

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09927

研究課題名（和文）動脈硬化患者におけるプロポフォル使用時の中心血圧低下の機序と予測因子

研究課題名（英文）Mechanisms and predictors of central blood pressure reduction by propofol in patients with atherosclerosis

研究代表者

岡田 芳幸（Okada, Yoshiyuki）

広島大学・病院（歯）・教授

研究者番号：70566661

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）：基礎疾患を有する患者では治療時の有害事象が発生しやすい。これを回避するため、プロポフォルによる鎮静や全身麻酔が応用される場合が増えた。一方、プロポフォルが血圧を低下させる作用はよく知られており、中心動脈で過度の低下が起こると脳虚血、心筋虚血のリスクが上昇する。ところが、プロポフォルが中心動脈圧に与える影響は不明である。そこで、プロポフォル使用時の中枢性血圧調節能と中心動脈の脈波構成要素を評価した。その結果、血圧低下は末梢より中心動脈で大きい、中枢性圧反射は減弱する、圧反射感受性が低いと血圧低下が大きい、血圧決定要素の脈波増大圧は低下する、反射脈波の到達時間が遅れることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会により、循環器疾患を含む基礎疾患を有する患者が歯科を訪れる機会が増えた。従来、プロポフォルの血管拡張作用と血圧変化に着目した研究は存在したが、いずれも全身的な血圧を評価したものであった。本研究は循環器イベントの危険因子である頸動脈圧と大動脈圧を初めて評価した。また、中枢性血圧調節機構や中心動脈圧構成要素を前方波と反射波に分けて検証し、中心動脈圧低下の原因を明らかにした。プロポフォルによる中心動脈圧低下の因子を明らかにしたことで、低下推定式を算出することが可能となった。つまり、本研究により今後さらに増加するハイリスク患者の治療時有害事象の発生を抑制できることを示唆した。

研究成果の概要（英文）：Patients with underlying diseases are increasing and they are prone to adverse events during dental treatment. To avoid this, sedation or general anesthesia with propofol is widely applied. On the other hand, it is well known that propofol lowers blood pressure, and excessive reduction of central arterial pressure increases the risk of cerebral and myocardial ischemia. However, the effect of propofol on central arterial pressure is unknown. Therefore, we evaluated the central blood pressure control system and pulse wave components of the central artery during sedation with propofol. As a result, we found that the decrease in blood pressure was greater in the central artery than in the peripheral artery, the central baroreflex was attenuated, the decrease in blood pressure was greater when baroreflex sensitivity was low, the pulse wave augmentation pressure, one of the determinants of systolic blood pressure, was decreased, and the arrival time of the reflected pulse wave was delayed.

研究分野：社会系歯学関連（障害者歯科・有病者歯科・循環生理学）

キーワード：中心動脈圧 圧受容器反射感受性 脈波増大圧 脈波伝播速度 プロポフォル 静脈内鎮静法 脈波実効反射距離 動脈硬化

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会により、基礎疾患を有する高齢者や障害者が歯科を訪れる機会は急増した。特に高血圧などの循環器疾患の罹患率は高く<sup>1)</sup>、歯科治療時の疼痛や不安により有害事象が起こりやすい状況となっている。実際に歯科治療中の偶発症として最も多いのは血圧上昇に起因した循環器イベントであるため<sup>2)</sup>、予備力の低い患者では歯科ストレスを軽減し、急激な血圧上昇を抑える必要がある。そのため、精神鎮静法や全身麻酔を応用した治療の需要が高まっている。使用薬剤の中でもプロポフォールは導入、及び覚醒が早く、調節性に富むことから鎮静法や全身麻酔法に広く利用されている。一方、プロポフォールは高頻度で全身的な血圧を低下させる副作用がよく知られている<sup>3)</sup>。もし、中心動脈圧が過度に低下すると脳虚血や心筋虚血などの致死的な循環器イベントの発生リスクが上昇する。ところが、プロポフォールが中心動脈圧に与える影響、中心動脈圧の低下を起こす作用機序は不明であった。

脈波は中心動脈圧の構成要素であり、心収縮時に末梢へ向かう前方波と、末梢血管抵抗ミスマッチ部で同時に発生する反射波から構成されている<sup>4)</sup>。両者が中心動脈で重なることで合成され、脈波が増大することで中心動脈圧を形成する(図1)。もし、脈波伝播速度が遅く、反射距離が長いと反射波の到達が遅延し、両者の合成範囲が減ると増大圧は小さくなり、その結果、中心動脈圧は低下する。末梢血管を拡張させると抵抗ミスマッチが減り、反射波発生部が末梢側に移動して反射距離が長くなる<sup>5)</sup>。プロポフォールは末梢血管を拡張させることが知られているため<sup>6)</sup>、脈波の反射距離が長くなることで増大圧の減少と介して中心動脈圧を低下させることが予想される。また、プロポフォールを末梢動脈に局限投与しても血管は拡張せず、全身投与でのみ血管拡張を起こす<sup>7)</sup>。以上から、プロポフォールは血管への直接作用よりも、中枢性血圧調節機構を抑制する可能性がある。中枢性血圧調節機構には中心動脈に存在する血圧受容器からの求心性の信号をとらえ、心拍出量や血管抵抗をコントロールすることで血圧を調整する圧受容器反射が存在する。プロポフォールにより中枢調節能が减弱し圧反射の感受性が低下していることも予想される。しかしながら、プロポフォールの使用によって発生する中心動脈圧の低下に関してこのような発生機序は確認されていなかった。治療中の合併症を防ぐためにもこれらの機序を明らかにすることは現在の超高齢社会において非常に重要な課題である。

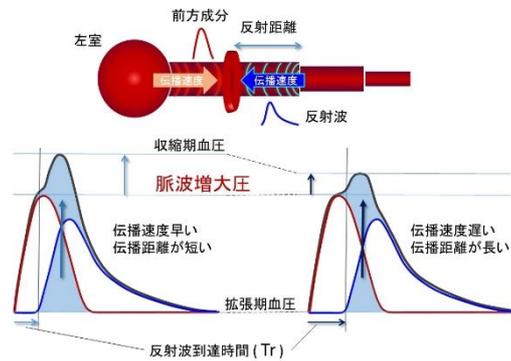


図1. 脈波形成因子

### 2. 研究の目的

プロポフォール使用時の中心動脈圧の低下とその機序を明らかにする。そこで、本研究ではプロポフォールによる鎮静中に中枢性血圧調節機構の圧反射感受性と中心動脈圧の器質的構成要素である脈波がどのような影響を受けるかを評価した。

そのために、プロポフォール投与前後の頸動脈圧、大動脈圧、脈波増大圧及び反射波到達時間を計測するとともに、中枢性圧反射感受性(cBRS)を求め、以下仮説を検証した。

- プロポフォールによる血圧低下は全身的な血圧と比較し、中心動脈でより大きい
- 中心動脈では反射波到達時間の遅れによる増大圧の低下が起こる
- 中枢性血圧調節機構である圧反射感受性は低下する

### 3. 研究の方法

歯科治療においてプロポフォールによる静脈内鎮静法を予定した患者のうち、慢性疾患(Ⅰ度高血圧を除く)がなく、本研究への参加に同意を得た健常成人37名を対象とした。

#### 【研究Ⅰ】

##### プロポフォールによる全身的血圧の低下を確認と常用薬の影響の評価：

プロポフォールによるシステミックな血圧低下は静脈内鎮静法中に連続血圧を測定し、投与前5分間の平均と至適鎮静度が得られた5分間の平均を比較した。また、静脈内鎮静法が応用される患者は抗精神病薬を服用していることが多いため、その血圧低下に抗精神病薬の影響があるかを調べるために服用群と非服用群で低下に差がないか比較した。

#### 【研究Ⅱ】

##### プロポフォールによる全身的(末梢)血圧と中心動脈圧の低下度の比較：

研究Ⅰで常用薬の服用がないもの、および抗精神病薬の服用がなく、その他の薬剤の休薬(Wash-out)が可能なもの7名を対象にし、健常生活(JNC8)<sup>8)</sup>を1週間、激しい運動の制限

を 24 時間、アルコール・カフェイン摂取禁止を 12 時間、絶食を 6 時間 (Run-in) 静脈内鎮静法前に行った。試験当日は仰臥位で心電図、カフ血圧、連続血圧を測定するとともに、ストレインゲージ法を用いて、頸動脈と橈骨動脈の脈波を記録する。さらに橈骨動脈の脈波と正中動脈圧からトランスファーフังก์ション法を用いて中心動脈脈波と大動脈圧を推定した。

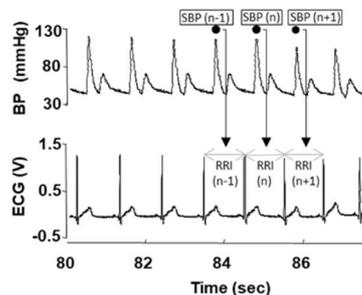
### プロポフォールによる中心動脈圧低下の脈波要因の解明:

上記の方法で記録した頸動脈波形及び推定された大動脈波形から脈波増大係数 (AIx: 増大圧/脈圧 × 100, %) と反射波到達時間 (Tr, ms) を算出した。さらに、頸動脈脈波と大腿動脈脈波の発生時間の差と、距離の差から脈波伝播速度 (PWV, m/s) を計測し、反射距離 (ERD, m) を Tr と PWV の積から算出した。これらを、プロポフォール投与前後で行い比較した。

#### 【研究 III】

### プロポフォールによる血圧低下と圧反射感受性の関連性:

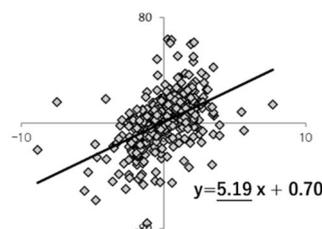
研究 I の対象者のうち、抗精神病薬、交感神経活動に作用する薬剤を服用する患者を除いた 11 名を対象とした。フィンガープレチスモグラフィから得られた動脈波形のピーク値とナディア値をそれぞれ SBP および DBP とし、第二誘導心電図から得られた R-R 間隔 (RRI) を求めた。プロポフォール投与前の安静 5 分間と、プロポフォール投与後至適鎮静度に達したのちの 5 分間のそれぞれで SBP と RRI の関係から圧反射感受性を求め比較した。解析方法の概要を図 2 に示す。



$$\Delta SBP(n) = SBP(n) - SBP(n-1)$$

$$\Delta RRI(n) = RRI(n) - RRI(n-1)$$

$$(x, y) = [\Delta SBP(n), \Delta RRI(n)]$$



$$cBRS = 5.19 \text{ (msec/mmHg)}$$

図 2. 圧反射感受性 (cBRS) の解析方法

## 4. 研究成果

### 【研究 I】

プロポフォールによる血圧低下は対象者 37 名全てにおいて観察され、全体平均において 5 分目以降に有意な低下となった (図 3)。しかしながら、抗精神病薬服用者と非服用者ではプロポフォール投与量が同程度にもかかわらず、血圧低下量は異なり、非服用者で大きかった ( $p = 0.023$ ) (表 1)。つまり、抗精神病薬の服用はプロポフォールによる血圧低下の程度の影響を与えることが示唆された。そのため、中心動脈の脈波因子及び中枢性血圧調整機構を評価するうえで、抗精神病薬服用患者を除外することとした。一方、心拍数は変化を認めないか、いくらか上昇した。これは血圧低下の代償作用として血圧を維持する圧反射の働きであることが示唆された。

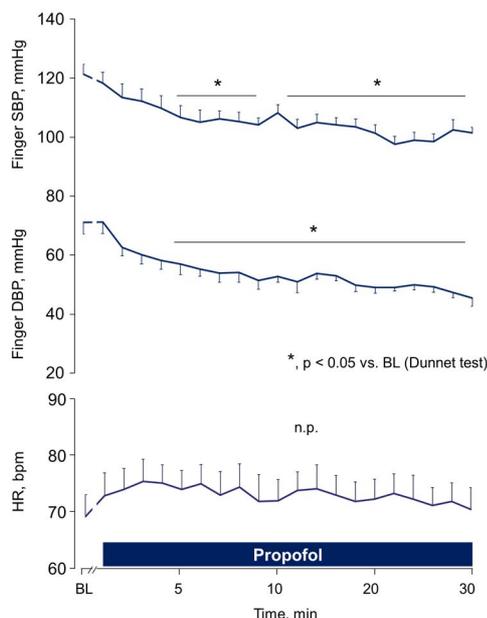


図 3. プロポフォールに循環動態

表 1. 抗精神病薬服用者及び非服用者の血圧低下の比較

		Medication group	Non-medication	p-value
Before IVS	SBP (mmHg)	136.6 ± 14.5	140.2 ± 13.7	0.437
	DBP (mmHg)	79.7 ± 11.0	84.6 ± 15.6	0.279
	MBP (mmHg)	98.7 ± 10.6	103.1 ± 13.0	0.261
	HR (bpm/min)	104.9 ± 21.7	97.8 ± 21.0	0.320
Optimal sedation	SBP (mmHg)	122.6 ± 12.8	118.5 ± 11.5	0.315
	DBP (mmHg)	73.6 ± 10.9	68.3 ± 11.1	0.149
	MBP (mmHg)	89.9 ± 9.8	85.0 ± 9.4	0.128
	HR (bpm/min)	91.1 ± 13.0	85.0 ± 14.1	0.184
Change in MBP (mmHg)		-8.7 ± 10.1	-18.1 ± 13.7	0.023 *

means ± SD

## 【研究 II】

末梢動脈と中心動脈ともにプロポフォールの使用時の血圧低下は観察されたが、中心動脈においてその低下度が大きく、至適鎮静を得た状況では末梢動脈の血圧よりも中心動脈血圧は有意に低い値を示した(図4)。つまり、実際の臨床における静脈内鎮静法時に測定する上腕カフで測定された血圧よりも、大動脈、頸動脈における血圧はより低いことが示唆された。

次にプロポフォールの投与前後で中心動脈における脈波形成因子を解析したところ、プロポフォールの投与時には収縮期血圧の決定要因である脈波増大率は低下し、AIxは有意に減少していた(図5A)。また、脈波前方成分に反射が合成する開始点は遅延し、Trは有意に延長していた(図5B)。さらに、Trの変化はAIxと強い負の相関を示した(図5C)。以上の結果から、プロポフォールによって誘発される血管拡張/弛緩により、

反射波が中心動脈に到達する時間が遅れ、合成範囲が減少することで増大率が減少し、収縮期血圧の低下が起こっていることが明らかとなった。

さらに反射波の到達の遅れは、血管拡張による反射距離の増大よりも、脈波伝播速度の低下が関与することが確認され、ベースラインのPWVが高いほどその影響が大きいことも確かめた。以上から、術前のPWVはプロポフォールによる血圧低下量の予測因子となり得ることが分かり、予測式を導くために今後多くの症例で検証する必要性が示された。

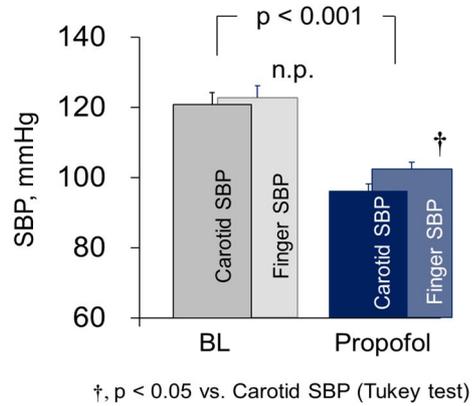


図4. プロポフォールによる血圧低下

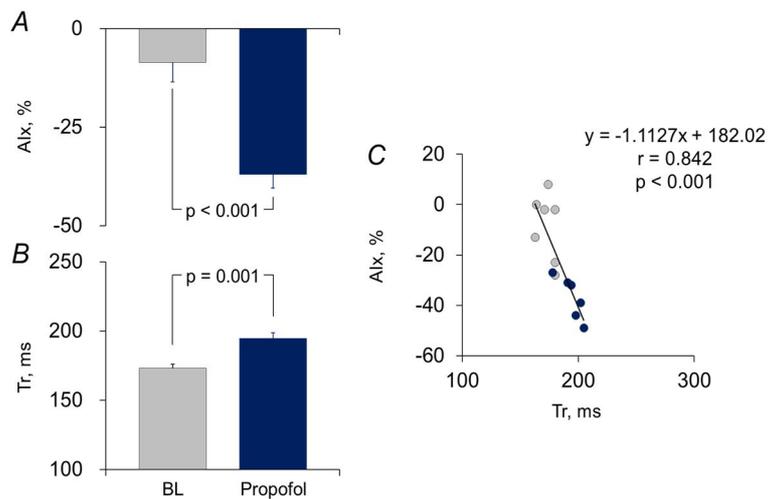


図5. プロポフォールによるAIxとTrの変化及び両者の関係

## 【研究 III】

プロポフォール投与後、ベースライン(BL)と比較して、収縮期血圧および拡張期血圧はともに低下した( $p=0.0004$  and  $0.0006$ )。それに伴って、cBRSも有意に低下していた( $p=0.0473$ )。その一方で、心拍数、RRIには差を認めなかった(図6)。

次に、cBRSの変化を血圧低下が大きい群と小さい群に分けて比較した。その結果、血圧低下が大きい群ではcBRSは低下傾向を示した( $p=0.086$ )にもかかわらず、血圧低下が小さい群ではcBRSの低下を認めなかった( $p=0.3690$ )。以上の結果から、プロポフォールによる血圧低下は、心臓性圧受容器反射感受性の低下を伴い、感受性が低くなる場合には血圧の低下量

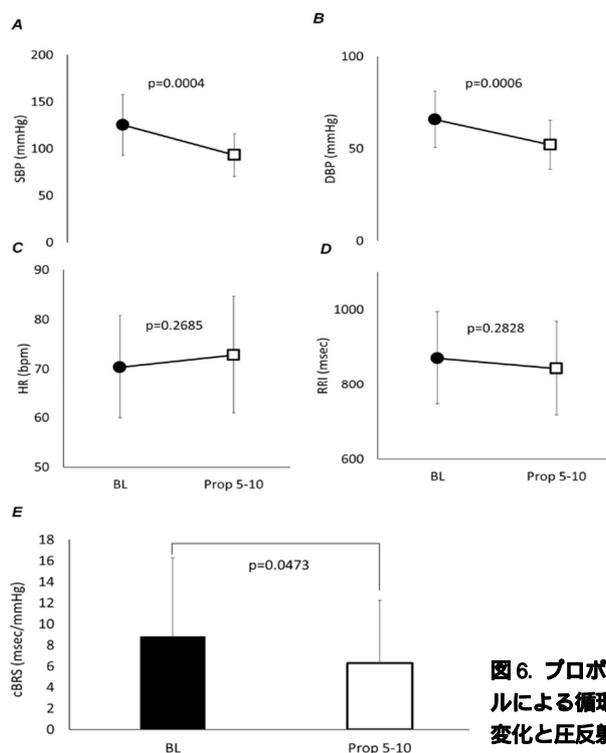


図6. プロポフォールによる循環動態の変化と圧反射感受性

も大きくなることが示唆された。その結果、圧反射感受性が低くなるほど、中枢性血圧維持能が減弱され、血圧低下が顕著となることが明らかとなった(図7)。

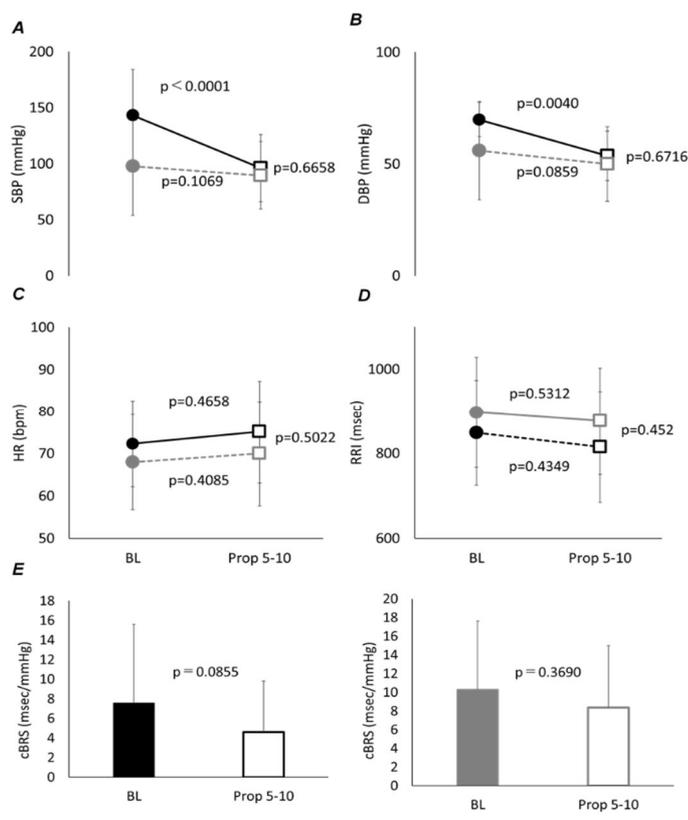


図7. プロポフォールによる血圧低下群、非低下群の圧反射感受性の比較

< 引用文献 >

Lim et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2012, 2224-2260

染谷ほか 歯科麻酔に関連した偶発症に. ついて日歯麻誌, 27, 1999, 365-373

Bendel S et al. Propofol causes more hypotension than etomidate in patients with severe aortic stenosis: a double-blind, randomized study comparing propofol and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 51(3), 2007, 284-289

O'Rourke et al. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol.*, 51(6), 2001, 507-522

Latson et al. Effect of nitroglycerin on aortic impedance, diameter, and pulse-wave velocity. *Circ Res.*, 62(5), 1988, 884-90

Ebert et al. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*, 76(5), 1992, 725-33

Robinson et al. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology*, 86(1), 1997, 64-72

James et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 311(5), 2014, 507-520

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 宮崎裕則, 隅田佐知, 磯野員達, 古谷千昌, 朝比奈滉直, 宮原康太, 小笠原正, 岡田芳幸	4. 巻 第30巻
2. 論文標題 歯科治療時に応用したプロポフォルによって誘発される血圧低下と圧受容器反射感受性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 有病者歯科医療	6. 最初と最後の頁 88-95
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 尾田 友紀, 古谷 千昌, 宮原 康太, 宮崎 裕則, 小田 綾, 向井 友宏, 好中 大雅, 今戸 瑛二, 大植 香菜, 高橋 珠世, 時数 智子, 溝田 結日, 向井 明里, 入船 正浩, 岡田 芳幸	4. 巻 第52巻
2. 論文標題 広島大学病院障害者歯科における静脈内鎮静法の現状と臨床統計学的分析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 広島大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 1-6
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 岩崎 仁史, 伊沢 正行, 磯野 員達, 望月 慎恭, 松村 康平, 岡田 芳幸, 小笠原 正	4. 巻 44巻
2. 論文標題 静脈麻酔下における歯科処置時のプロポフォル投与量の増加要因	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 松本歯学	6. 最初と最後の頁 1-6
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 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yoshiyuki Okada, Kazushige Isono, Yudai Higuchi, Tatsuhisa Mitsui, Kota Miyahara, Chiaki Furutani, Hironao Asahina, Tadashi Ogasawara
2. 発表標題 Propofol Decreases Augmentation Index of the Central Arteries via a Delay in the Pulse Wave Reflection
3. 学会等名 Experimental Biology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hironori Miyazaki, Kota Miyahara, Tomoko Tokikazu, Haruka Yasuda, Chiaki Furutani, Yurina Yoshida, Yuki Oda, Yoshiyuki Okada
2. 発表標題 Effects of Central Command Induced by Repetitive Pain Experiences on Hemodynamic Responses during the Cold Pressor Test
3. 学会等名 Experimental Biology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎裕則, 隅田佐知, 古谷千昌, 宮原康太, 尾田友紀, 岡田芳幸
2. 発表標題 プロボフォルによる圧受容器反射感受性の変化と 血圧低下量の関係性
3. 学会等名 第29 回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎裕則, 宮原康太, 時数智子, 安田陽香, 古谷千昌, 渡真由子, 高島慎輔, 尾田友紀, 岡田芳幸
2. 発表標題 ストレス経験により誘発されたセントラルコマンドが循環動態に与える影響
3. 学会等名 第37回 日本障害者歯科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾田 友紀, 吉田 啓太, 好中 大雅, 大植 香菜, 小田 綾, 向井 友宏, 濱 陽子, 宮内 美和, 入船 正浩, 岡田 芳幸
2. 発表標題 抗精神病薬を内服する知的障害者に対する静脈内鎮静法下での至適鎮静時平均動脈圧に関する研究
3. 学会等名 第47回 日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾田 友紀, 吉田 啓太, 小田 綾, 向井 友宏, 向井 明里, 今戸 瑛二, 高橋 珠世, 渡 真由子, 入船 正浩, 岡田 芳幸
2. 発表標題 当院障害者歯科外来における静脈内鎮静下歯科治療の現況
3. 学会等名 第47回 日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎 裕則, 隅田 佐知, 古谷 千昌, 宮原 康太, 時数 智子, 渡 真由子, 溝田 結日, 尾田 友紀, 岡田 芳幸
2. 発表標題 プロポフォルによる圧受容器反射感受性の変化と血圧低下に対する代償性心拍応答
3. 学会等名 第36回 日本障害者歯科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田 綾, 尾田 友紀, 吉田 啓太, 河内 貴弘, 向井 友宏, 好中 大雅, 高橋 珠世, 大植 香菜, 向井 明里, 古谷 千昌, 岡田 芳幸, 入船 正浩
2. 発表標題 本院障害者歯科で行った物理的コントロール併用意識下静脈内鎮静法管理症例に対する臨床統計学的研究
3. 学会等名 第36回 日本障害者歯科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古谷千昌, 磯野員達, 朝比奈滉直, 宮原康太, 樋口雄大, 宮崎裕則, 尾田友紀, 小笠原正, 岡田芳幸
2. 発表標題 メピバカインが交感神経性圧受容器反射感受性に与える影響
3. 学会等名 第36回 日本障害者歯科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋口 雄大, 磯野 員達, 石原 紀彰, 伊沢 正行, 小島 広臣, 西山 孝宏, 岡田 芳幸, 小笠原 正
2. 発表標題 プロボフォルによる血圧低下は, 中心動脈の器質的指標に関連する
3. 学会等名 第29回 日本老年歯科医学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾田友紀, 吉田啓太, 小田綾, 向井友宏, 好中大雅, 高橋珠世, 大植香菜, 向井明里, 渡真由子, 入船正浩, 岡田芳幸
2. 発表標題 高度肥満および知的障害を伴う自閉スペクトラム症患者に対し意識下静脈内鎮静法下で歯科治療を行ない得た1症例
3. 学会等名 第46回 日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田芳幸, 磯野員達, 樋口雄大, 古谷千昌, 尾田友紀, 小笠原 正
2. 発表標題 笑気吸入鎮静が交感神経性圧受容器反射感受性に与える影響
3. 学会等名 第57回広島県歯科医学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 岡田芳幸	4. 発行年 2019年
2. 出版社 クインテッセンス出版株式会社	5. 総ページ数 3
3. 書名 the Quintessence 8月号 「高血圧患者に歯科治療を行うにあたっての注意点」	

1. 著者名 岡田芳幸	4. 発行年 2019年
2. 出版社 クインテッセンス出版株式会社	5. 総ページ数 3
3. 書名 the Quintessence 7月号 「循環器疾患患者に歯科治療を行うにあたっての注意点」	

1. 著者名 岡田芳幸	4. 発行年 2019年
2. 出版社 一般社団法人 広島歯科医師会	5. 総ページ数 4
3. 書名 太田川「スペシャルニーズのある患者に対応した包括的歯科医療の構築に向けて」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Special Care Dentistry <a href="https://www.hiroshima-u.ac.jp/en/dent/research/lab/hospital/Special_Care_Dentistry">https://www.hiroshima-u.ac.jp/en/dent/research/lab/hospital/Special_Care_Dentistry</a>
---

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	小笠原 正  (Ogasawara Tadashi)  (10167314)	松本歯科大学・総合歯科医学研究所・教授   (33602)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	宮崎 裕則  (Miyazaki Hironori)	広島大学・病院（歯）・大学院生（博士課程）  (15401)	
研究協力者	磯野 員達  (Isono Kazushige)	松本歯科大学・歯学部・助教  (33602)	
研究協力者	古谷 千昌  (Furutani Chiaki)	広島大学・病院（歯）・大学院生（博士課程）  (15401)	
研究協力者	尾田 友紀  (Oda Yuki)	広島大学・病院（歯）・助教  (15401)	

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