

令和 4 年 4 月 22 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09367

研究課題名(和文) 下咽頭インピーダンス検査およびLPR動物モデルを用いた咽喉頭逆流症の病態解明

研究課題名(英文) The elucidation of laryngopharyngeal reflux using hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance-pH metry and animal model

研究代表者

鈴木 猛司 (Suzuki, Takeshi)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：20422230

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：咽喉頭逆流を測定可能とした24時間下咽頭インピーダンス検査(HMII)を用いて咽喉頭逆流症(LPRD)の病態解明を行った。原因不明の咽喉頭症状を有する患者の高率にLPRDを認め、内科的治療に効果が乏しくても手術治療で症状が改善したことから、原因不明咽喉頭症状患者にはHMIIが必須であり、LPRD確定診断となれば手術治療が有用であることがわかった。LPRDでは上部消化管内視鏡検査や食道インピーダンス検査が正常であることが多い事、肥満率は低い事、食道運動障害は少ない事、弱酸性の逆流や気体逆流でも症状を誘発することが明らかになり、診断を難しくする要因であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の検査で原因不明とされ、治療法がなかった咽喉頭症状に対する診断・治療の方向性を示すことができたことが、本研究の特徴である。これまで言及されていた液体や液体気体混合の逆流だけでなく、気体のみの逆流でも症状を誘発するなど、LPRDの病態の一部を突き止めたため、今後の診断向上に寄与する可能性がある。また、LPRDが誘発する異常咽喉頭症状は、咽喉頭異常感の他に、慢性咳嗽・音声障害・慢性咽頭痛・喉のつまり感・呼吸苦感など多様であり、また、特発性間質性肺炎や気管支喘息など呼吸器疾患にも関与することが知られており、これらの治療・予防法にも貢献できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Laryngopharyngeal reflux disease (LPRD) was frequently observed in Japanese patients with laryngopharyngeal reflux (LPR) symptoms. Obesity and esophagitis were uncommon in this population. Since a large number of patients with LPRD had negative acid exposure time and proximal reflux events were often non-acid, a conventional pH monitoring is insufficient. Hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance (HMII) is crucial to evaluate patients with LPR symptoms as the documentation of abnormal proximal exposure is a key for successful outcome of antireflux surgery.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：咽喉頭逆流症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胃酸の逆流が咽喉頭まで達すると咽喉頭症状を惹起することがあり、これを Laryngopharyngeal reflux disease: (LPRD) と呼ばれている。LPRD 症状は多様であり、特異的な喉頭所見が乏しく、近年のメタアナリシスによれば胃酸分泌抑制薬に有意な治療効果はないともされ、LPRD の病態解明は停滞していた。これは、LPR 測定が不可能であり LPRD 確定診断ができず、症状・他覚的所見・治療効果の検討が不十分であった事が理由とされている。

カテーテルを下咽頭食道内に 24 時間留置し、その上に配置された電極間微小電流に対する抵抗(インピーダンス)の変化により、弱酸性逆流を含めた全ての食道逆流や LPR の計測を可能とした下咽頭食道インピーダンス検査(HMII)は LPRD 診断の新しいツールとなり得るものであり、これにより長年ブラックボックスの中にあった LPRD の病態解明が再開され始めたところであった。

2. 研究の目的

原因不明とされた咽喉頭症状(咽喉頭異常感・嚔声・喉頭肉芽腫・慢性咳嗽など)に対する LPR の関与を検証し、LPRD の特性を見出し、臨床において診断/治療法を確立する事を目的とした。また LPR 動物モデルを作成し LPR と喉頭機能の関連を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

HMII にて「LPR が 24 時間で 1 回以上、かつ/もしくは食道上端までの逆流が 24 時間で 5 回以上」認められた場合を異常高位逆流(APE)とし、APE 陽性例を LPRD と診断した。(図 1)

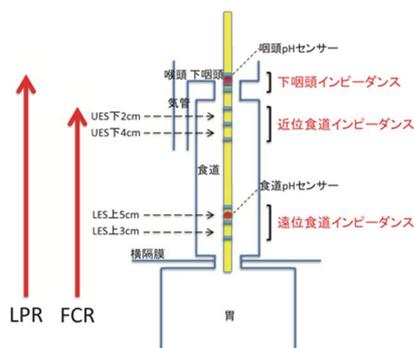


図1 24時間下咽頭食道多チャンネル pH インピーダンス検査 (HMII) APE (abnormal proximal exposure): LPR が 24 時間で 1 回以上、かつ/もしくは、FCR が 24 時間で 5 回以上認めた場合。LPR: 胃内容物が下咽頭へ到達した逆流。FCR: 胃内容物が下咽頭までは到達しないが、上部食道まで到達する逆流。

図 1

(1) 原因不明慢性咳嗽に対する LPRD 関与の検討

8 週間以上持続する咳嗽は慢性咳嗽とされ、専門医の検査や診断的治療で改善が得られないものは原因不明慢性咳嗽とされる。原因不明慢性咳嗽患者に HMII を施行し LPRD の有無を調査した。また HMII の各検査データを検討し LPRD の病態解明を行った。

(2) LPRD 関連慢性咳嗽に対する逆流防止術の効果の検討

HMII 検査により APE を認め LPRD 診断となった患者のうち、十分な説明と同意を行った後に、逆流防止術を施行した 11 例を対象とした。手術 1,3,6,12 ヶ月後の診察時に、咳嗽症状の改善度(消失/改善/不変)及び咳嗽自覚症状スコア(cough severity index [CSI;症状なし 0-症状最大値 40])を取得した。手術前後の自覚的的症状変化(CSI スコア)、および術後有害事象を後方視的観察研究により検討した。

(3) 保存的治療抵抗性 LPRD に対する逆流防止術の検討

明らかな原因を認めないものの3ヶ月以上継続する原因不明の難治性咽喉頭症状を有する患者でMII検査によりAPEを認めLPRDの診断がついた患者のうち、十分な説明と同意を行なった後に、逆流防止術を施行した28例を対象とした。手術1,3,6,12,24,36ヶ月後の診察時に、LPRD主症状の改善度(消失/改善/不変)および自覚的症状スコア[frequency scale for the symptoms of GERD (FSSG;異常値:8以上)、reflux symptom index (RSI;異常値:14以上)]を取得した。術前の自覚症状(GERD典型症状の有無、病歴期間、FSSG・RSIスコア)、喉頭内視鏡検査[reflux finding score (RFS;異常値:8以上)]、上部消化管内視鏡検査(食道粘膜病変、食道裂孔ヘルニアの有無)、食道内圧検査、HMII検査結果、逆流防止術前後の自覚的症状変化(FSSG・RSIスコア)、および術後有害事象を後方視的観察研究により検討した。

(4)気体逆流が誘因となるLPRDの検討

原因不明慢性咳嗽患者2名にHMIIを施行し、異常に多い気体LPRを認め、CSI・RSI・FSSG及び気体逆流の性状、逆流防止術の効果の検討を行った。

(5)24時間食道インピーダンスpH検査(MII-pH)と24時間下咽頭インピーダンス検査(HMII)を用いたLPRDの病態解明

GERD診断の現在のGoldstandardはMII-pHと上部消化管内視鏡検査結果からLion Consensusに基づいて行われている。12週以上継続する咽喉頭症状を持つ患者でLion Consensusに基づきGERDが否定された患者21名にHMIIを施行しLPRDの存在を検討した。

(6)LPR動物モデルを用いたLPRと咽喉頭機能の検討

マウスの前胃・腺胃境界部を結紮しLPRモデルを作成し、除脳非動化し、反回神経・横隔神経・上喉頭神経に双極銀電極を装着し、逆行性刺激をしながら喉頭運動ニューロンを同定する。安静時上喉頭神経刺激、HClの喉頭滴下時の呼吸、発声の活動パターンを検討する。

4.研究成果

(1)原因不明慢性咳嗽に対するLPRD関与の検討

日本人原因不明慢性咳嗽患者の73%にAPEを認めLPRDが原因である可能性が示唆された。欧米では肥満が原因でLPRDに起因する慢性咳嗽が多いと考えられていたが、肥満が比較的少ない日本人でもその割合は同様であることがわかった。また、GERD診断基準の1つであるAcid exposure timeは68%が正常値であり、約40%のLPRを含めた高位逆流は非酸性の逆流であったことから、24時間pHモニタリングでは診断が難しく、原因不明慢性咳嗽の診断にはHMIIが有用であると考えられた。以上のことから、原因不明慢性咳嗽では胃酸分泌抑制薬の効果がなくともHMIIを行い、LPRD診断を行う必要があると考えられた。本研究は右記にまとめ、第70回日本気管食道学会奨励賞を受賞した。(24時間下咽頭食道多チャンネルpHインピーダンス検査(HMII)を用いた原因不明慢性咳嗽に対する咽喉頭逆流症の関与の検討。日本気管食道学会会報2018; 69: 229-235)

(2)LPRD関連慢性咳嗽に対する逆流防止術の効果の検討

逆流防止術は全例、四谷メディカルキューブ関洋介医師の執刀で Nissen 噴門形成術を行った。術後経過観察期間は 12[3-12]ヶ月(中央値[範囲])であった。咳嗽は直近の外來にて 11 例(100%)に改善を認め、その中で 8 例(73%)は症状の消失を認めた。逆流防止術 1 ヶ月後の時点で CSI スコアは術前より有意に低下した(図 2)。逆流防止術の有害事象である 3 ヶ月以上継続する「食事時の心窩部のつまり感」を 3 例(27%)に認めたが、ゆっくりよく噛めば普通食を食べることが可能であり軽微なものであった。以上のことから、HMII にて APE を認め LPRD 診断となった慢性咳嗽症例は内科的治療抵抗性であっても手術治療で治療し得る可能性を示すことができた。本研究は第 32 回日本喉頭科学会総会・学術講演会にて講演を行い、右記にまとめた。(対応に悩む喉頭疾患 慢性咳嗽 . 日本喉頭科学会 2020; 32: 155-160.)

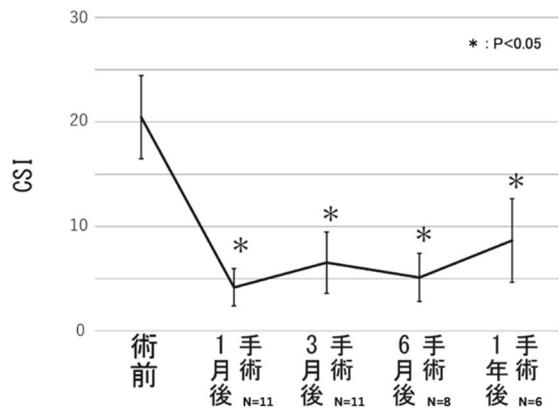


図 2

(3) 保存的治療抵抗性 LPRD に対する腹腔鏡下逆流防止術の検討

逆流防止術施行した LPRD28 例のうち、BMI 25 以上の肥満者は 4 例(14%)のみであった。6 例(21%)は GERD 定型症状を伴わなかった。RFS スコアは 68%で正常域であった。上部消化管内視鏡検査にて明らかな食道粘膜障害を認めたのはロサンゼルス分類 grade A の 2 例(7%)のみであり、滑脱型食道裂孔ヘルニアは 18 例(64%)に認められた。AET は 15 例(54%)が正常値であり、全症例における総 LPR および FCR 458 イベント中で 189 イベント(41%)は非酸性逆流であった。

逆流防止術は全例 Nissen 噴門形成術を行い、術後経過観察期間は 12[3-36]ヶ月(中央値[範囲])であった。PPI は術後全例で中止された。LPRD 主症状は直近の外來にて 26 例(93%)に改善を認め、その中で 16 例(57%)は症状の完全消失を認めた。各 LPRD 主症状別の改善率は図 3 に示す。LARS 後 3 ヶ月の時点で FSSG、RSI スコアは有意に低下し、RSI スコアは正常値となった。一方、2 例(7%;慢性咽頭痛、口臭)は症状不変であった。RSSI、RSI スコアは術前(off PPI)と直近の外來時を比較し、共に有意な低下を認めた。LARS の有害事象である 3 ヶ月以上継続する「食事時の心窩部のつまり感」を 5 例(18%)に認めたが、ゆっくりよく噛めば普通食を食べる事が可能であり軽度なものであった。以上より、HMII にて異常高位逆流を認め LPRD 診断症例は保存的治療抵抗性であっても逆流防止術で高い治療効果が得られることがわかった。本研究は右記にまとめ、令和 2 年度日本喉頭科学会優秀論文賞を受賞した。(保存的治療抵抗性咽喉頭逆流症に対する腹腔鏡下逆流防止術(LARS)の検討. 日本喉頭科学会 2020; 32: 29-36)

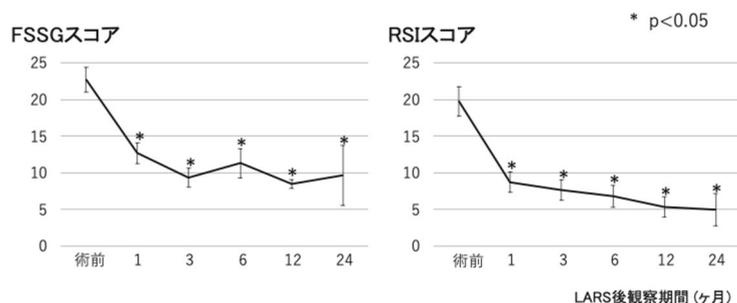
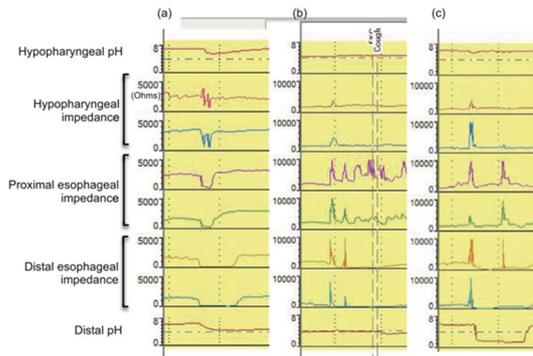


図 3 術前術後の自覚的症狀 (FSSG, RSI 平均スコア) の変化
術前と比較し術後の FSSG, RSI スコアは有意に低下した。
平均±標準誤差。*(p<0.05)は術前との比較。

図 3

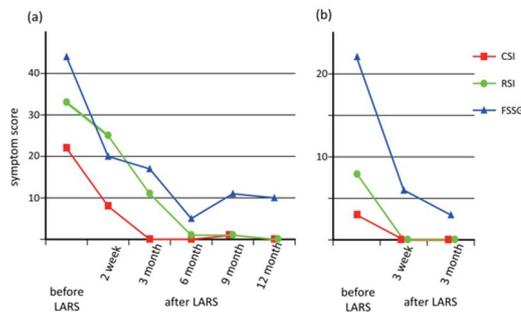
(4) 気体逆流が誘因となる LPRD の検討



HMII の異常高位逆流の定義には該当しないが、気体の異常 LPR を 2 名に認めた。症例 1 では 21 回の気体 LPR 中、15 回は下咽頭で minor pH drop を認め、6 回は pH 変化を認めなかった。症例 2 では 23 回の気体 LPR 中、18 回は下咽頭で minor pH drop を認め、5 回は pH 変化を認めなかった(図 4)。

図 4 下咽頭インピーダンス検査における逆流パターン

(a)液体の LPR (b)気体の LPR 後に咳嗽が誘発される (c) 気体の LPR でも咳嗽は誘発されない



両症例共に希望があり逆流防止術を施行し、症状は消失した(図 5)。以上より、気体逆流でも LPRD 症状を誘発する可能性が解明され、今後の LPRD 診断治療に寄与すると考えられる。本研究は右記にまとめ、第 21 回日本咳嗽学会最優秀賞を受賞した。("Gas" laryngopharyngeal reflux cause unexplained chronic cough. *Auris Nasus Larynx*.

2020;20: 30135-8) 図 5 逆流防止術後の症状変化 (a)症例 1 (b)症例 2

(5)24 時間食道インピーダンス pH 検査(MII-pH)と 24 時間下咽頭インピーダンス検査(HMII)を用いた LPRD の病態解明

MII-pH と上部消化管内視鏡検査結果から Lion Consensus に基づき GERD を否定された 12 週以上継続する咽喉頭症状を持つ患者 21 名中、HMII にて 17 名(81%)に APE を認め LPRD と診断された。8 名に逆流防止術を施行し術後に有意な症状の改善を認めた。以上より、GERD 診断で重要な acid exposure time や食道粘膜障害は、LPRD では正常であることがあり、MII-pH と上部消化管内視鏡検査だけでは診断が不十分となるため、HMII が必須であることがわかった。これは LPR を含めた異常高位逆流が LPRD 症状を誘発するためであり、GERD とは異なる病態である可能性を指摘した。本研究は右記にまとめた。("Reflux-related extraesophageal symptoms until proven otherwise"; a direct measurement of abnormal proximal exposure based on hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance as a reliable indicator for successful treatment outcomes. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022.28.69-77)

(6) LPR 動物モデルを用いた LPR と咽喉頭機能の検討

コロナ禍での共同研究機関における実験遂行が難しかった。

以上の研究結果により LPRD の病態の一部が解明され、原因不明疾患の診断治療の指針を示すことができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Suzuki Takeshi, Seki Yosuke, Matsumura Tomoaki, Ikari Jun, Arai Makoto, Hanazawa Toyoyuki, Okamoto Yoshitaka, Suzuki Haruhiko, Kurokawa Yoshimoti, Umezawa Akiko, Kasama Kazunori, Hoppo Toshitaka	4. 巻 48
2. 論文標題 “Gas” laryngopharyngeal reflux cause unexplained chronic cough	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 1026-1030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.05.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsumura Tomoaki, Arai Makoto, Suzuki Takeshi, Hoppo Toshitaka, Seki Yosuke, Kasamatsu Shingo, Ishigami Hideaki, Ishikawa Kentaro, Okimoto Kenichiro, Akizue Naoki, Maruoka Daisuke, Nakagawa Tomoo, Odaka Takeo, Okamoto Yoshitaka, Kato Naoya	4. 巻 17
2. 論文標題 Clinical utility of salivary pepsin measurement in patients with proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective comparative study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 339-347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-020-00714-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 鈴木 猛司, 関 洋介, 松村 倫明, 櫻井 大樹, 花澤 豊行, 岡本 美孝, 北方 敬敬	4. 巻 32
2. 論文標題 保存的治療抵抗性咽喉頭逆流症に対する腹腔鏡下逆流防止術(LARS)の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本喉頭科学会会報	6. 最初と最後の頁 29-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5426/larynx.32.29	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木猛司	4. 巻 32
2. 論文標題 対応に悩む喉頭疾患 慢性咳嗽	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本喉頭科学会会報	6. 最初と最後の頁 155-160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木猛司、関洋介、松村倫明、北方敏敬	4. 巻 69
2. 論文標題 24時間下咽頭食道多チャンネルpHインピーダンス検査(HMII)を用いた 原因不明慢性咳嗽に対する咽喉頭逆流症の関与の検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日気食会報	6. 最初と最後の頁 229-235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Takeshi, Seki Yosuke, Matsumura Tomoaki, Arai Makoto, Hanazawa Toyoyuki, Okamoto Yoshitaka, Suzuki Haruhiko, Kasama Kazunori, Umezawa Akiko, Kurokawa Yoshimoti, Hoppo Toshitaka	4. 巻 28
2. 論文標題 Reflux-related Extraesophageal Symptoms Until Proven Otherwise: A Direct Measurement of Abnormal Proximal Exposure Based on Hypopharyngeal Multichannel Intraluminal Impedance as a Reliable Indicator for Successful Treatment Outcomes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurogastroenterology and Motility	6. 最初と最後の頁 69 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5056/jnm20228	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木猛司
2. 発表標題 逆流関連慢性咳嗽-GERDとLPRDの違い-
3. 学会等名 第22回 日本咳嗽学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木猛司
2. 発表標題 対応に悩む喉頭疾患-慢性咳嗽-
3. 学会等名 第32回 日本喉頭科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木猛司, 黒川友哉, 米田理葉, 茂木愛, 木村健太郎, 吉川直子, 米倉修二, 茶園英明, 花澤豊行, 岡本美孝
2. 発表標題 原因不明慢性咳嗽に対する咽喉頭逆流症の関与の検討
3. 学会等名 第96回 千葉県地方部会 学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木猛司
2. 発表標題 下咽頭食道多チャンネルインピーダンス検査により治療法を確定し得た喉頭肉芽腫2症例
3. 学会等名 第32回 日本口腔・咽頭科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 猛司, 関 洋介, 松村 倫明, 北方 敏
2. 発表標題 難治性咽喉頭症状に対する24時間食道インピーダンスpH検査と下咽頭食道インピーダンス検査結果の検討
3. 学会等名 第71回 日本気管食道科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木猛司
2. 発表標題 Unexplained chronic coughに対し、24時間下咽頭食道多チャンネルインピーダンス検査(HMII)にて咽喉頭逆流(LPR)の存在を証明し、治療し得た一例
3. 学会等名 第19回日本咳嗽学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木猛司
2. 発表標題 24時間下咽頭食道多チャンネルインピーダンスpH検査により原因を特定し,治療し得た難治性咽喉頭異常感の一例
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科臨床学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木猛司
2. 発表標題 24時間下咽頭食道多チャンネルpHインピーダンス検査により咽喉頭逆流を認めた音声障害患者の検討
3. 学会等名 第63回 日本音声言語医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木猛司
2. 発表標題 24時間下咽頭食道多チャンネルpHインピーダンス検査を用いた咽喉頭症状に対する咽喉頭逆流の関与の検討
3. 学会等名 第70回 日本気管食道科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木猛司
2. 発表標題 24時間下咽頭食道多チャンネルインピーダンスpH検査(HMII)を用いた原因不明慢性咳嗽に対する咽喉頭逆流症の関与の検討
3. 学会等名 第29回 気管食道科専門医大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木猛司
2. 発表標題 PPI抵抗性咽喉頭逆流症に対する外科的治療の有効性の検討
3. 学会等名 第31回 日本喉頭科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木猛司 関洋介 松村倫明 花澤豊行 Toshitaka Hoppo
2. 発表標題 咽喉頭逆流関連 難治性慢性咳嗽に対するボノプラザン治療効果の検討
3. 学会等名 第33回 日本喉頭科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 鈴木猛司
2. 発表標題 咽喉頭逆流症(LPRD)の考え方- 症状・診断・治療法 -
3. 学会等名 第75回日本食道学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 鈴木猛司
2. 発表標題 大学院, 留学, そして現在. 経験から想うこと
3. 学会等名 第83回耳鼻咽喉科臨床学会総会(招待講演)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 鈴木猛司
2. 発表標題 咽喉頭逆流(LPR)に起因する様々な症状・所見 そして最新診断・治療法
3. 学会等名 令和3年度山梨県地方部会定期総会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 鈴木猛司	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 3
3. 書名 JOHNS 感冒後にのどの違和感が続き咳払いをする患者への対応をどうしますか?	

1. 著者名 鈴木猛司、渡邊雄介	4. 発行年 2019年
2. 出版社 全日本病院出版会	5. 総ページ数 8
3. 書名 ENTONI 【咽喉頭逆流症-診断・治療のポイント-】咽喉頭逆流症の症状と対処法(

1. 著者名 鈴木猛司	4. 発行年 2022年
2. 出版社 全日本病院出版会	5. 総ページ数 6
3. 書名 ENTONI 耳鼻咽喉科医が知っておきたい薬の知識	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松村 倫明 (Matsumura Tomoaki) (00514530)	千葉大学・医学部附属病院・講師 (12501)	
研究分担者	関 洋介 (Seki Yosuke) (00774407)	医療法人社団あんしん会四谷メディカルキューブ(臨床研究管理部)・減量・糖尿病外科センター・医師 (92655)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	Allegheny Health Network		