伝子治療は, 既存の低分子化合物や抗体医薬とは異なり, 疾患の原因となる遺伝子変異やタンパク質を直接修復・供給できるため, これまで治療が困難であった疾患についても根本的に治療することが可能である。治療遺伝子の送達用担体として広く用いられているウイルスベクターは, 元となるウイルスの組織指向性をそのまま維持している。そのため, 疾患部位を標的化した治療が実現できる。また遺伝子治療の場合, 治療物質そのものではなく治療物質の遺伝子発現系を導入するため, 疾患部位への継続的な治療物質の提供が可能となる。従って, 既存の医薬品では達成できない副作用の少なく半永続的な治療効果が期待できる。

特に, 近年開発が進むアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターは, これまで遺伝子治療が抱えていた課題を解決する優れた特性を兼ね備えており, 本分野におけるゲームチェンジャーになりうる存在と言える。遺伝子治療研究が開始された当初に用いられていたウイルスベクターの多くは免疫原性・細胞毒性が高く, 臨床試験において有害事象を引き起こした。一方, AAV は人体に対して病原性を示さず細胞毒性も極めて低い²。また AAV は, レトロウイルスなどと異なり, 染色体に組み込まれることは稀であるため, 挿入変異による細胞のがん化のリスクは少ない³。さらに AAV には様々な血清型 (セロタイプ) が存在し, それぞれ特徴的な組織指向性を持っている。従って, 目的に応じて血清型を使い分けることで多様な組織を標的とした治療物質送達が成就できる。実際, 本プラットフォームを用いた遺伝子治療の高い有効性は数多く実証されている。例えば, 2019 年に承認された脊髄性筋萎縮症 (SMA) 遺伝子治療薬 Zolgensma は, 平均余命が 2 歳未満である SMA 患者の救命に成功し, 運動機能を著しく改善して通常の生活が可能になるまでに回復することが報告されている⁴。またレーバー先天性黒内障治療薬である Luxturna も AAV 遺伝子治療として承認を受けており, 臨床試験から高い安全性と有意な網膜機能の改善が示されている⁵。現在, 血友病 A 治療薬 Roctavian やレーベル遺伝性視神経症治療薬 Lumevoq など画期的な AAV 遺伝子治療薬が複

数承認申請中であり, 臨床試験中のものも 200 件以上控えている。今後, AAV 遺伝子治療が有力な治療モダリティとして定着し, 既存モダリティの医薬品からのパラダイムシフトが急速に進むのは間違いない。

治療モダリティとして遺伝子治療の実用化が本格的に進むにつれて, 新たな課題も表面化してきている。そのひとつは, ウイルスベクターの大量生産・精製である。近年ウイルスベクターの機能性・安全性は, 飛躍的に向上した反面, 遺伝子治療薬を安定的に供給するための製造技術開発は立ち遅れている。現状の AAV ベクターを用いた遺伝子治療では, 十分な治療効果を得るためにベクターの大量投与を要する。よって, この需要を満たすベクター大量製造技術の確立が急務である。また, 安全かつ効果的な遺伝子治療を実装する上で, ベクターの品質管理は極めて重要である。一般的に, ウイルスベクターは培養細胞に対してベクター構成因子を遺伝子導入することで作製されている。製造工程に生じる培養細胞由来成分やベクター構成因子を搭載するプラスミド等是不純物となる。加えて, ベクター製造過程では, 治療遺伝子がウイルスの外殻であるカプシドにうまくパッケージされない不良品も同時に生み出される。このような製造工程由来不純物がベクター精製品に混入すれば, 免疫応答や細胞毒性の原因となる。従って, 不純物を効率よく分離する, あるいは高感度で検出・分析する技術開発が必要不可欠である。現在, 世界各国でベクター製造技術開発が活発化しており, 我が国においても, 政府が主導で基盤技術開発を推進している。筆者らも本課題解決に着手し, 新規技術開発を進めている^{6,7}。

もうひとつ大きな課題として浮上してきたのが, 安全性に関するリスクである。瞬く間に世界を席巻した AAV 遺伝子治療であるが, 近年霊長類を用いた研究や臨床試験の症例が蓄積されるにつれ, 肝毒性, 血栓性微小血管症 (TMA), 神経毒性などの有害事象が顕在化してきている⁸。現時点では, ベクターの大量投与が有害事象発生のリスクを上昇させる一因と指摘されているが, 詳細なメカニズムは未だ不明である。早急な発症メカニズムの全容解明とともに, AAV ベクター投与量低減化技術や AAV とは全く異なる新規ベクターシステムの開発も待たれる。

遺伝子治療は, 治療遺伝子と送達用担体の組み合わせで様々な疾患に対応可能であり, 無限の可能性を秘めている。今後, 更なる技術開発が進み, 既存法では治療が困難な多くの患者に希望の光をもたらすことを期待している。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Friedmann T, Roblin R: Gene therapy for human genetic disease? Science 1972; 175: 949-955.
2. Mueller C, Flotte TR: Clinical gene therapy using recombinant adeno-associated virus vectors. Gene Ther 2008; 15: 858-863.

3. Smith RH: Adeno-associated virus integration: virus versus vector. *Gene Ther* 2008; 15: 817–822.
4. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al.: Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1713–1722.
5. Maguire AM, Russell S, Chung DC, et al.: Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. *Ophthalmology* 2021; 128: 1460–1468.
6. Kuroda S, Miyagawa Y, Sato Y, et al.: Protocol Optimization for the Production of the Non-Cytotoxic JDeltaNI5 HSV Vector Deficient in Expression of Immediately Early Genes. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020; 17: 612–621.
7. Tomono T, Hirai Y, Okada H, et al.: Highly Efficient Ultracentrifugation-free Chromatographic Purification of Recombinant AAV Serotype 9. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2018; 11: 180–190.
8. Mullard A: Gene therapy community grapples with toxicity issues, as pipeline matures. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20: 804–805.

(受付：2022年3月18日)

(受理：2022年3月28日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として簡潔にまとめたものです。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 88, No. 1 (2021 年 2 月発行) 掲載

Association of Pedicle Sign Type with Clinical and Radiological Features in Patients with Symptomatic Spinal Metastases

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 25–31)

椎弓根サインの種類と臨床的および画像的特徴

北川泰之 金 竜 角田 隆 高井信朗
日本医科大学付属病院整形外科

目的：わが国においてがん患者数は高齢人口の増加とともに急速に増加している。椎弓根は単純 X 線検査で脊椎転移による変化が認められやすい部位であり、椎弓根サインは脊椎転移の有用な指標である。しかし、椎弓根サインの形態学的特徴を調べた詳細な研究はきわめて少ない。椎弓根サインの形態学的特徴および臨床的特徴を後方視的に検討した。

方法：2011 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までに当科を受診した症候性脊椎転移を有する患者 186 人を対象とした。椎弓根サインは、単純 X 線前後像で消失または不明瞭化した椎弓根像と定義した。椎弓根および脊椎の他の構造について評価した。また、画像的特徴および臨床的特徴について椎弓根サインの型間で比較検討した。

結果：椎弓根サインは、椎弓根が完全に消失した完全型 (26 人)、部分的に消失した部分型 (40 人)、椎体の造骨性変化の背景によって不明瞭化した造骨型 (28 人) に分類された。単純 X 線検査において椎弓根以外の骨皮質の消失は完全型および部分型の患者のほぼ半数に認められ、完全型はその他の型に比べ有意に骨転移後生存期間が長かった。

結論：椎弓根サインにはさまざまな形態があり、脊椎転移を適切に診断し対応するためには椎弓根サインをより深く理解することが重要である。

Defining the Position of the Right Wall of the Esophageal Hiatus to Identify the Circumferential Distribution of Small Lesions of the Lower Esophagus

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 32–38)

下部食道小病変の周在性を決める方法について

星原芳雄¹ 山田章喜¹ 星野慎太郎¹ 星川吉正¹
川見典之¹ 相田順子² 田久保海譽² 岩切勝彦¹

¹日本医科大学消化器内科学

²東京都健康長寿医療センター研究所、老年病理学研究チーム高齢者がん

背景：逆流性食道炎 (Los Angeles 分類) の grade A や B の下部食道における周在部位の研究では右側壁から前壁に多いという報告と、右側壁から後壁に多いという報告の 2 つが存在する。これらの粘膜傷害の部位は内視鏡画面の上縁方向を 12 時とする時刻で表示されるが、判定法が不確実なためにこのような差異が生じたと考えられる。

目的：われわれは内視鏡にて食道裂孔の後壁の位置を決める新しい判定法を開発し、その臨床的有用性を prospective に検討した。

対象と方法：対象は連続して内視鏡を行った 87 症例。下部食道を観察後、内視鏡を胃内に挿入してすぐに大彎のひだが内視鏡モニター画面上で水平となるように固定し、スコープを徐々に抜去して下部食道病変を記録 (見下ろし像)。この画面での 3 時方向を R-line とする。次にスコープを胃内で反転して胃角の中心を確認し、小彎の中心にそって引き上げてきた時の噴門から下部食道の線分を LC-line とする。LC-line は胃の小弯中央線を表している。この反転像と見下ろし像の squamocolumnar junction (SCJ) 付近の内視鏡所見の特徴を比較し、見下ろし像での食道裂孔における LC-line の位置を決定した。R-line は LC-line と一致しているかを検証するために両者の角度の開きを計測した (R-LC の角度で表示)。

結果と考察：食道裂孔ヘルニアが大きい 7 例と SCJ の強い狭窄 3 例を除いた 77 例で検討。男女比 47 : 30。年齢は 26~86 歳 (平均 64.8 歳)。R-LC の角度は -38° から $+35^{\circ}$ に分布。その平均値は $-0.3^{\circ} \pm 15.9^{\circ}$ (SD) であり、平均値の 95% 信頼区間は $[-4.0^{\circ}, 3.3^{\circ}]$ であった。時刻表示で 2 時と表される病変は 1 : 30 から 2 : 30 の範囲にあり、従って、この表示法では ± 30 分 ($\pm 15^{\circ}$) の誤差を含んでいる。R-LC 角度分布の平均値の 95% 信頼区間 $[-4.0^{\circ}, 3.3^{\circ}]$ は

$[-15^\circ, +15^\circ]$ 内にあるので, equivalence test により, この周在表示法では R-line と LC-line (胃の小弯中央線) は一致していると考えてよい.

結論: われわれの開発した判定法を使用することで, 下部食道小病変の周在部位を臨牀的に妥当な精度をもって時刻表示が可能となった.

Growth Hormone Treatment at Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 39–44)

日本医科大学千葉北総病院における低身長の小児への成長ホルモン治療成績

倉持絵里¹ 前 和也¹ 大友祐果¹ 鎌田玲菜¹
田島華子² 浅野 健³

¹日本医科大学 (臨床配属学生)

²日本医科大学付属病院小児科

³日本医科大学千葉北総病院小児科

背景および目的: 2002 年から日本医科大学千葉北総病院小児科において小児の低身長に関して教育活動を積極的に提供してきた. 今回, 低身長の子供たちに対して行った組換え成長ホルモン製剤による治療の成績, 治療開始が思春期発蕾後であった子供たちの成長の結果を分析した.

方法: 組換え成長ホルモンで治療された 0~17 歳の子供のうち 2000 年から 2016 年までの期間中, 治療開始後少なくとも 2 年間追跡できた子供たちのデータを分析した.

結果: 低身長の子供のうち組換え成長ホルモン製剤にて治療を行った子供たちの原因疾患は, 成長ホルモン欠乏症 85 人, ターナー症候群 5 人, SGA (small for gestational age) 9 人, ヌーナン症候群 1 人であった. 思春期発蕾前に成長ホルモン治療を開始した成長ホルモン欠乏症の子供たちの身長の伸びは従来からの報告通り 2 年目まで顕著であったが, 成長ホルモン製剤による身長への効果は 3 年後に減少した. 思春期発蕾後に成長ホルモン治療を開始した成長ホルモン欠乏症の子供たちの治療効果は治療開始後, 思春期発蕾前から治療を開始した子供たちと同様な効果を示し, その効果は 4~5 年間続いた.

結論: 成長ホルモン欠乏症の子供たちへの成長ホルモンの効果は開始時期が思春期発蕾の前であっても後であっても同様であった.

Presence of Promyelocytes in Peripheral Blood as a Novel Predictor of Optimal Timing for Single-Step Peripheral Blood Stem Cell Collection

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 45–53)

末梢血幹細胞採取を単回でおこなう為の最適な時期予測における前骨髓球発現の有用性の検討

丸毛淳史 山口博樹 平川経晃 稲井一貴
尾内大志 大森郁子 山中 聡 藤原裕介
阪口正洋 脇田知志 岡本宗雄 由井俊輔
猪口孝一

日本医科大学付属病院血液内科

背景: 末梢血幹細胞採取は患者への負担の観点からも単回で採取する事が理想であり, 実臨床において最適なタイミングの為の簡便な予測因子が望まれている.

方法: 今回 2006 年から 2016 年までに日本医科大学付属病院で末梢血幹細胞採取をおこなった 72 症例を後方視的に解析した. 初日に採取した CD34 陽性細胞の中央値は $3.9 \times 10^6/\text{kg}$ ($0.3 \sim 47.4 \times 10^6/\text{kg}$) であり, 初日に $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 以上採取できなかった 25 例 (34.7%) を Failure group と定義し, 採取できた 47 例 (65.3%) を Success group と定義した. それぞれの患者の臨床的特徴を解析した.

結果: Success group は Failure group と比較して末梢血幹細胞採取日に末梢血白血球分画に前骨髓球が認められた症例が有意に多かった (Success group 34 人 72.3% 対 Failure group 11 人 44.0%, $P=0.008$). 62 例が自己末梢血幹細胞移植を行い, 幹細胞の中央値は $5.6 \times 10^6 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ($1.60 \sim 47.4 \times 10^6 \text{ cells}/\mu\text{L}$) であった. 移植症例において, Success group と Failure group に分けて好中球, 血小板, 赤血球生着までの日数を比較したが有意な違いは認めなかった.

結論: 単回で末梢血幹細胞採取をおこなう為の最適な時期の予測に末梢血前骨髓球の発現が有用な予測因子である可能性がある.

Identification of Novel C-Terminally Truncated Estrogen Receptor β Variant Transcripts and Their Distribution in Humans

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 54-62)

新規ヒト C 末端欠損型エストロゲン受容体 β 変異体の同定と発現解析

石井寛高 服部裕次郎 小澤一史

日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学分野

背景: エストロゲン受容体 β (estrogen receptor β , ER β) に代表される核内受容体遺伝子には選択的な中間・終末エクソンが含まれており, それらの選択的な使用により, 独自の構造や機能を持つ ER β 変異体 mRNA やタンパク質が生じる. しかし, ヒト ER β 遺伝子のイントロン領域および 3'-領域のゲノム構造や選択的エクソンを用いた新規 ER β 変異体の存在は, この 20 年間再解析されていない. そのため, 本研究ではヒト ER β 遺伝子構造の再解析と新規の選択的エクソンおよびスプライス変異体の同定を試みた.

方法: 3'-RACE 法と RT-PCR クローニング法を用いてヒト精巣から ER β mRNA 変異体の単離を行った. 同定した cDNA 配列をヒトゲノム配列上にマッピングし, RT-PCR 法を用いてそれら変異体の発現パターンを解析した.

結果: 精巣から新規の塩基配列を持つ多数の ER β mRNA 変異体を同定し, ヒト ER β 遺伝子において複数の選択的スプライス部位, コーディングエクソンの 3'-側への伸長および新規終末エクソンを見出した. 新規に同定されたこれら変異体は C 末端欠損型 ER β 変異体をコードしており, ER β 6, ER β 7, ER β Ex. 4_L および ER β Ex. 6_L と名付けた. さらに, ER β 2/ β _{ex}, ER β 4, ER β 6 および ER β 7 の exon 7 欠損型変異体も同定した. また, 発現解析によってこれら変異体がヒト末梢臓器および脳で特徴的な発現パターンを示すことを同定した.

結論: 本研究により, ヒト ER β 遺伝子の複雑なゲノム構造とスプライシング様式が明らかとなり, それらがヒト ER β mRNA およびタンパク質の多様性に寄与することが判明した.

Rhomboid Flap Reconstruction after Mastectomy for Locally Advanced Breast Cancer

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 63-70)

局所進行乳癌に対する乳房切除後の菱形皮弁による再建

久保和之^{1,2} 武井寛幸² 濱畑淳盛³

¹埼玉県立がんセンター乳腺外科

²日本医科大学付属病院乳腺外科

³埼玉県立がんセンター形成外科

背景・目的: 局所進行乳癌に対する乳房切除術では, 腫瘍の皮膚への浸潤により乳房皮膚の合併切除を要し, 何らかの再建術を必要とすることがある. この研究では, そのような場合の再建における局所皮弁の一種である菱形皮弁の有用性の評価を目的とし, 後ろ向きの検討を行った.

方法: 局所進行乳癌 (腫瘍の皮膚への浸潤を認め, 遠隔転移のない症例) に対し, 乳房切除術を施行した 68 症例を対象とした. 症例のうち, 皮膚欠損に対し菱形皮弁での再建を行った 14 例を皮弁群, 再建を行わず直接縫合した 54 症例を縫合群とし, 手術関連因子, 術後合併症, 術後 QOL 等を比較検討した.

結果: 皮弁群の皮膚欠損面積は縫合群と比較し有意に大きかった. また, 手術時間は皮弁群で有意に長かったものの, その差は約 25 分であった. 術後合併症および術後 QOL に関連する因子は差がなかった.

考察・結論: 菱形皮弁は, 乳腺の存在する領域を大きく超えない範囲の皮膚欠損であれば被覆可能と考えている.

本法は一次縫合が困難な皮膚欠損に対して有用な再建法であると考えられた.

—集会記事—

第 32 回学校法人日本医科大学
外国人留学者研究会抄録

日 時：2022 年 2 月 26 日（土）午後 1 時 00 分～午後 4 時 00 分

会 場：Webex

Inflammatory Caspase-4 Actives S1P to Promote SREBP-1 Maturation in MacrophageYinglan Cheng¹, Sumio Hayakawa¹, Yumiko Oishi¹¹日本医科大学代謝・栄養学

Obesity, hyperlipidemia, insulin resistance and hypertension are included as Metabolic syndrome (MetS), which are risk factors for cardiovascular (CV) diseases. Macrophages play important roles in MetS as modulators in metabolic reactions and processes, such as lipid homeostasis and pro- or anti-inflammatory response. The precise molecular pathways in macrophages keep being revealed recently. Here we study the wild type (WT) and caspase-4 knockout (*Casp4*^{-/-}) mice by bone marrow derived macrophages (BMDMs). *In vitro*, we found that in WT BMDMs, the expression of inflammatory caspase-4 was increased in mRNA and protein level, actively contributing to the maturation of sterol regulatory element binding protein (SREBP)-1 as early as 6 hours after lipopolysaccharide (LPS) stimulation, compared with the expression in *Casp4*^{-/-} BMDMs. The downstream target of caspase-4 was site-1 protease (S1P), which cleaved SREBP-1 from precursor to active form for transcription of SREBP target genes in nuclear of BMDMs. Moreover, overexpressing the protein of caspase-4 and S1P in HEK293 cells also confirms that caspase-4 directly binds to S1P and subsequently catalytic S1P into a secreted form. This study showed a molecular crosstalk between inflammatory caspases-4 and S1P, would like to provide a new insight for the target treatment and prevention in MetS and CV diseases.

Inhibition of Antibody-Mediated Rejection by Disulfiram on Cardiac Allografts Rejection in a Murine Transplant ModelWeiLi Chen^{1,2}, Etsuko Toda¹, Saeko Hatanaka¹, Yuri Nawashiro¹, Hana Shimizu¹, Yoko Endo¹, Mika Terasaki¹, Shinobu Kunugi¹, Yasuhiro Terasaki¹, Akira Shimizu¹¹日本医科大学解析人体病理²厦門大学中山医院・中国

Although advances in immunosuppressive drugs, the risk of infectious diseases and uncontrolled rejection

remain a serious problem in transplantation therapy. Macrophages are involved in both T-cell-mediated rejection and antibody-mediated rejection. Disulfiram (DSF), an anti-alcoholism drug, can inhibit macrophage migration by inhibiting FROUNT which binds to chemokine receptors CCR2 and CCR5 and promote chemotaxis. In this study, we tested whether the DSF can block the transplantation rejection, especially antibody-mediated rejection in the murine heart transplantation model.

Recipient C57BL/6 mice received heart transplantation from donor BALB/c mice. DSF feeding on recipient mice did not significantly affect the graft survivals with a large amount of CD8 T cell infiltrates, indicating that DFS could not inhibit severe T cell-mediated rejection. In the absence of CD8⁺ cells by injection of monoclonal antibody, DSF-treatment significantly prolonged the graft survival (>32 days, **P = 0.001) compared with no-DFS treatment control animals. Macrophage population changed and regulatory T cells were increased in the graft of DSF group. Furthermore, antibody deposition in the graft and donor-specific antibody level markedly decreased in DSF-treated mice.

These results indicated that DFS could inhibit directly antibody-mediated rejection, and the potential use of DSF to modulate immune responses in the transplantation rejection.

The George Washington University Clinical Elective ProgramAyaka Igarashi¹¹日本医科大学第 6 学年

I am writing to share my participation experience so far in the George Washington University (GWU) online clinical elective program. Presently, I have taken two courses; the implicit bias and electrocardiography course.

In the implicit bias course, we learned about the meaning of implicit bias in clinical situations, such as how our biases affect our perceptions of a patient's behavior and how these perceptions influence the patient's reaction to treatments. The topic itself is interesting. I was fascinated by the sophisticated method undertaken by researchers to uncover people's biases, which they

themselves do not even know they had.

Alternatively, in the electrocardiography course, we learned about characteristic electric cardio gram images of various heart diseases, after which we took a final exam at the end.

I think it was unfortunate for the inability to visit the GWU hospital; however, I learned a lot from these courses.

The Difference between Mounting in CC/Mount, Prolong Diamond Antifade Mountant and Entellan New for ViewRNA ISH

Junxiao Wang¹, Syunya Noguchi¹, Takami Takizawa¹, Shan-shun Luo², Toshihiro Takizawa¹

¹日本医科大学分子解剖学

²ハルビン医科大学附属第一医院・中国

[Objective] Choosing the ideal mounting medium for viewRNA ISH will improve the view under the microscope for long-term storage. In this study, we compared the difference between mounting media under the microscope over a period.

[Methods] After viewRNA ISH was performed to the mouse placenta, sections were counterstained with 4', 6-diamidino-2-phenylindole dihydrochloride (DAPI) and mounted in CC/Mount medium, ProLong Diamond Antifade Mountant or Entellan new. Furthermore, bright-field, Fast Red and DAPI fluorescence images of the sections were captured under a microscope over 1 day to 31 days after.

[Results] For DAPI fluorescence images, the background in CC/Mount medium increased since the next day after mounting, while the background kept stable in ProLong Diamond Antifade Mountant or Entellan new at least 27 days. For Fast Red images, both bright-field and fluorescence fade in Entellan new since the next after mounting. On the other hand, the Fast Red staining kept stable in ProLong Diamond Antifade Mountant at least 31 days. Some air bubbles appeared in ProLong Diamond Antifade Mountant may disappear in 14 days.

[Conclusion] ProLong Diamond Antifade Mountant is the ideal mounting medium for viewRNA ISH. It can keep the section clearly visible under the microscope for a long-term.

The Potentials of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) in Studying the Keloid Scarring Pathogenesis

Guangpeng Xia¹, Teruyuki Dohi¹, Mohamed Abdelhakim¹, Rei Ogawa¹

¹日本医科大学形成再建再生医学

Keloid scarring is a disfiguring fibroproliferative disorder that can significantly impair the quality of life in

affected individuals. The mechanisms that initiate keloid scarring are gradually being elucidated but mostly still unclear partially due to the lack of the adequate model.

In severe cases, genetic factor is thought to be the main contributor, however, studies haven't been able to confirm a specific gene dysfunction yet. Histopathologic studies of developed keloid lesions revealed accumulation of extracellular matrix (ECM) of connective tissue especially in perivascular site, so called hyalinized keloidal collagen, which is particularly collagen produced by cell dysfunction such as perivascular cells 'pericytes', resident fibroblast and endothelial cells, yet the underlying mechanism remains lacking in literature. Pericytes can not be isolated directly from the keloid tissue, however recently the possibility to isolate pericytes induced from iPSCs has been reported. Thus, to further understand keloidogenesis, we aimed to use iPSCs from keloid patients to clarify the cell character and dysfunction of perivascular cells in keloid patients compared with that in normal patient.

Generation of iPSCs from keloid patients and studying the characterization of disease-specific iPSCs could allow us to lay the foundation for clarifying the keloid pathogenesis and developing disease model *in vitro* using abnormal scar skin model and, facilitate further disease research and therapeutic strategies.

The Clinical and Genetic Features of Japanese de novo AML with IDH1/2 and SRSF2 Mutations

Jiadan Sheng^{1,3}, Yasunobu Nagata¹, Masahiro Sakaguchi¹, Mika Iwakiri², Satoshi Wakita¹, Hiroki Yamaguchi¹

¹日本医科大学血液内科

²日本医科大学第3学年

³重慶医科大学第一臨床学院・中国

Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive cancer characterized by infiltration of the clonally expanded cells. The enormous molecular heterogeneity has become increasingly apparent. Recently, novel treatment options including Azacitidine added to venetoclax were approved. For clarifying how they promise efficacy in AML patients with different molecular backgrounds, we focused on *IDH1/2* and *SRSF2* mutations. They were frequently co-mutated and suggested an association with a better response. In our AML cohort, 992 patients (2010-2020) were enrolled. *IDH1/2* and *SRSF2* mutations were identified 12% (54/992, 64/992) and 3% (33/992), respectively. Interestingly, *SRSF2* mutation often coexists with *IDH2* mutation, especially the R140 subtype, than *IDH1* mutation. For instance, *SRSF2* were mutated 6% (3/54) in patients with *IDH1* mutations vs. 14% (9/64) in those with *IDH2*

mutations. These two mutations frequently appeared in the intermediate-risk group classified by 2017 ELN. However, there are no significant impacts on overall survival. In terms of functional analysis, mutant IDH made D-2-hydroxyglutarate which contributed to the pathogenesis of AML. Whereas mutant SRSF2 alters the recognition of exons containing specific Exonic Splice Enhancer (ESE). Future, we will analyze patients' cells to discover novel molecules which enable us to predict responses for a particular therapy.

A Dive into Precision Medicine

Kai Miyazaki¹, Nobuyuki Tanaka²

¹日本医科大学第6学年

²日本医科大学先端医学研究所遺伝子制御学

“What if matching a cancer cure to our genetic code was just as easy, just as standard? What if figuring out the right dose of medicine was as simple as taking our temperature?” The thought-provoking speech by

President Obama was enough to inspire a young man in the far east to pursue a career as a doctor. My scheduled clinical practice at George Washington University was canceled due to the COVID19 pandemic, prompting me to take the precision medicine (PM) course online, which had long interested me. The online course, which included 12 lectures and a final presentation, emphasized molecular profiling and clinical analytics for nonmalignant and malignant diseases. My research experience at Nippon Medical School provided me with the foundational knowledge to understand the cutting-edge concepts with ease. Routine clinical adoption of PM is still a long way off, but understanding its potential and limitations will be the first step. I believe sharing this experience will provide others a perspective of PM and eventually benefit future medicine.

(外国人留学者研究会抄録監修：
学校法人日本医科大学国際交流センター)

— 会 報 —

定例（1月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 令和4年1月28日（金）
午後4時～午後4時45分
開催方法 Web開催（Webex）
出席者 弦間会長
森田、安武 各副会長
近藤、木村、小川、石井、杉谷、杉原、吉田
各理事
田中、岡 各監事
厚川、佐々木、土肥、松田、中江、山口
各会務幹事
秋元、宮川、藤崎、桑名、永山、足立、松谷、
廣瀬、長田、岡島、安藤、中嶋 各施設幹事
委任出席者 岩切、清家、横堀 各理事
鈴木会務幹事
中村、松本 各施設幹事
陪席者 丹羽税理士（丹羽会計事務所）
事務局 枝、小久保、下原、鎗屋

議事に先立ち、議事録署名人として、厚川庶務担当会務幹事および松田編集担当会務幹事の指名並びに陪席者について諮られ、承認された。

I. 確認事項

1. 定例（10月）医学会役員会議事録の確認
弦間会長から、標記役員会議事録（令和3年10月15日開催）について内容の説明があり、承認された。
2. 医学会理事会（持回り審議）記録の確認
弦間会長から、優秀論文賞に関する標記持回り理事会記録（審議日令和3年12月22日）について説明があり、承認された。
3. 医学会役員会（持回り審議）記録の確認
弦間会長から、定年退職教授記念講演会における祝賀会に関する標記持回り役員会記録（審議日令和4年1月7日）について説明があり、承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（木村庶務担当理事）

(1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	賛助会員	合計
令和4年 1月24日現在	1,807 名	140 名	75 名	8 名	3 社	2,033 名
令和3年 1月20日現在	1,772 名	153 名	77 名	3 名	4 社	2,009 名

(2) 令和3年度における会費滞納者について

令和4年1月24日現在の会費滞納者は381名（前年度同時期372名）である。

- (3) 令和3年度第3回の会費請求を2月下旬頃に実施予定である。なお、年度末までに3年分滞納したままの会員については、次回の役員会にて報告予定である。

(4) 令和3年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会について

医学会役員会（持回り審議、令和3年12月28日～令和4年1月7日実施）の報告のとおり、新型コロナウイルス感染拡大防止対策のため、講演終了後に祝賀行事（祝辞、記念品贈呈および謝辞、花束贈呈）のみ実施することとした。

2. 学術関連報告（小川学術担当理事）

- (1) 令和3年度定年退職教授記念講演会冊子について
標記について、対象教授5名（岡教授、明樂教授、弦間大学院教授、杉原大学院教授、田中大学院教授）の当日配布用の冊子（略歴、講演要旨、業績等掲載）を現在、作成中である。なお、小澤大学院教授は、講演を辞退することである。

3. 会計関連報告（杉原会計担当理事）

(1) 令和3年度会費について

令和4年1月24日現在の会費納入額は8,042,220円・1,565名（前年令和3年1月20日現在の会費納入額は7,716,000円・1,558名）である。

4. 編集関連報告（吉田編集担当理事）

(1) 令和3年度優秀論文賞授賞者について

医学会理事会（持回り審議、令和3年12月15日～12月22日実施）の報告の通り、令和3年11月29日（月）に実施の優秀論文賞選考委員会（Web）による厳正かつ慎重な選考の後、医学会理事会を経て授賞が決定した。

(2) JNMSの2021年インパクトファクターについて

2021年（2022年6月公開予定）のインパクトファクター（IF）について、1月19日時点の医学会事務局による試算は、1.009（＝被引用数115/掲載数114）（前年同時期：0.772）である。

なお、翌2022年のIFは、掲載論文数の合計が140（＝2020年掲載：56篇＋2021年掲載：84篇）と増加するため、IFを維持・向上させるためには、さらに多く引用されることが必要となる。役員の先生方にもさらなる協力要請があった。

(3) JNMSへのReview執筆依頼状況について

被引用数を増やす方策の一環として、引き続きJNMSのReview執筆依頼をしている。1月28日までに38名に依頼し、うち6名が掲載済、12名がアクセプト済、2名が投稿受付済で査読中である。

(4) 電子ジャーナルカラー料金について

電子ジャーナルのみをカラー（冊子はモノクロ）とする場合も追加料金はかからないこととなった。投稿規程に「電子ジャーナル：カラー/冊子：モノクロ」というメニューをJNMS第89巻第1号（2022年2月号）、日医大医会誌第18巻第1号（令和4年2月号）から提示する予定である。

(5) 依頼原稿における外部執筆者に対する謝礼について

和文誌の特集企画やJNMSの綜説の執筆依頼をした外部執筆者に対して、謝礼金を支払うこととした。なお従来、謝礼を支払っていた「関連施設だより」については、各関連施設にとって広告の機会でもあるので、今後は支払わないこととした。

(6) JNMS掲載論文の本学所属の著者による引用数

標記の2019年・2020年掲載論文の2021年における引用数（2022年1月19日時点）は、合計16件（消化器外科学6件、救急医学および消化器内科学が各2件、精神・行動医学、整形外科、腎臓内科学、小児科学、皮膚科学、眼科学が

各1件)、全体被引用数115件の内14%である。
引き続き、論文を執筆する際には、JNMSからの引用を周知するよう協力要請があった。

(7) 編集状況について(令和4年1月28日時点)

JNMSは第88巻第1号(2021年2月発行)から第90巻6号(2023年12月発行予定)まで、日医大医会誌は第17巻第1号(令和3年2月発行)から第18巻第2号(令和4年4月発行予定)までの発行状況および編集状況について報告した。

(8) 機関誌への広告掲載について

標記の広告掲載について、令和4年1月28日時点での日医大医会誌第17巻第2号(令和3年4月発行)から第19巻第1号(令和5年2月発行予定)までの掲載状況を報告した。

なお、広告掲載料について、セット料金(割引)を新設することが報告され、広告企業候補について、推薦の協力要請をした。

員による業務報告や審議)と同じ名称で混同しやすいため、名称の変更を検討することとしたとの説明があり「日本医科大学医学会総会・学術集会」とすることが提案された。

審議の結果、提案通り承認された。

IV. その他

1. 弦間会長から、令和2年度・3年度の役員会は今回で最終回であることが報告され、感謝の意が述べられた。

また、特に本年度末にて定年退職される杉原会計担当理事、田中監事、岡監事においては、長年にわたり医学会に貢献されたことに、改めて感謝の言葉が述べられた。引き続き、杉原理事、田中監事、岡監事から挨拶があった。

2. 次回医学会役員会は、理事選挙後の令和4年4月15日(金)に開催予定とした。

以上

III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて

木村庶務担当理事から、標記について令和4年1月20日(木)までの退会届提出者合計31名について説明があり、審議の結果、退会が承認された。

2. 令和4年度・5年度医学会理事選挙について

近藤庶務担当理事から、本年3月に実施の理事選挙について現況報告とスケジュール案の説明があり、会務幹事と施設幹事には開票作業等への協力依頼があった。審議の結果、提案どおり承認された。

3. 令和3年度定年退職教授記念講演会について

近藤庶務担当理事から、令和4年3月5日(土)に東京ガーデンパレスにて開催予定の標記講演会について、各教授の演題および座長が決まったことによる次第案が諮られ、審議の結果、提案どおり承認された。

4. 令和4年度医学会公開「シンポジウム」について

小川学術担当理事から、標記シンポジウムの「主題」について諮られた。前回の役員会にて弦間会長から「特定の臓器等を対象としたテーマよりも、ユニバーサルで横につながるのあるテーマ」との要望を踏まえて、学術担当理事にて検討した「主題」候補2件の提案があった。審議の結果、主題を「低侵襲治療」として各科のロボット手術、内視鏡治療、ゲノム診断による薬物療法などの低侵襲治療に関する演題を集めて「シンポジウム」を企画することが承認された。

5. 令和4年度第90回医学会総会「特別講演」について

小川学術担当理事から、標記医学会総会の「特別講演」について、前回の役員会では、例年にならって連携協定校である早稲田大学の先生を検討していたが、第90回という節目の年であることを鑑み、学長から著名人の講演を計画したいとの要望があったとの説明があった。

候補者4名が提案され、役員に諮った結果、票数の多い順に依頼することとし、各候補者と縁のある理事に連絡を依頼した。

6. 日本医科大学医学会総会の名称変更について

小川学術担当理事から、前回の役員会において、「医学会総会」という名称は、各種講演等イベント全体としての「総会」と、その一部である「総会」(会

議事録署名 厚 川 正 則 ㊞

議事録署名 松 田 明 久 ㊞

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： 投稿日： 年 月 日

著者名： 所 属：

表 題：

- ☐ 1. 日本医科大学医学会会員（共著者含む）で会費が納入されている。
- ☐ 2. 著者数は 10 名以内である。
- ☐ 3. 投稿論文は、個人情報保護法に準拠している。
- ☐ 4. 投稿論文が人間または動物を被験者として研究を記述している場合は、倫理審査委員会の承認を得ている証明および研究対象者からインフォームドコンセントが得られている。
- ☐ 5. 投稿論文は、下記の規定どおりである。

種 目	文字数	英文抄録	図表写真の点数
グラビア	700 字以内		
カラーアトラス	1,000 字以内		
原 著	16,000 字以内	400 語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000 字以内	400 語以内	12 点以内
臨床医のために	4,000 字以内	400 語以内	6 点以内
臨床および実験報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
症例報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
CPC・症例から学ぶ 基礎研究から学ぶ	6,400 字以内	400 語以内	文字数に含む
話 題	2,200 字以内		

- ☐ 6. 原稿（文献も含む）にページを記載している。
- ☐ 7. 体裁が次の順に構成されている。
 ①表題 ②Title・著者名・所属（和文・英文） ③Abstract（英文） ④Key Words（英語） ⑤緒言
 ⑥研究材料および方法 ⑦結果（成績） ⑧考察 ⑨結論 ⑩文献 ⑪Figure Legend
- ☐ 8. Abstract はネイティブチェックを受けている。
- ☐ 9. Abstract は double space で 400 語以内である。
- ☐ 10. Key Words は英語 5 語以内である。また、選択に際し、医学用語辞典（南山堂）・Medical Subject Heading を参考にしている。
- ☐ 11. 文献の記載が正しくされている。（投稿規程記載見本参照）
- ☐ 12. 文献の引用が本文中順番に引用されている。
- ☐ 13. (1) 表・図は英文（推奨）で作成されている。
 (2) 表・図および写真は各 1 枚ずつにされている。
 (3) 表・図および写真の数は規定内である。
 (4) 表・図を電子媒体で作成する場合は、300dpi 以上で作成されている。
 (5) 本文中の表・図の挿入位置が明示され、順番に出ている。
 (6) 表・図は査読しやすい大きさである。
 (7) 写真は鮮明である。
- ☐ 14. 誓約書・著作権委譲書がある。
- ☐ 15. 投稿者は、印刷経費の実費を負担する。

連絡先 希望する連絡先

E-mail @

メモ：

誓約書・著作権委譲書

(更新日：令和2年4月15日)

日本医科大学医学会雑誌に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり、また投稿中でもありません。また、下記の論文に使用されている表・図等は、未公開のものです。

採用された場合にはこの論文の著作権を日本医科大学医学会に委譲することに同意いたします。また、下記のオープン・アクセス・ポリシーに同意いたします。

なお、本論文の内容に関しては、著者（ら）が一切の責任を負います。

【オープン・アクセス・ポリシー】

日本医科大学医学会雑誌は、第16巻第2号（令和2年4月）以降に掲載するすべての論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示4.0国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。営利使用または改変を行う場合は、編集主幹による利用許諾を要する。また、第16巻第2号（令和2年4月）以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する。

論文名

署名	氏名	日付

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者（全共著者を含む）は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 日本医科大学医学会雑誌、第16巻第2号（令和2年4月）以降に掲載するすべての論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。すべての論文の著作権については、論文が採用された場合、日本医科大学医学会に委譲されるが、ライセンス採用後も日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。営利使用または改変を行う場合は、編集主幹による利用許諾を要する。また、第16巻第2号（令和2年4月）以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する。

4. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、実験動物の飼養および保管等に関する基準（『日本医科大学動物実験規程』参照）」、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。

5. 投稿時点で施行されている個人情報保護法を遵守したものであること。

なお、臨床研究を投稿する場合は、研究対象者を特定できる文面・写真を掲載しないことおよび人権を損なうことのないように配慮し、研究対象者からインフォームドコンセントが得られていること。

また、動物実験の場合は、動物の維持・管理や実験操作に伴う疼痛の緩和に配慮したことを明記すること。

6. 法的あるいは倫理的に審査が必要とされている研究については、倫理審査委員会の承認を得ていることを証明する書類を提出または承認番号を明記する。

7. 本誌には次のものを掲載する。

- (1) 原著、(2) 総説（論説）、(3) 臨床医のために、(4) 臨床および実験報告、(5) 症例報告、(6) CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、(7) 話題、(8) その他編集委員会が認めたもの。

種目	原稿	英文抄録	図表写真の点数
原著	16,000 字以内	400 語以内	制限なし
総説（論説）	16,000 字以内	400 語以内	12 点以内
臨床医のために	4,000 字以内	400 語以内	6 点以内

臨床および実験報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
症例報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ	6,400 字以内*	400 語以内	文字数に含む
話題	2,200 字以内	—	—

*ただし、図・表・写真に関しては、1点400字に相当。

8. 論文の投稿は、電子投稿システム

「ScholarOne Manuscripts」で行う。

投稿ウェブサイト：

<https://mc.manuscriptcentral.com/manms>

*事前にアカウント登録が必要。

9. 所定の「論文投稿チェック表」・「誓約書・著作権委譲書」・「利益相反（COI）自己申告書」（全共著者を含む）を添付する。

なお、論文内に利益相反の状態（利益相反が無い場合もその旨）を明記する。

10. ネイティブではない著者が執筆した英文抄録については、事前にネイティブの者の校正を受けること。

11. 原稿の構成は、(1) 表紙、(2) 抄録、(3) Key words（英語）5語以内、(4) 本文〔緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献〕、(5) 図・表・写真とその説明、(6) その他とする。

12. 原稿の内容は、

- (1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax 番号、e-mail address）。以上を全て和文と英文で提出する。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。

- (2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名（6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文は et al. で記載する。）と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌では“NLM Catalog: Journals referenced in the NCBI Databases”による。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

- i. 雑誌の記載例

松谷 毅、藤田逸郎、金沢義一ほか：残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術。

日医大医会誌 2014；10：178-181.

Yokota H: Cerebral endothelial damage after severe head injury. J Nippon Med Sch. 2007; 74: 332-337.

- ii. 単行書の記載例

横田裕行：救急医療における終末期医療。第10巻救急医療（シリーズ生命倫理学）。有賀 誠，手嶋

豊編. 2012; pp 79-100, 丸善出版 東京.

Ogawa R: Diagnosis, Assessment, and Classification of Scar Contractures. In Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery (Hyakusoku H, Orgill DP, Téot L, Pribaz JJ, Ogawa R, eds), 2010; pp 44-60, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin.

iii. オンラインジャーナルの記載例

Yoshida H, Tani N, Yoshioka M, et al.: The current status of laparoscopic hepatectomy. J Nippon Med Sch. 2019 Aug 15; 86: 201-206 https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2019_86-411

iv. Web サイトの記載例

National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer Ver. 2; 2018. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf

v. データベースの記載例

U.S National Institutes of Health. SEER Summary Staging Manual-2000. <http://seer.cancer.gov/tools/ssm/> Accessed Jan 26 2015.

(3) 図・表, 写真:

表題, 説明を含め英文(推奨)で作製する. 表は Table 1 (表 1), Table 2 (表 2) …, 図は Fig. 1 (図 1), Fig. 2 (図 2) …とし本文の欄外に挿入箇所を明示する.

表の上には必ず表題, 図には図題を付ける. また, 本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を図・表・写真の下に簡単に記載することが望ましい.

(4) 見出し符号:

見出し符号を付ける場合は 1, (1), 1), i, (i),

i) を基本順位とする. ただし, 緒言, 結論には見出し符号は付けない.

(5) 原則として国際単位系 (SI) を用いる. 記号のあとにはピリオドを用いない. 数字は算用数字を用いる.

13. 論文の採否は, 編集委員会が決定する.

14. 投稿前に英文校閲を希望する場合は, 事務局にご連絡下さい. (有料)

15. 著者校正は原則として初校のみとし, 指定期限以内に返却するものとする. 校正は脱字, 誤植のみとし, 原文の変更, 削除, 挿入は認めない.

16. 投稿原稿は原則として, その印刷に要する実費の全額を著者が負担する.

17. 別刷の費用は著者負担とする. ただし, 依頼原稿は別刷 50 部を無料贈呈する.

18. 投稿に関する問い合わせ・連絡先

〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号

日本医科大学医学会事務局内

日医大医会誌編集委員会

電話: 03-3822-2131 (内線 5111)

FAX: 03-5814-6765

E-mail: jmanms@nms.ac.jp

(令和 2 年 10 月 15 日)