

上部消化管出血による貧血、輸血はどうか？

2014年10月21日

国立病院機構東京医療センター

総合内科 橋川有里

監修 総合内科 山田康博

症例) 71歳 女性

主訴) ふらつき

現病歴) ふらつきと立ちくらみあり、内科受診。

労作時呼吸苦+ 黒色便+

吐血- 下血- 不正性器出血- NSAIDs使用-

既往歴) なし

嗜好歴) 喫煙：なし 飲酒：なし

内服) なし

身体所見)

**意識清明 BP78/48 (普段はsB P 100前後) HR86
Sp99%ra RR16**

→補液後BP117/58 HR77に改善。

眼球血膜貧血あり

収縮期雑音なし 下肢浮腫なし

直腸診にて便潜血陽性

来院後経過)

■ 検査

採血 : Hb 5.9g/dl, Hct 17.9%, MCV 97.8fl,
Reticulocyte 7.67%, BUN 12.8mg/dl,
Cre 0.44mg/dl, Fe 27µg/dl, フェリチン 35.9ng/
ml, TIBC 258µg/dl, BNP 75.9pg/ml

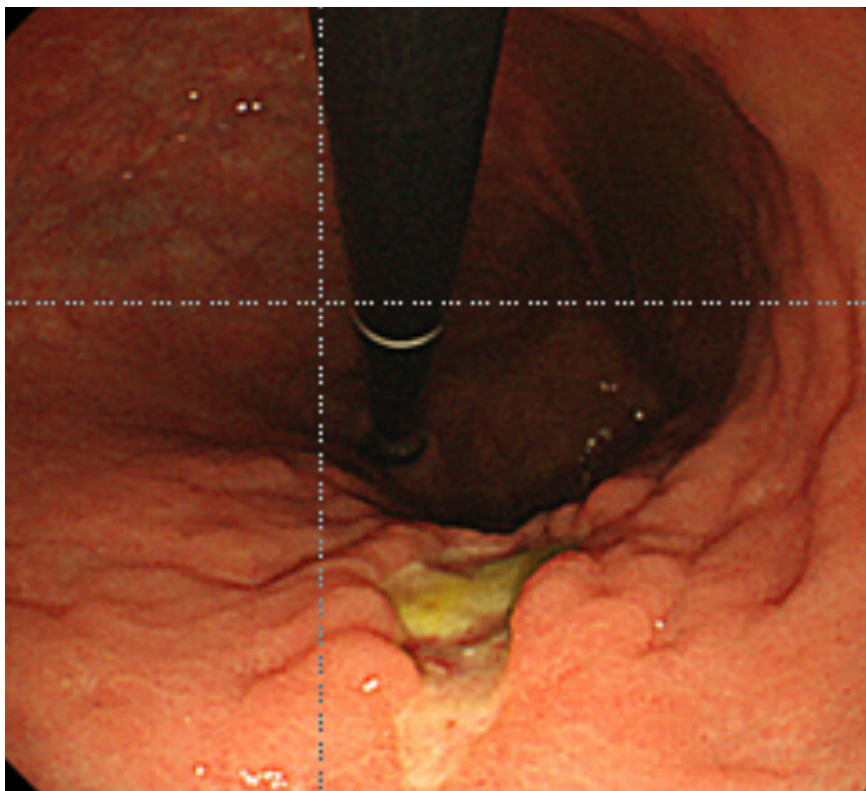
胸部Xp : 胸水貯留なし 心拡大なし

ECG:洞調律 83bpm

■ 便潜血陽性、性器出血ないことから、
まずは上部消化管出血を疑う。

活動性出血認めず、翌日内視鏡となった。

■ 翌日の上部内視鏡
胃に潰瘍病変あり (A1)



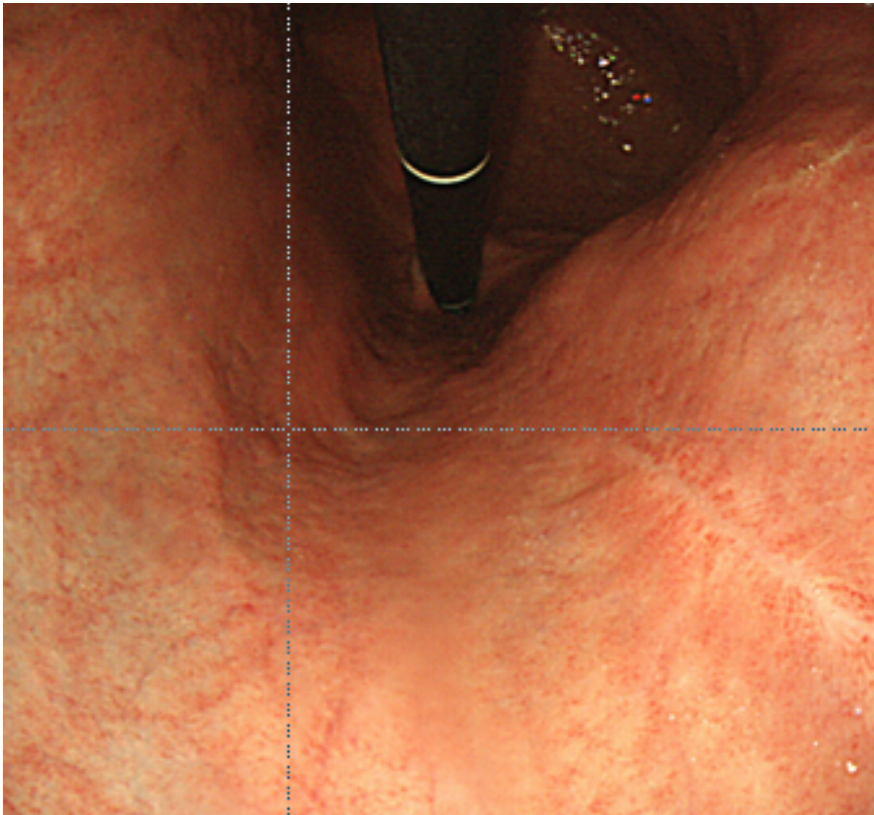
■ 病理
悪性所見なし

■ 血清H・ピロリ抗体陽性

診断

ピロリ菌による
出血性胃潰瘍

■ 約1か月後の上部内視鏡



ピロリ菌除菌後、
潰瘍改善（S1）

当時考えていたこと。

さて、明日の内視鏡のために、やるべきこと

- 循環血液量保つため・・・細胞外液補液
- 潰瘍治療薬として・・・PPI 投与
- 貧血の治療として・・・輸血考慮。

立ちくらみや息切れ症状はあるが、心不全徴候はなし。
年齢考慮し、輸血した方がいいか。

活動性の出血はなくて、補液のみでバイタル
落ち着いている。
こういった時の輸血の基準ってあるのかな。

当時考えていたこと。

麻酔科術中管理では、急性出血の場合

- ・ 循環血液量の20%以上の出血
- ・ 今後の出血量の予測
- ・ 患者年齢や既往歴 などを目安に輸血。

採血可能な状態であれば、

- ・ Hb7-8g/dl以上^{1,2}維持するよう輸血を考慮とされている。

~Miller's Anesthesia sixth edition~

1, Hebert PC, Fergusson DA; Red Blood cell transfusion in Critically ill patients JAMA 2002

2, Vincent JL, Baron: Anemia and blood Transfusions in critically ill patients. JAMA 2002



疑問点

- ・ 術中管理の場合、急性出血のみ。
- ・ 急性も慢性も考えられ、予想出血量は不明。

⇒その状況下でもHb7g/dl以上目標に
輸血を行っていけばいいのか。

EBM実践 5STEPS

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例の適応

Step5 Step1-4の見直し

STEP1 疑問の定式化PICO

P (Patient) : 急性出血患者(上部消化管出血)で

Hb7g/dl以下の患者

I (Intervention) : 輸血行う

C (Comparison) : 輸血行わない

O (Outcome) : 予後 死亡率

STEP2 論文の検索

☆UP-TO-DATE:

Approach to acute upper gastrointestinal bleeding
in adults **Blood transfusion**

Our approach is to initiate blood transfusions if the hemoglobin is <7 g/dL (70 g/L) for most patients (including those with stable coronary artery disease), with a goal of maintaining the hemoglobin at a level ≥ 7 g/dL (70 g/L) [4,16-18]. However, our goal is to maintain the hemoglobin at a level of ≥ 9 g/dL (90 g/L) for patients at increased risk of suffering adverse events in the setting of significant anemia, such as those with unstable coronary artery disease.

二次文献

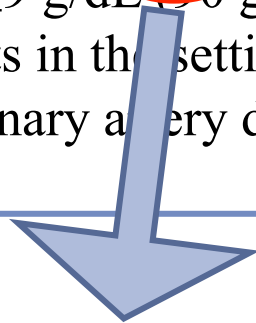
冠動脈疾患なし・・・Hb7g/dl以上を維持するように輸血。
不安定な虚血性心疾患あり・・・Hb9g/dl以上を維持。

☆UP-TO-DATE:

Approach to acute upper gastrointestinal bleeding

in adults **Blood transfusion**

Our approach is to initiate blood transfusions if the hemoglobin is <7 g/dL (70 g/L) for most patients (including those with stable coronary artery disease), with a goal of maintaining the hemoglobin at a level ≥ 7 g/dL (70 g/L) [4,16,18]. However, our goal is to maintain the hemoglobin at a level of ≥ 9 g/dL (90 g/L) for patients at increased risk of suffering adverse events in the setting of significant anemia, such as those with unstable coronary artery disease.



輸血はHb7g/dl以下であれば行い、
しかも目標は7g/dl維持でよい。
問題解決！！



Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding

Cándid Villanueva, M.D., Alan Colomo, M.D., Alba Bosch, M.D., Mar Concepción, M.D., Virginia Hernandez-Gea, M.D., Carles Aracil, M.D., Isabel Graupera, M.D., María Poca, M.D., Cristina Alvarez-Urturi, M.D., Jordi Gordillo, M.D., Carlos Guarnier-Argente, M.D., Miquel Santaló, M.D., Eduardo Muñoz, M.D., and Carlos Guarnier, M.D.

一次文献で比較的新しい
NEJMの論文を発見。

論文決定！！

STEP3 批判的吟味

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 3, 2013

VOL. 368 NO. 1

Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding

Càndid Villanueva, M.D., Alan Colomo, M.D., Alba Bosch, M.D., Mar Concepción, M.D.,
Virginia Hernandez-Gea, M.D., Carles Aracil, M.D., Isabel Graupera, M.D., María Poca, M.D.,
Cristina Alvarez-Urturi, M.D., Jordi Gordillo, M.D., Carlos Guarner-Argente, M.D., Miquel Santaló, M.D.,
Eduardo Muñoz, M.D., and Carlos Guarner, M.D.

論文のPICO

P (Patient) : 急性上部消化管出血患者921人に

**I (Intervention) : Hb7d/dl以下で輸血
(Hb7d/dl を維持目標)**

**C (Comparison) : Hb9g/dl以下で輸血
(Hb9d/dl を維持目標)**

O (Outcome) : 45日以内の死亡率

背景

・急性出血において、無制限輸血よりも、制限輸血を行う方が予後が良いと言われている^{4,5}。しかし、上部消化管出血に局限した研究は行われていない。

・観察研究ではあるが、循環血液量減少を伴う貧血患者で大量輸血による有害事象が出現すると言われている^{6,7}。

4.Hebert PC,Wells G et al. A multicenter, randomized,controlled clinical trial of transfusion requirements in crinical care.NEJM Med 1999;340:409-17

5.Lacroix J,Hebert PC et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units.NEJM Med 2007;356:1609-19

6.Malone DL,Dunne J,Blood transfusion,independent of shock severity,is associated with worse outcome in trauma Jtrauma 2003;54:898-905

7.Robinson WP III,Ahn J.Blood transfusion is an independent predictor of increased mortality in non-operatively managed blunt hepatic and splenic injuries. J trauma 2005;58:437-44

背景

・動物実験において、輸血により門脈圧が亢進し、再出血のリスクが上がると言われている¹²⁻¹⁴。

そこで、この論文では、
**上部消化管出血患者で、
肝硬変の層別化を行い制限輸血と自由輸血で
RCTを行った。**

12.Kravetz D,Sikuler E.Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution.Gastroenterology 1986;90:1232-40

13.McCormick PA,Jenkins SA.Why portal hypertensive varices bleed and bleed:ahypothesis.Gut 1995;36:100-3

14.Castaneda B,Morales J.Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. Hepatology 2001;33:821-5

方法

**2003年6月～2009年12月、
バルセロナのサン・パウ病院に入院した
上部消化管出血患者921人。**

- **Restrictive輸血制限群(n=461) : Hb7g/dl以下で輸血開始**
- **Liberal非制限群(n=460) : Hb9g/dl以下で輸血開始**

※肝硬変の有無層別化あり。

<Inclusion criteria>

18歳以上、吐血や黒色便があり病院スタッフに上部消化管出血と診断された者。

<Exclusion criteria>

輸血拒否、大量出血、急性冠症候群、症候性末梢循環障害、脳卒中、TIA、90日以内の輸血患者、最近の外傷・手術歴、下部消化管出血の合併、医療スタッフに特別な治療介入は必要ないと診断された者、Hb12g/dl以上でClinical Rockall score※が0点

※ Clinical Rockall score : 0-11段階で評価。

更なる出血や死亡率の予後予測。2点以下は低リスク。

余談 CLINICAL ROCKALL SCORE とは

表1 BLATCHFORD SCORE
LANCET. 2000[PMID : 11073021]

来院時評価	ポイント
収縮期血圧	
100-109 mmHg	1
90-99 mmHg	2
<90 mmHg	3
血中尿素窒素	
≥18.2, <22.4 mg/dL	2
≥22.4, <28 mg/dL	3
≥28, <70 mg/dL	4
≥70 mg/dL	6
ヘモグロビン値(男)	
12.0-12.9 g/dL	1
10.0-11.9 g/dL	3
<10.0 g/dL	6
ヘモグロビン値(女)	
10.0-11.9 g/dL	1
<10.0 g/dL	6
他のリスク因子	
脈拍>100 回/分	1
血便 (メレナ)	1
失神	2
肝疾患	2
心不全	2

重症度の評価
緊急内視鏡の必要度

低ければ
軽症で緊急内視鏡は
必要ない。

表2 ROCKALL SCORE
GUT. 1996[PMID : 8675081]

年齢	
<60 歳	0
60-79 歳	1
>80 歳	2
ショック	
心拍数>100 回/分	1
収縮期血圧<100 mmHg	2
合併疾患	
虚血性心疾患, うっ血性心不全, 他の大疾患	2
腎不全, 肝不全, 転移性癌疾患	3
内視鏡所見	
病変なし, マロリーワイス症候群	0
消化性潰瘍, びらん性病変, 食道炎	1
上部消化管悪性疾患	2
内視鏡にて確認できる出血徴候	
基底部がクリアな潰瘍, 平坦な着色点	0
上部消化管における出血, 活動性出血, 血管の確認, 血塊	2

Clinical
Rockall Score

Complete
Rockall Score

再出血と死亡率の
評価

2点以下は低リスク

介入

入院時にRestrictive群とLiberal群にコンピューターによりランダム化振り分け。

■すべての患者において、

①6時間以内に上部内視鏡施行

・ ・ 出血部位の確認、電気凝固法やクリップ

②PPIをはじめの72時間は80mg/10時間ごと、
以後内服へ。

■ 肝硬変患者

- ・ 臨床的、エコーなどで診断

- ・ 二群に層別化

- ・ 対処法

ソマトスタチン投与＋予防的抗生剤＋EIS/EVL＋門脈圧測定を施行。

※門脈圧(HVPG)：輸血により圧の変化出現の有無測定

介入

入院後始めの2日間は8時間ごと採血、
3日目以降は退院まで毎日採血。

輸血の方針としては、

- ①Hb7g/dl下回っていたらRCC1U輸血
 - ②Hb9g/dl下回っていたらRCC1U輸血
- 退院or死亡まで継続。

※この論文でのRCC1U= 250-320ml Hct60%

日本ではRCC1U= 140ml Hct60%

OUTCOME

Primary Outcome : 45日以内の死亡率

Secondary Outcome : 更なる出血、入院中の合併症

※更なる出血とは、

- ・ 黒色便や新鮮吐血 (sysBP < 100, HR > 100 伴う)
- ・ 急激な Hb 2g/dl 以上の貧血進行

→ 胃・十二指腸からの出血 : 緊急内視鏡 or 緊急手術

→ 静脈瘤 : 経頸静脈肝内門脈大循環シャント術 (Transjuglar intrahepatic portosystemic shunting (TIPS))

STATISTICAL ANALYSIS

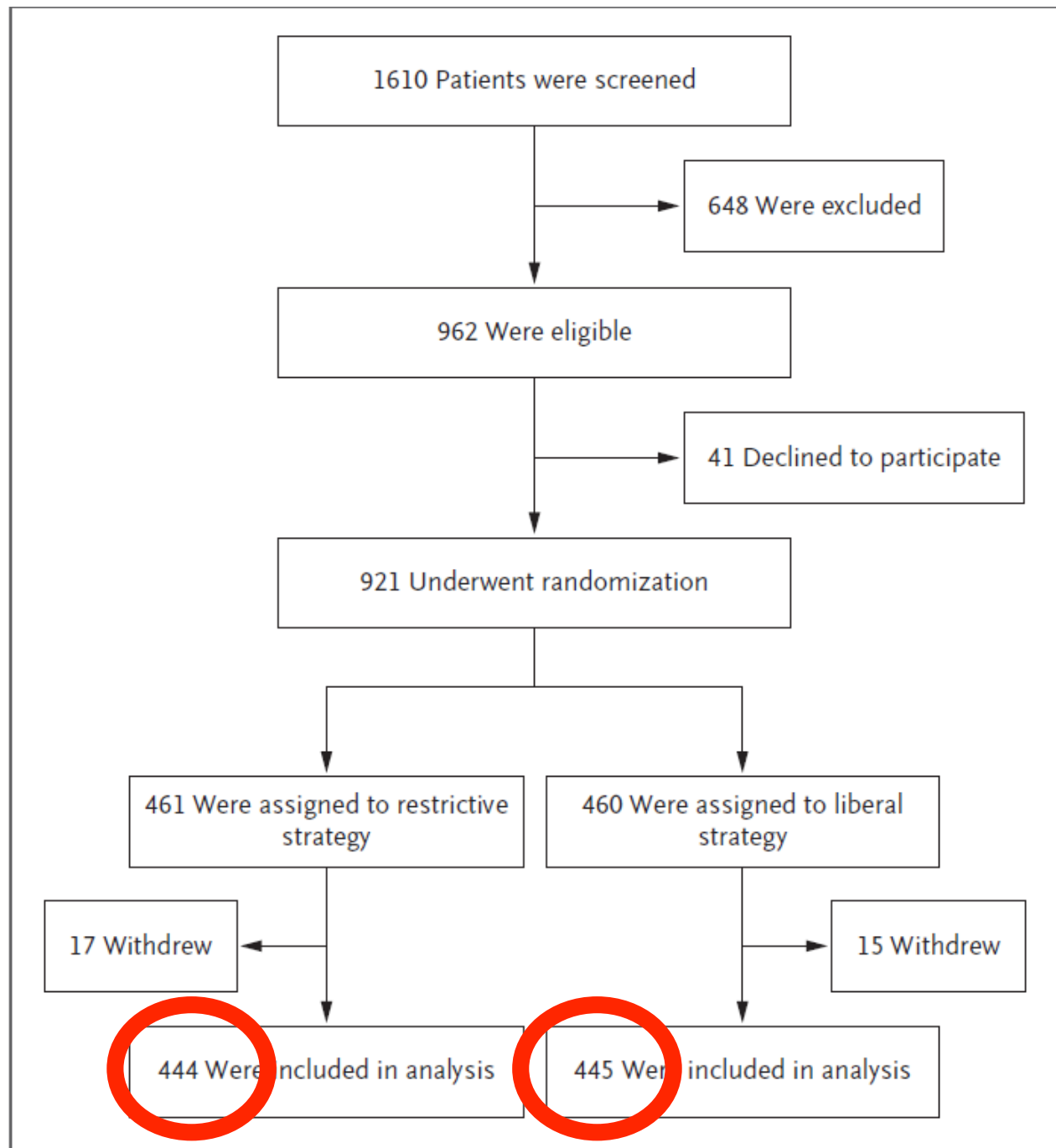
We estimated that with 430 patients in each group, the study would have the power to detect a between-group difference in mortality of at least 5 percentage points, assuming 10% mortality in the liberal-strategy group (on the basis of results of previous trials with standard care^{1,3,18}), with the use of a two-tailed test and with alpha and beta values of 0.05 and 0.2, respectively. The

5%の死亡率低下を有意とし、自由輸血群の45日後死亡率を10%と想定。430人のサンプリングサイズが必要と考えた。

サンプルサイズの計算あり
(α 値0.05 β 値0.2)
Kaplan-Meier法で計算し、
Log-rank検定で比較

内訳

444人と445人の
二群に分けられた。



STEP3 批判的吟味

①結果は妥当か（評価項目）

- 介入群と対照群は同じ予後で開始したか。
 - ・ Baselineは同等か
 - ・ ランダム割付されていたか
 - ・ 割付は隠蔽化されていたか
- 研究の進行とともに予後のバランスは維持されたか
 - ・ マスキング（盲検化）されているか
- 研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか
 - ・ 追跡は完了しているか
 - ・ 患者はIntention to treat解析されたか
 - ・ 試験は早期中止されたか

■ 介入群と対照群は同じ予後で開始したか。

Baselineは同等か

- Rockall score差なし
- 出血部位差なし
- 肝硬変：139人/138人
- Child-Pugh class 差なし
- HVPG差なし

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Restrictive Strategy (N=444)	Liberal Strategy (N=445)	P Value
In-hospital bleeding — no. (%)†	20 (5)	30 (7)	0.19
Rockall score‡	5.3±2.0	5.4±1.7	0.18
Source of bleeding — no./total no. (%)			
Peptic ulcer	228/444 (51)	209/445 (47)	0.20
Location			0.95
Gastric	76/228 (33)	71/209 (34)	
Duodenal	143/228 (63)	131/209 (63)	
Stomal	9/228 (4)	7/209 (3)	
Stigmata			0.93
Active bleeding	35/228 (15)	33/209 (16)	
Visible vessel	127/228 (56)	119/209 (57)	
Gastroesophageal varices	101/444 (23)	109/445 (24)	0.58
Mallory-Weiss tears	25/444 (6)	30/445 (7)	0.49
Erosive gastritis or esophagitis	38/444 (9)	29/445 (7)	0.26
Neoplasms	16/444 (4)	20/445 (4)	0.50
Other	36/444 (8)	48/445 (11)	
Cirrhosis — no. (%)	139 (31)	138 (31)	0.94
Alcoholic cause — no./total no. (%)	63/139 (45)	62/138 (45)	0.49
Child-Pugh class — no./total no. (%)§			0.57
A	37/139 (27)	30/138 (22)	
B	76/139 (55)	79/138 (57)	
C	26/139 (19)	29/138 (21)	
HVPG — mm Hg¶	20.1±4.4	20.6±5.2	0.61
Causes of bleeding — no./total no. (%)			
Esophageal varices	93/139 (67)	97/138 (70)	0.60
Gastric varices	8/139 (6)	12/138 (9)	0.36
Peptic lesions	21/139 (15)	18/138 (13)	0.73

二群間差はなし

■ 介入群と対照群は同じ予後で開始したか。

患者はランダム割付されていたか。

隠蔽化されていたか。

or a liberal transfusion strategy. Randomization was performed with the use of computer-generated random numbers, with the group assignments placed in sealed, consecutively numbered, opaque envelopes. Randomization was stratified according to the presence or absence of liver cirrhosis and was performed in blocks of four. Cirrhosis was

ランダム化され、
患者割付は隠蔽化

■研究の進行とともに、 予後のバランスは維持されたか。

研究はどの程度盲検化されていたか。

ing for them. However, only a minority of eligible patients were excluded for this reason. Second, because we compared two transfusion strategies, the study was not blinded, and this may have introduced a bias. It is unlikely that bias was in-

医療者の盲検はされていなかった。

■ 研究完了時点で両群は、
予後のバランスがとれていたか。

追跡は完了しているか。

患者はランダム割付された集団において解析されたか。

and beta values of 0.05 and 0.2, respectively. The statistical analysis was performed according to the intention-to-treat principle. Standard tests were

追跡率 R群88% L群83%
ITT解析されている

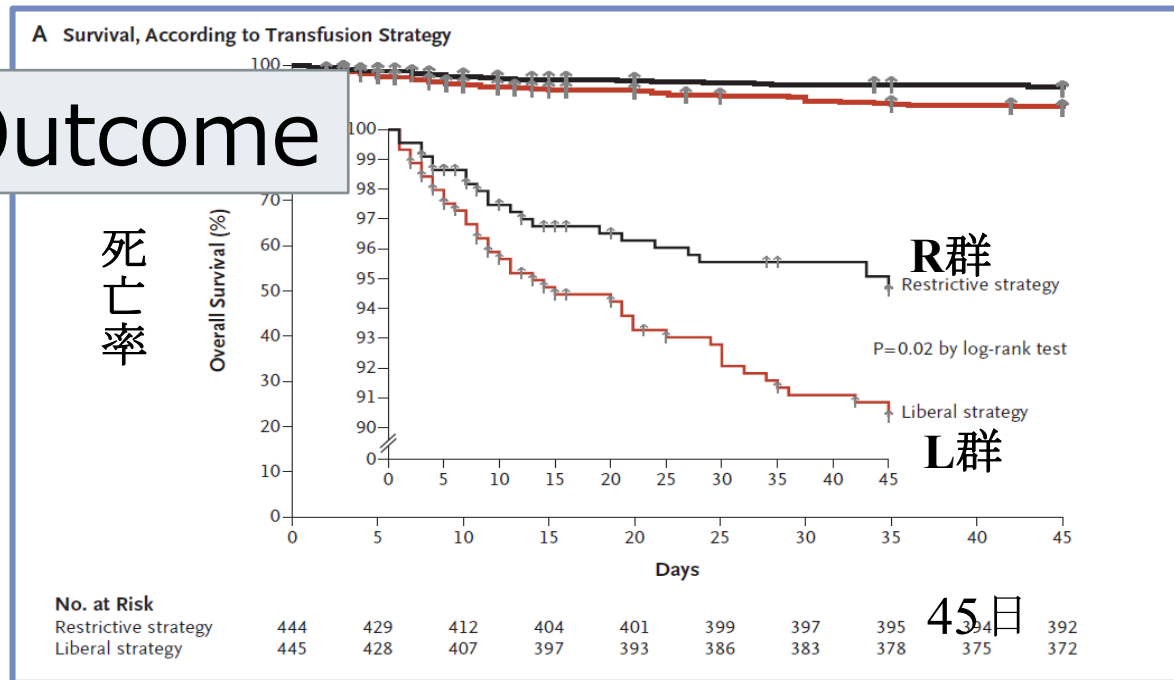
STEP3 批判的吟味

②結果は何か。(評価項目)

- **Primary Outcome,**
Secondary Outcomeはどうか。
- **治療効果の大きさはどれくらいか**
 - ・ **RRR/ARR/NNTは具体的にいくらか**

OUTCOMEはどうか。

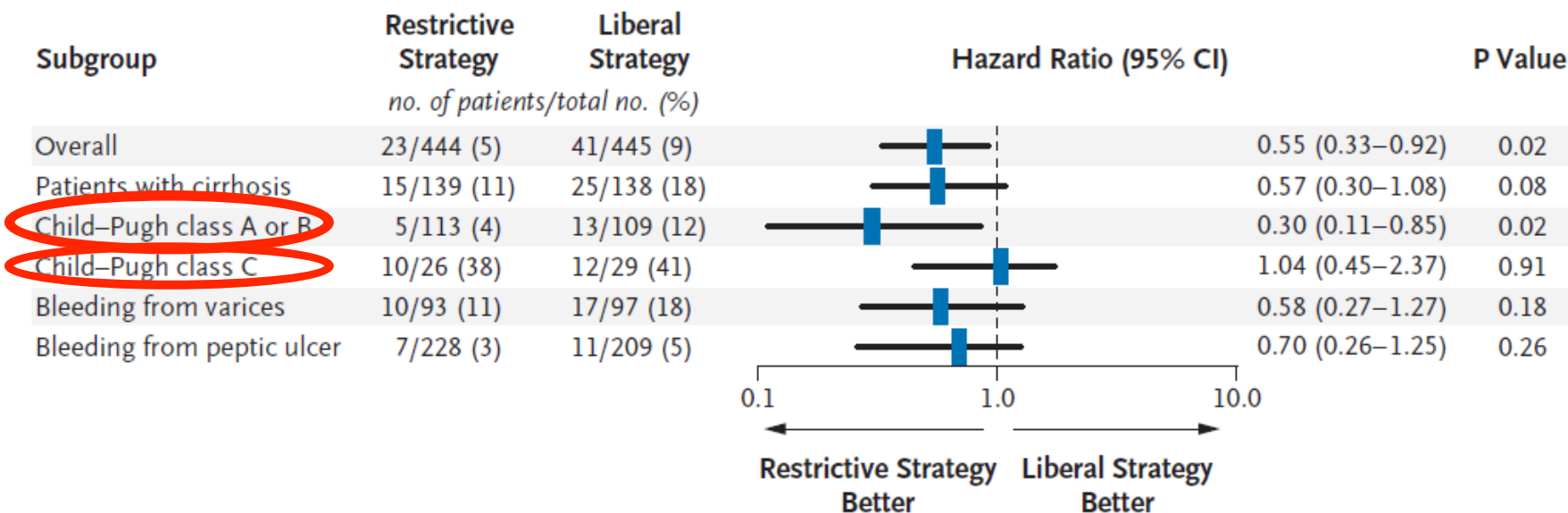
Primary Outcome



- ・ 45日後死亡率はR群の方が低い。
- ・ 内訳：止血コントロール不良R群3人、L群14人
治療合併症で死亡R群1人、L群3人
止血コントロール良、関連疾患で死亡R群19人、L群25人

Subgroup解析

B Death by 6 Weeks, According to Subgroup



- ・特に、R群の肝硬変（class A/B）患者において死亡率低下

- ・ class Cは有意差なし

※Overallの結果は、肝硬変（class A/B）患者の結果に強く影響を受けている。

再出血

入院日数

合併症

Outcome	Restrictive Strategy (N = 444)	Liberal Strategy (N = 445)	Hazard Ratio with Restrictive Strategy (95% CI)	P Value
Death from any cause within 45 days — no. (%)	23 (5)	41 (9)	0.55 (0.33–0.92)	0.02
Further bleeding — no. of patients/total no. (%)				
Overall	45/444 (10)	71/445 (16)	0.62 (0.43–0.91)	0.01
Patients with cirrhosis	16/139 (12)	31/138 (22)	0.49 (0.27–0.90)	0.02
Child–Pugh class A or B	12/113 (11)	23/109 (21)	0.53 (0.27–0.94)	0.04
Child–Pugh class C	4/26 (15)	8/29 (28)	0.58 (0.15–1.95)	0.33
Bleeding from esophageal varices	10/93 (11)	21/97 (22)	0.50 (0.23–0.99)	0.05
Rescue therapies				
Balloon tamponade	3/139 (2)	11/138 (8)		0.03
TIPS	6/139 (4)	15/138 (11)		0.04
Patients with bleeding from peptic ulcer	23/228 (10)	33/209 (16)	0.63 (0.37–1.07)	0.09
Rescue therapies				
Second endoscopic therapy	20/228 (9)	26/209 (12)		0.21
Emergency surgery	4/228 (2)	12/209 (6)		0.04
No. of days in hospital	9.6±8.7	11.5±12.8		0.01
Adverse events — no. (%)†				
Any‡	179 (40)	214 (48)	0.73 (0.56–0.95)	0.02
Transfusion reactions	14 (3)	38 (9)	0.35 (0.19–0.65)	0.001
Fever	12 (3)	16 (4)	0.74 (0.35–1.59)	0.56
Transfusion-associated circulatory overload	2 (<1)	16 (4)	0.06 (0.01–0.45)	0.001
Allergic reactions	1 (<1)	6 (1)	0.16 (0.02–1.37)	0.12
Cardiac complications§	49 (11)	70 (16)	0.64 (0.43–0.97)	0.04
Acute coronary syndrome¶	8 (2)	13 (3)	0.61 (0.25–0.49)	0.27
Pulmonary edema	12 (3)	21 (5)	0.56 (0.27–1.12)	0.07
Pulmonary complications	48 (11)	53 (12)	0.89 (0.59–1.36)	0.67
Bacterial infections	119 (27)	155 (35)	0.67 (0.53–0.85)	0.001
Septic shock	10 (2)	15 (3)	0.37 (0.08–1.21)	0.13
Septicemia	10 (2)	15 (3)	0.37 (0.08–1.21)	0.13
Septic shock or septicemia	20 (4)	30 (7)	0.37 (0.18–0.75)	0.001
Septic shock or septicemia or bacterial infections	129 (29)	170 (38)	0.67 (0.53–0.85)	0.001

Secondary outcome : R群が優っていた

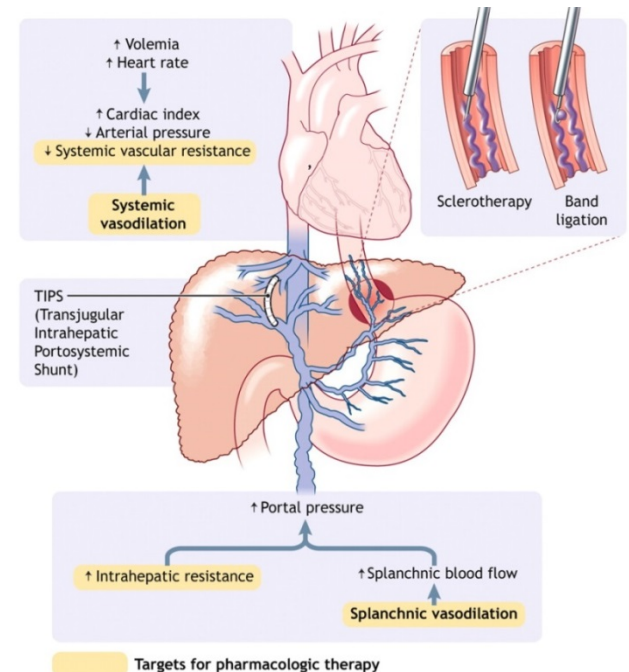
HVPG (Hepatic venous pressure gradient) (mmHg) 肝静脈楔入圧－肝静脈圧・・門脈圧に相当

始め48時間に静脈瘤からの出血認めた患者に測定。

	初回		輸血後2-3日		P値
L群	89人	20.5±3.1mmHg	77人	21.4±4.3mmHg	P=0.03
R群	86人	20.1±4.4mmHg	74人	記載なし	

輸血量が多くなると、
門脈圧も上昇する事考えられた。
実際に、

L群に輸血後HVPG上昇患者多かった。



■ 治療効果の推定量はどれくらい精確か

	死亡（人）	生存（人）	合計（人）
R群	23	421	444
I群	41	404	445
合計	64	825	

死亡率 5.18% VS. 9.21%

ARR=4.03%

NNT = $100/4.03 = 24.8$

⇒24.8人に制限輸血すると死亡が1人減る。

LIMITATIONS

- ・ 輸血が必要ではないほどの軽症は除外していた。
criteriaに当てはまる症例に限られてしまう可能性。
- ・ Overallの結果は、肝硬変(class A/B)患者の結果に強く影響を受けている。
- ・ criteria通りのHb値に達成できていない症例あり。

次ページに詳細。

LIMITATIONS

制限群であったが、輸血をしなくても
Hb9g/dl以上の患者が12%いる

Table 2. Hemoglobin Levels, Transfusions, and Cointerventions.*

Variable	Restrictive Strategy (N = 444)	Liberal Strategy (N = 445)	P Value
Hemoglobin level — g/dl			
At admission	9.6±2.2	9.4±2.4	0.45
Lowest value during hospital stay	7.3±1.4	8.0±1.5	<0.001
At discharge†	9.2±1.2	10.1±1.0	<0.001
At day 45	11.6±1.7	11.7±1.8	0.67
Patients with lowest hemoglobin <7 g/dl — no. (%)	202 (45)	81 (18)	<0.001
Patients with lowest hemoglobin >9 g/dl — no. (%)	55 (12)	67 (15)	0.28

非制限群で
18%は経過中にHb7未満になっている
15%は輸血を行っていない

まとめ

**R群の方が死亡率、再出血率、入院期間において優っていた。
特に、Child-Pugh class A/Bでは有意差が明らかであった。**

理由として、輸血により

- ①門脈圧上昇、内臓血流圧上昇し更なる出血を招く。**
- ②輸血による合併症（インオーバー、肺水腫、凝固能の異常）が生じる。**

STEP4 患者への適応

■ 論文患者と自分の患者は大きく違わないか

論文患者と本患者を比較。Exclusion criteriaに当てはまらず本患者に適応可能。

※本患者はHb5.9g/dlであり、輸血対象であった。RCC2U輸血後、Hb7.4g/dlに上昇し、追加の輸血は施行せずに対応した。

■ 医療経済学的にどうか。

輸血量の減少がはかれ、医療経済的に効果がある。

STEP5 STEP1-4の振り返り

■ NNT=24であり死亡率の低下を期待できる。

肝硬変Child-Pugh class A/B患者には制限輸血の方が死亡率を下げる可能性あり。

■ 論文の検索に多大な時間を要さなかったか

→短時間で検索できた。

■ 適切な論文を選択できたか

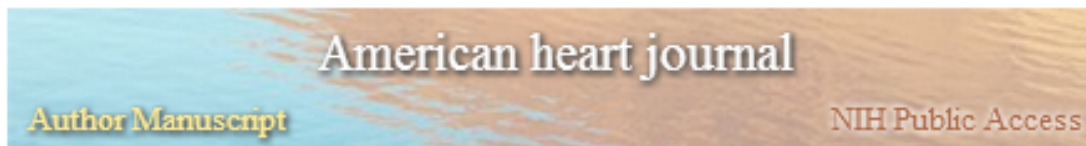
→循環動態が保たれている患者への輸血上限の目標が明確になった。

■ 過度の輸血で合併症が多い。

今回の論文では過度な輸血も予後を悪くする事がわかった。

おまけ

**「不安定な虚血性心疾患存在するようならば、
Hb9g/dl以上を維持。」の根拠の論文を検索。**



Liberal Versus Restrictive Transfusion Thresholds For Patients With Symptomatic Coronary Artery Disease

Jeffrey L Carson, MD, Maria Mori Brooks, PhD, [...], and

David O Williams, MD

Am Heart J. Jun 2013;165(6):964-971

ABSTRACTから

P : ACSまたはCAG行う安定狭心症でHb < 10g / dl以下110人

I : 非制限群 (Hb 10g / dl以上目標に輸血)

C : 制限群 (Hb < 8g / dlで輸血)

O : 30日後の死亡率、心筋梗塞、予定外の血行性再建

→非制限群で6人 (10.9%) v s . 制限群14人 (25.5%)
p=0.076

非制限群で死亡率、心筋梗塞、予定外の血行再建は少なかった。

Hb 10g / dl以上に保つことの有用性を示唆。

冠動脈は心筋の酸素消費量が増大した場合、冠動脈血流を増加させて代償するが狭窄病変ある場合、代償能が低下する。 麻酔への知的アプローチ 第7版 日本医事新報社

Thank you