

〔雑報〕 出来る内科医とは－分野別内科学の観点から

関 根 郁 夫

(2014年5月29日受付)

内科医を志望する医学生なら、みんな「出来る内科医」になりたいと思っているに違いない。しかし、学年が上がっても一向に聴診器を持った白衣姿以上にそのイメージは鮮明にならず、医学部を卒業するころになると、どのような内科医になりたいかではなく、各施設が公表している初期研修の内容や抽象的な評判を元に研修先を決める医学生が多いのではないだろうか。考えてみれば、医療関連の小説、漫画、テレビドラマに出てくる主人公はほとんどが外科医であって、その影響で医師になりたいと思った若者は多いと思うが、これは「出来る外科医」のイメージが明瞭だからであろう。また、医学部4年生3,849名と6年生1,959名に将来の志望診療科を調査した結果（回収率はそれぞれ80%と70%）によると、4年生と6年生で分野別専門内科を志望したのは各分野の合計でそれぞれ9%と11%であるのに対し、総合内科の志望は16%と12%であった[1]。このように総合内科医を希望する医学生が多いのは、「どんな難しい疾患でも立ち所に診断できる」というイメージが、「出来る内科医」のイメージと重なるからではないだろうか？ 実際に総合内科を専門にする先生方は、自らの専門性を臨床推論clinical reasoningに結びつけ、それを医学教育の中心課題にまで発展させている[2-5]。一方、分野別の内科を専攻とする医師も、「あいつは臨床が出来ない」と言われるのは不本意であるので、たとえ自分で意識していなくても「出来る内科医」になりたいと思っているはずである。しかしそのイ

メージを彼らに問えば、日頃そのような話題を仲間内で話したこともないので、多くは答えに窮するであろう。

1972年にユネスコは、成人における学習の3つの柱として、知ることを学ぶlearning to know, 為すことを学ぶlearning to do, 人として生きることを学ぶlearning to beを提唱した[6]。今大学で行われているアウトカム基盤型医学教育outcome-based medical educationは、この成人教育の大きな流れに沿って、医学生が知識を習得する(to know)のみに偏らずそれを実践できる(to do)よう、医師の業務に基づく概略的能力をコンピテンシー competencyとして言葉で定義している[7,8]。しかし、その長いリストは医学部を卒業するまでに習得すべき最低限の項目であって、最終的な到達点である内科医の専門家としての在り方(to be)まで十分に示せているわけではない[8]。「出来る内科医」のイメージは、この「在り方」を巡って、これからさらに討論すべきであると考ええる。

I. 分野別内科専門医の診断推論と治療選択

診断推論diagnostic reasoningの過程は、医療面接から仮説設定までの段階とその仮説の検証から最終診断を下すまでの段階と大きく2つに分けられる[3,4,9]。最初の段階における思考法には、パターン認識による非分析的処理法non-analytical processと演繹的に考えていく分析的

千葉県がんセンター呼吸器内科

Ikuo Sekine: An excellent physician – from a viewpoint of internal medicine subspecialties.

Division of Respiratory Medicine, Chiba Cancer Center, Chiba 260-8717.

Phone: 043-264-5431. Fax: 043-265-9515. E-mail: isekine@chiba-cc.jp

Received May 29, 2014.

処理法 analytical process があり、次々に新しい情報が重なっていく臨床現場では、医師は両者を適宜組み合わせ推論していると考えられている（二重処理理論 dual-process theory）[4,10]。非分析的処理法は、記憶の中にある症例と目の前の症例を比べて、何らかの類似性 analogy に基づき、記憶されている情報を新しい症例に適用することによって[11]、直感的 intuitive かつ全体論的 holistic に結論を出そうとするもので、思い込みに起因する様々なバイアス（ヒューリスティック・バイアス heuristic bias）によって誤診の原因となり得る一方、上手く用いれば一見難しくみえる患者でも迅速に正しい診断まで辿り着くことができる[3-5,12,13]。症例の置かれた状況（コンテキスト context）、疾患の特徴、経過などが包括的に構造化された知識の枠組みを疾患スクリプト illness script というが、熟達した医師ほど豊富な疾患スクリプトを蓄えていて、非分析的処理法を多用していると言われている[5]。

分野別内科専門医が扱っている疾患は、自然に軽快することが少なく多くは進行性で、一峰性でなく複雑な経過を辿る。生命予後も良好なこともあれば不良なこともあり、生存期間は長くても日常活動性の低下が著しいこともある。しかもこれらの臨床経過は患者間の差異が非常に大きい。従って疾患スクリプトもそれに対応して多様性を含みかつ包括的なものが必要である。例えば1%で起こる事象は、100例の患者を診療しても1例しか遭遇しないが1,000例診療すれば10例経験できる。自分自身で直接主治医にならなくても、施設として十分な患者数を診療していれば、それらをまとめて学会・論文報告するときに各症例のエッセンスを得ることができるであろう。これは「何百、何千という肺炎を見ていけば、肺炎の持つ世界の広さはだいたい感得できる。それは、肺炎を数十例見ているのでは絶対に見えない体系に属するものだ」という意見に一致する[14]。また、990例の一般的な経過の症例を経験しておく、それとは異なった経過を示した症例は例外として鮮明なコントラストを持って認識できる[15]。疾患に多様性があればあるほど疾患スクリプトを充実させるためには沢山の症例を経験する必要があるが、一般集団における有病率はそれほど高くな

いため、大学病院などの専門病院でなければ十分な症例数を確保することは困難と思われる。

仮説の検証から最終診断を下す診断推論の後半には、正常な人体の解剖学、生理学、生化学とともに疾患の病理学、病態生理学の深い知識と、その症例における個別のかつ論理的な考察が必要になる[5]。これは分野別内科専門医が扱っている疾患は一般に病態生理が複雑で、かつ患者の状態や予後と極めて密接に関連しているためである。また治療の選択肢は複数にのぼり、その適応は病態生理に合わせて厳密に調整するため、診断は病態生理を反映した病型、進行度、重症度など詳細に渡らなければならない。病態生理は各臓器によって大幅に異なるため、臓器毎に知識や経験を積み重ねていく必要がある。

分野別内科専門医が扱っている疾患の治療は、内視鏡のような特殊な技術を要することがあるし、副作用が強く対応に熟練が必要なこともある。病状が悪化したときに原疾患の悪化なのか治療の副作用なのか区別が困難なことも希ではない。その場合対応は診断によって180度異なるので病態生理の十分な理解が必須だが、それと共に過去に似たような経過を示した症例を複数経験していれば、それが的を射る情報となり根拠となって自信を持って対応できるであろう。

臨床経過のパターンに多様性があり、日常活動性や生命予後に大きな影響を与える可能性がある疾患は、患者さんや家族への病状説明が極めて難しい。予後が不良であることを患者さんや家族に理解してもらわないと、こんなに早く具合が悪くなるのは治療が悪いからだと言われかねないが、一方的に伝えようとする、患者の不安を煽り希望を砕いてしまったりで、必要なことを積極的にやっという患者の気持ちが萎んでしまう。従って悪い情報を患者にどのように伝えるかは分野別内科専門医にとって非常に重要な問題であるが、このことについては以前より米国の内科医の方がより関心が高いようである[16,17]。医師と患者の基本的な関係、絵画で言えば基本色調は、最初の10分で決まると言われており[18]、初診時から患者の信頼を勝ち取ることが必須であるが、それはその時から患者に悪い情報を伝えることが始まっているからである。従っ

て、紹介状や添付された画像など前医からの情報に接した瞬間に、患者が訴える症状の病態や可能性のある疾患の全体像を掴み、過去に何が起こっていたか、未来に何が起こりそうか、そしてそれに対応するために、今、何に全力を傾けるべきかを患者に適切に説明することが求められる[19]。このようなまさしく専門医らしい対応が出来るのは、病態生理の深い理解と多様な疾患スク립トの蓄積があればこそで、その領域の構造化された知識と経験が問題解決を促進するのである[20]。

II. 初めて診る疾患に対し、当たらずとも遠からずの診療が出来ること

しかし、専門領域を熟知しているのみでは、「出来る内科医」とは呼ばれないであろう。専門バカという揶揄は昔からあり、医学生が分野別の内科診療科を避ける理由の一つにもなっている。いずれにせよ、現在では専門バカは専門医ではありえない。その理由の一つとして、患者の高齢化が進んだ結果、一人で様々な合併症を持つ患者が珍しくなくなったことが挙げられる。2011年厚生労働省患者調査によれば、日本の総患者数は高血圧性疾患900万人、糖尿病 270万人、高脂血症189万人、心疾患（高血圧生を除く）161万人、悪性新生物153万人であった。従って、自分の専門とする疾患を治療する際には合併症にも対応しなければならない。二つ目は、治療の副作用が様々な臓器に及ぶようになり、それに対応するために専門領域以外の臓器について知識が必要になったことである。例えば、メラノーマに対するイピリムマブ ipilimumab（近いうちに日本でも保険承認される予定）は、免疫チェックポイントの cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) を阻害して非特異的に T リンパ球を賦活化するため、graft-versus-host disease (GVHD) と類似して消化管、皮膚、肝臓、神経、内分泌臓器など様々な臓器に障害を起こす[21]。三つ目の理由として、疾患の予後が改善して患者が長生きするようになり、新たな疾患にかかる可能性が増えたことがある。患者は症状に依らず今までにかかったことのある医師に相談することも多く、専門外の思いもよらない疾患に出くわす可能性も増えている。

分野別の専門医といえども様々な疾患に遭遇することが避けられないとすれば、それにどのように向き合うかを考えなければならない。以前に経験した疾患でないと診療できないとすると、将来遭遇するかもしれない全ての疾患を研修医時代に経験しなければならないことになる。5%の可能性で将来遭遇するかもしれない専門外の疾患に多くの勉強時間を割くことは、それを自分に対する投資と考えたとき、効果/投資比はけっして高いとは言えない。そもそも、世界で初めて発生した疾患に遭遇したときにはこの手は使えないではないか。従って、むしろ、自分が初めて診る疾患に対し、当たらずとも遠からずの診療が出来ることが大切であろう。もちろんここには、患者を自分で診るのではなく他の医師に紹介することも含まれる。

後天性免疫不全症候群 acquired immune deficiency syndrome (AIDS) の最初の報告は、Lancet に載った8例のカポジ肉腫症例である[22]。“unusual” とか “unlike” といった単語がわずかに120単語の抄録の中に3回も使われていて、著者らがいかに困惑しながら患者の診療に当たったかが分かる。しかしその状況でも彼らは患者の特徴を焙り出し、従来アフリカから報告されていたカポジ肉腫の悪性型（細胞性免疫低下が1970年に報告されている[23]）に類似していることからこの8例の病態と免疫不全の関連について考察した。さらにこの8例が従来と異なり同性愛の若年男性であったことから性行為感染症が原因であろうと推測している。このように初めて経験する症例にぶつかったときは、まず従来の報告との類似点を探し、次に従来の報告との相違点を探す。これは、実は人間が新しいことを学習するときの一般的な方法そのものである。

人間は、新しい情報を記憶するときに、何もないガランとした脳の空間にただ貯め込むのではなく、その情報を概括化しカテゴリー化して、既に脳内に設定されている適切なカテゴリーの場所に保存する。それは新刊本を分類に応じて図書館の本棚に整理する過程に似ているが、脳はさらに新しい情報に合わせて脳内のカテゴリー構造そのものを柔軟に改変することができる (dynamic memory という)[24]。つまり人間は、新しい情

報を既に脳の中に確立している知識体系と関連づけて学習しながら、その知識体系そのものを少しずつ発展させているのである[25]。従って、新しい状況に遭遇したときには、それ以前に習得した知識体系がその新しい状況の学習過程に実質的な影響を及ぼす[26,27]。ある状況で獲得した知識を別の状況の問題解決に応用する（知識の転移）には、知識の量ではなく質、すなわち如何に知識を上手く統合し構造化して自分のものになっているかが重要と考えられている。知識の構造の1つとして、階層性が挙げられる。例えば認知心理学というカテゴリーの概念によれば、「細菌性肺炎」は「細菌感染症」に含まれ、前者が下位概念、後者が上位概念となるが、その場合「細菌性肺炎」は「細菌感染症」の特徴を持つ[26]。従って、「細菌性肺炎」の専門家が「細菌性腸炎」の患者を診るときには上位概念である「細菌感染症」の特徴を参考にすることが出来る。また、分野別内科学は学問の階層の中で図1のような位置にあるが、何か普通でないことが起こったときの理解と解決のヒントは下位に位置する学問の中に見つかることが多い。例えば本稿では分野別内科学を理解するために病態生理の重要性を説いてきたが、それは下位に位置する基礎医学を理解することを意味している。図1で下位に行くほど幅が広がっているのは単なる偶然ではない。例えばアポトーシスを理解することは腫瘍学、循環器学、アレルギー学などなど、あらゆる分野別内科学を理解するのに役立つ。

初めて診る疾患に対し当たらずとも遠からずの診療が出来るために、分野別内科専門医として有利な点がいくつかある。分野別内科専門医は、その専門領域については高度に構造化された知識体

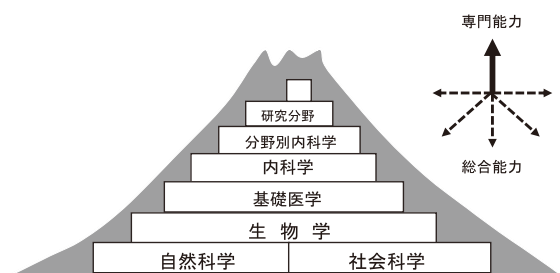


図1 分野別内科学を頂点とした学問の階層

学問の階層は、全体として富士山のような裾野が広い構造をしている。

系を持つために、初めての疾患に遭遇した際にもその疾患についての知識を構造化して理解することに慣れている。また、新しい病態のわずかな違いにも敏感に気づく程に、十分な疾患スクリプトを蓄えている[15]。従って自分の守備範囲をしっかりと認識できるので、その範囲を超えているならばその患者を守備範囲としている他の専門医にすぐ紹介できるであろう。初めての疾患に遭遇したら、何はともあれその疾患を勉強しなければならないが、自分の専門領域で勉強してきたノウハウを他の領域を勉強するときに応用できることも有利な点であろう。人が新しい知識を学習するときには既存の知識を土台にするのみならず、既存の知識を学んだその方法論を次の学習に上手に活用することが古くから知られている[28]。そして最も重要なのは、専門医として熟達した経験があるからこそ、自分がそこまで達していない他の領域の「当たらず」を感覚的に理解できることではないだろうか？これはすでにメタ認知の領域である。

Ⅲ. エビデンスを使う医師と作る医師

エビデンスに基づく医療 evidence based medicine (EBM) 全盛の現在において、専門医とはどのような医師をいうのだろうか？その領域のエビデンスに精通した医師、という回答に対しては、「では専門医でなければエビデンスに基づいた治療をしなくてもいいの？」という反論が可能である。すなわち、ある疾患のエビデンスに精通することは、その疾患を治療する全ての医師に課されていることであって、専門医のみに要求されていることではない。それではエビデンスの扱いに関して専門医と非専門医はどこが違うのだろうか？

EBMがアメリカからの借り物であるためであろう、ほぼ全ての日本のEBM関連書籍は、「エビデンスを如何に実地診療に生かすか」といった視点で書かれている。しかし、その「エビデンス」とはどのようにして生まれたのであろうか？あるEBMの解説本には「臨床試験がエビデンスを作る」と書かれていたが、この著者の頭にはエビデンスを作ることの苦労も楽しさも医師自身が経験することだということがすっぱりと抜けている

ようである。

フランス料理を作るのがシェフという専門家で、それを食べるのがそれ以外の一般人であることに異論を唱える人はいないと思うので、「エビデンスを作るのが専門医で、それをを使うのが一般の医師である」という主張は、ごく自然なことではないだろうか？ 臨床試験を行ってエビデンスを作ることは社会的な貢献になるので、専門医の責務の一つとして相応しいと思う。そしてそれ以上に大切なのは、エビデンスを作った経験がないと、他人が作ったエビデンスを論文で読んででもそれをきちんと評価することが出来ないことである。次のような例がある。慢性心不全に対するスピロラクトンの効果と毒性を評価するために、ACE阻害剤とループ利尿剤を服用しているNew York Heart Association (NYHA) class IVかつ駆出分画ejection fraction < 35の慢性心不全患者をスピロラクトン25mg/日 (n = 822) とプラセボ (n = 841) の2群に無作為に割り振って治療する二重盲検第Ⅲ相試験 (RALE試験) が行われた。この試験では症例除外基準として腎機能障害 (血清クレアチニン > 2.5mg/dL) と高K血症 (血清K > 5.0mEq/L) が設定された。第5回中間解析interim analysisの結果はスピロラクトンの著明な効果を示し、早期有効中止とされた。主要評価項目primary endpointである全生存期間のハザード比 (スピロラクトン群/プラセボ群) は0.70 (95%信頼区間, 0.60–0.82, $P < 0.0001$)、重篤な高K血症の発生頻度はスピロラクトン群1.7% (14/822)、プラセボ群1.2% (10/841) で両群に差はなかった ($P = 0.42$) [29]。この結果に対して、この試験の患者平均年齢が65歳と若く、実地診療 (平均年齢83歳) で使う際には高K血症が心配だという意見が出たが[30]、著者らはRALE試験に参加した80歳以上の患者を調べて、高K血症による死亡はなく全生存期間のハザード比は0.68 (0.56–0.83) で若年者と同等の成績であったと反論した[31]。ところがその5年後にカナダのオンタリオ州から報告された疫学研究によると、RALE試験発表後に年間スピロラクトン処方量は5倍に増え、それに応じて高K血症による入院および死亡は3倍増加しており、ACE阻害剤を服用している慢性心不全患者に対するスピロ

ラクトンの安全性に大きな疑問が突きつけられた[32]。オンタリオ疫学研究ではRALE試験よりも患者の年齢が高く (平均78.6歳) かつ女性の割合が多かった (50%対27%) ので、高K血症による死亡が多いのは、治療を受けた患者層が異なるためと説明された[33]。さらに実地診療でRALE試験と全く同じ患者選択基準、投与量、モニタリングを採用しても、高K血症によるスピロラクトンの中止はRALE試験の5倍にのぼる (10%対2%) という報告も出た[34]。このような意見を通覧してみると、臨床試験に入った患者は、選択基準を満たすことはもちろんのこと、さらに慎重に選択された患者であることが分かる。このように「高度に選択された患者」と「選択から漏れた患者」をどのように区別しているかは、臨床試験に参加している担当医の感覚的な理解によるのであって、選択基準として言葉で定義され尽くされるものではない。

臨床ガイドラインの危うさに気づくことも専門医の役割と思う。全脳照射によって誘発される悪心・嘔吐に対する治療として、あるレジデントが5-HT₃受容体阻害剤を主張したことがある。American Society of Clinical Oncology (ASCO) のガイドラインに書いてあるという。しかし、従来このような場合にはステロイドが使われていたので、私は強い違和感を持った。実際にガイドラインを調べてみると確かに5-HT₃受容体阻害剤が推奨されていたが、その根拠になった論文は全身に対する放射線照射total body irradiationと上腹部に対する放射線療法のみで、全脳照射についてのデータは全くなかった[35,36]。従って、これは、限られた専門家の仲間内でコンセンサスが得られただけの単なる意見に過ぎないのである。それがどの程度本当らしくてどの程度怪しいのかを感覚的に嗅ぎ分けるには、日々エビデンスを作ることに従事し、臨床ガイドラインの作成に関与した経験がものをいう。アメリカ心臓病学会ガイドラインやアメリカ感染症学会ガイドラインも、ランダム化比較試験やメタ分析などの根拠に基づいた推奨は全体のわずか11–14%に過ぎないので[37,38]、専門医は臨床ガイドラインを批判的に読めなければならない。

以上、思いつくままに「出来る内科医」のイ

メージに繋がるであろうことを述べてみた。これは内科医のidentityに関わることであるので、本稿が呼び水となって井戸端会議の話題になり、「出来る内科医」のイメージ通りの専門医が多数育つのを期待している。

謝 辞

本稿執筆にあたり参考にしました学習理論や認知心理学の書籍の収集については、千葉大学亥鼻図書館の司書の方々に大変お世話になりました。この場を借りて深謝いたします。

文 献

- 1) 武田祐子, 大滝純司, 高橋 都, 森尾邦正, 高田未里, 稲福徹也, 安井浩樹, 高屋敷明由美, 甲斐一郎. 医師偏在の背景因子に関する調査研究 第一報. 日本医事新報 2010; 101-7.
- 2) 野口善令, 福原俊一. 異なる診断推論アプローチ. 誰も教えてくれなかった診断学. 東京: 医学書院, 2008: 183-205.
- 3) 生坂政臣. 外来診断学. めざせ外来診療の達人 第3版. 東京: 日本医事新報社, 2010: 3-16.
- 4) 大西弘高. 臨床推論とは. The臨床推論. 東京: 南山堂, 2012: 2-19.
- 5) Kassirer JP, Wong JB, Kopelman RI. (岩田健太郎訳). 臨床推論のプロセス. クリニカル・リーズニング・ラーニング. 東京: 医学書院, 2011: 1-65.
- 6) 立田慶裕. おとなの生きる力: キー・コンピテンシーの習得. 立田慶裕, 井上豊久, 岩崎久美子, 金藤ふゆ子, 佐藤智子, 荻野亮吾 (編). 生涯学習の理論. 東京: 福村出版, 2011.
- 7) 田邊政裕. アウトカム基盤型教育におけるカリキュラムの構築と改善-千葉大学医学部の取り組みから-. アウトカム基盤型教育の理論と実践. 東京: 篠原出版新社, 2013: 61-88.
- 8) 田川まさみ. コンピテンシ, コンピテンシーの歴史, 概念, 理論. 田邊政裕 (編). アウトカム基盤型教育の理論と実践. 東京: 篠原出版新社, 2013: 39-58.
- 9) Bowen JL. Educational strategies to promote clinical diagnostic reasoning. N Engl J Med 2006; 355: 2217-25.
- 10) Pelaccia T, Tardif J, Tribby E, Charlin B. An analysis of clinical reasoning through a recent and comprehensive approach: the dual-process theory. Med Educ Online 2011; 16.
- 11) 山崎晃男. アナロジー. 森 敏昭 (編). おもしろ思考のラボラトリー. 京都: 北大路書房, 2001: 15-32.
- 12) 川崎恵里子. 長期記憶II. 知識の構造. 高野陽太郎 (編). 認知心理学2 記憶. 東京: 東京大学出版, 1995: 117-43.
- 13) 山 祐嗣. 私たちはどのように考えるのか? -思考と問題解決. 仲 真紀子 (編). 認知心理学. 東京: ミネルヴァ書房, 2010: 149-68.
- 14) 岩田健太郎. ジェネラリストの「無知の体系」. 週刊 医学界新聞 2014; 3076: 5.
- 15) Schank RC. Reminding and memory. Dynamic Memory Revisited. Cambridge: Cambridge University Press 1999: 21-40.
- 16) Mount BM. Care of dying patients and their families. In: Goldman L, Bennett JC, ed. Cecil Textbook of Medicine 21th ed Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000: 7-10.
- 17) Arnold R. Care of dying patients and their families. In: Goldman L, Schafer AI, ed. Goldman's Cecil Medicine 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 9-15.
- 18) Orient JM (徳田安春訳). 医療面接. サパイラ身体診察のアートとサイエンス 4th ed. 東京: 医学書院, 2013: 27-69.
- 19) Tumulty PA. (日野原重明, 塚本玲三訳). 不活性, 進行性あるいは致死性疾患をもつ患者. よき臨床医をめざして. 東京: 医学書院, 1987: 269-96.
- 20) 岡田 猛. 心理学が創造的であるために-創造的領域における熟達者の育成. 下山晴彦 (編). 心理学論の新しいかたち. 東京: 誠信書房, 2005: 235-62.
- 21) Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2011; 17: 6958-62.
- 22) Hymes KB, Cheung T, Greene JB, Prose NS, Marcus A, Ballard H, William DC, Laubenstein LJ. Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases. Lancet 1981; 2: 598-600.
- 23) Master SP, Taylor JF, Kyalwazi SK, Ziegler JL. Immunological studies in Kaposi's sarcoma in Uganda. Br Med J 1970; 1: 600-2.
- 24) Schank RC. Introduction to dynamic memory. In: Schank RC. Dynamic Memory Revisited. Cambridge: Cambridge University Press 1999: 1-20.
- 25) Schank RC. Generalization and memory. Dynamic Memory Revisited. Cambridge: Cambridge University Press; 1999: 155-71.
- 26) シュタイナー M, スターン E. (赤尾勝巳訳). 学習の認知的視点: 重要な10の知見. OECD教育研究革新センター (編). 学習の本質. 東京: 明石書店, 2013: 81-105.
- 27) 高野陽太郎. 学習. 認知心理学. 東京: 放送大学教育振興会, 2013: 302-18.
- 28) ヒントン C, フィッシャー CW. (岩崎久美子訳). 発達と生物学的視点からみた学習. OECD教育研究革新センター (編). 学習の本質. 東京: 明石書店, 2013: 133-57.
- 29) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in

- patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
- 30) Vanpee D, Swine C. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2000; 342: 133.
- 31) Pitt B. Spironolactone in patients with heart failure-the authors reply. *N Engl J Med* 2000; 342: 133-4.
- 32) Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.
- 33) McMurray JJ, O'Meara E. Treatment of heart failure with spironolactone-trial and tribulations. *N Engl J Med* 2004; 351: 526-8.
- 34) Witham MD, Gillespie ND, Struthers AD. Hyperkalemia after the publication of RALES. *N Engl J Med* 2004; 351: 2448-50; author reply-50.
- 35) Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189-98.
- 36) Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-47.
- 37) Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC, Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009; 301: 831-41.
- 38) Lee DH, Vielemeyer O. Analysis of overall level of evidence behind Infectious Diseases Society of America practice guidelines. *Arch Intern Med* 2011; 171: 18-22.
-