

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591168

研究課題名(和文)新規の結核感染診断法の特許開発および臨床応用

研究課題名(英文)Patent development and clinical application of new diagnostic methods of tuberculosis infection

研究代表者

小橋 吉博(KOBASHI, YOSHIHIRO)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90205443

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：結核感染診断に有用な新たな診断法の試み

1)感度、特異度を高めるため、炎症局所から採取した検体を用いて、単核球を分離後、結核菌特異抗原で刺激し、産生されたIFN- γ 産生細胞数を定量化測定した。その結果、胸水を用いた場合、他の診断法に比して高い感度が得られていた。

2)結核菌特異蛋白抗原で刺激された上清中の複数のサイトカインやケモカインを測定した結果、IFN- γ 以外にIP-10、MIGが活動性結核と他疾患の鑑別に有用であった。一方、IL-2は最も成績が不良であった。今後、IFN- γ とともにIP-10、IL-2を同時測定できるキットができれば活動性と陳旧性、潜在性結核の鑑別も可能となるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：The challenge of development of useful new diagnostic methods for tuberculosis infection.

1)In order to increase the sensitivity and specificity, we measured the colony forming unit of IFN- γ produced by the stimulation of Mycobacterium tuberculosis (MTB)-specific antigen after the isolation of monocytes using the clinical specimens from the inflammation sites. As a result, when we used pleural effusion, highest sensitivity was obtained comparing to other diagnostic methods.

2)We measured several cytokines and chemokines in the supernatant stimulated by MTB-specific antigens. IP-10 and MIG were useful to differentiate active TB disease and other diseases as well as IFN- γ . On the other hand, IL-2 showed most poor results. If the new diagnostic kit which can be measured IP-10 and IL-2 with IFN- γ simultaneously was developed, it may be possible to discriminate active TB disease and latent TB disease or healed TB disease in future.

研究分野：医歯薬学

キーワード：結核感染診断法 クオンティフェロン T-SPOT.TB サイトカイン ケモカイン 局所検体

1. 研究開始当初の背景

(1) 国内外の研究の動向

末梢血を用いて Interferon- release assay (IGRA)を実施した場合、活動性結核に対する感度が低いとされてきていた。こうした問題点を克服するため、欧米では IGRA のうちの T-SPOT を用いて、炎症局所からの体腔液から分離された単核球に対して、結核菌特異蛋白抗原を作用させることによって産生された IFN- を測定すれば、感度が高まること、また活動性結核と陳旧性結核の鑑別も可能になるかもしれないと報告された (Losi M, et al. Eur Respir J 30: 1173, 2007, Jafari C, et al. AM J Respir Crit Care Med 180: 666, 2009)。過去に臨床の場で多数の症例に実施した報告はみられない。

また、結核感染のためには T 細胞から産生されるサイトカインやケモカインが重要な役割を果たしているが、結核菌特異蛋白抗原と末梢血で反応させて産生された複数のバイオマーカーを測定した報告は少数例のものしかない。さらに、*in vitro* で結核菌特異蛋白抗原を分離した単核球に対して反応させて産生される各種バイオマーカーを測定することにより、より、感度や特異度の高い結核感染診断を試みた報告は過去にない。

(2) これまでの成果と着想点

末梢血を用いた場合の活動性結核に対する感度は 70~87%、特異度は 92~99% に対して、T-SPOT は感度 83~100%、特異度 83~100% と QFT に比して感度が優れるとされている。しかし、免疫抑制状態を有する患者や高齢者などでは判定不可や偽陰性を呈する比率が増加し、感度に問題を生じてくる。

結核感染においても炎症反応が強い部位では活性化された T リンパ球が多くの IFN- などのサイトカインやケモカインを産生することが知られている (Wilkinson KK, et al. Clin Infect Dis 2005)。従って、局所から一定量の臨床検体を採取して、T-SPOT を実施すると感度のより高い結核感染診断法が確立されるのではないかと考えた。

さらに、IGRA は結核菌特異蛋白抗原に対する T リンパ球の IFN- 産生能を *in vitro* でみた診断法であるが、末梢血も含めて炎症局所の検体に対して、結核菌特異蛋白抗原刺激後に産生される複数のバイオマーカーについて十分に検討された報告はなかった。このため、結核確定症例と非結核症例に分けて、まず末梢血、次いで局所検体を用いて結核感染診断に対する感度、特異度の評価ならびに IGRA との成績の比較を行いながら、より感度、特異度の優れた結核感染診断法を開発していくこととした。

2. 研究の目的

(1) T-SPOT の技術を取得後、末梢血のみでなく、結核の炎症局所部位の検体(胸水や心嚢水または気管支肺胞洗浄液(BALF))を採取し、単核球の数の補正が可能である T-SPOT を用い

て局所と末梢血での感度、特異度を比較する(結核確定症例、結核疑い症例、非結核症例などに分類して比較)。

(2) まず末梢血を用いて、結核菌特異蛋白抗原刺激後の上清中に含まれている IFN- 以外に Th1 関連の複数のサイトカインやケモカインを多数の結核確定症例と非結核症例に分けてそれぞれ測定し、感度、特異度を測定する。そして、最も感度、特異度の優れたサイトカイン、ケモカインを同定していく。次に、炎症局所からの臨床検体に対しても同様の検査法を実施しながら、臨床の場に役立つ。

(3) 結核のスペクトラム(活動性、陳旧性、潜在性結核)に応じて、結核菌特異蛋白抗原で刺激された T リンパ球が産生するサイトカインやケモカインが異なるということが、近年、報告されるようになってきているため、従来から 2 つの IGRA の大きな問題点とされている活動性結核と陳旧性結核の鑑別に有用なバイオマーカーがないか検討した。

3. 研究の方法

(1) 結核感染診断法として、体腔液を用いた T-SPOT の臨床応用

胸水を用いての結核性胸膜炎の診断への有用性について

結核性胸膜炎確定例 12 例、結核性胸膜炎疑診例(結核菌は分離できていないが治療に奏功した症例)8 例、他疾患例(癌性胸膜炎など)33 例に対して、治療開始前に末梢血を用いての QFT と T-SPOT(PBMC)、胸水 ADA、胸水 T-SPOT(PEMC) を測定した。QFT と T-SPOT(PBMC) に関しては、それぞれ cell test is 社および Oxford 社が推奨する手順に従い実施し、胸水に関しては先に述べた Losi らの報告に従って実施した。

心嚢水を用いての結核性心嚢炎への有用性について

結核性心嚢炎確定例 2 例、他疾患例(癌性心嚢炎など)8 例に対して、治療開始前に末梢血 QFT、T-SPOT(PBMC)、心嚢水 ADA、心嚢水 T-SPOT(PECMC)を測定した。検査の実施法は胸水と同様に行った。

気管支肺胞洗浄液(BALF)を用いての活動性肺結核の診断への有用性について

肺結核確定例 17 例、疑診例 6 例、肺非結核性抗酸菌症(原因菌は MAC)30 例、その他 26 例に対して、確定診断を得るため、気管支鏡検査を実施した際に、病巣部から BALF を実施し、その検体を用いて治療開始前に他の臨床検体と同様に検査を実施した。

(2) 結核菌特異蛋白抗原で刺激された上清中の複数のバイオマーカーを測定し、結核感染診断に有用なマーカーを発見すること

末梢血を用いて、QFT 上清中に含まれる IFN- 関連ケモカイン(IP-10 と MIG)を測定し、従来からある 2 つの IGRA との成績の比較検討

結核確定例 52 例、非結核性抗酸菌症症例

58例、その他の呼吸器疾患症例28例を対象として、治療開始前に従来から行われている2つのIGRA(QFTとT-SPOT)と結核菌特異蛋白抗原で刺激された上清中に含まれるIP-10およびMIGをERISA法で測定し、それぞれの診断法の陽性率の比較、ROC曲線からカットオフ値を設定し、感度や特異度などを算出した。

結核菌特異蛋白抗原に刺激されて産生されたIFN- γ (通常のQFT)とその中に含まれるTh1関連サイトカイン(IL-2、TNF- α)やケモカイン(MCP-1、MIP-1)をELISA法で測定し、IFN- γ との結核感染診断に対する成績の比較検討

結核確診例31例、非結核性抗酸菌症例42例、その他の呼吸器疾患20例を対象として、治療開始前にQFTとともにこれらのサイトカインやケモカインを測定し、3つの群別に中央値の比較、ROC曲線からカットオフ値を設定し、感度や特異度を算出した。そして、IFN- γ と比較して、いずれのサイトカイン、ケモカインが結核感染診断に対して有用か検討した。

陳旧性結核18例に対して、結核菌特異蛋白抗原で刺激されたIFN- γ (通常のQFT)を測定し、QFT上清中に含まれているIP-10とIL-2もELISA法で測定して、活動性結核46例と比較検討した。

4. 研究成果

(1) 結核感染診断法として、体腔液を用いたT-SPOTの臨床応用

胸水を用いたT-SPOTの臨床応用

結核性胸膜炎確診例12例、疑診例8例、他疾患例33例の3群間で比較検討した。

胸水中ADAに関しては、それぞれの陽性率(カットオフ値を45IU/lとした場合)が83%、88%、21%と確診群、疑診群が他疾患群に比して有意に高率であり、中央値も66.6IU/l、61.4IU/l、20.9IU/lと同様な結果を呈していた。胸水中ADAの結核感染診断に対する感度は85%に対し、特異度は79%という結果であった。

末梢血QFTに関しては、それぞれの陽性率が83%、75%、9%と確診群と疑診群が他疾患群に比して有意に高率であったのに対して、判定不可率は確診群で8%、他疾患群で6%であった。末梢血QFTの結核感染診断に対する感度は80%に対して、特異度は85%であった。

次に、末梢血を用いたT-SPOT(PBMC)は、それぞれの陽性率が92%、88%、15%と確診群と疑診群が他疾患群に比して有意に高率であり、中央値も18SFC、17SFC、2SFCと同様な結果を呈していた。判定不可率は他疾患群で3%のみであった。PBMCの結核感染診断に対する感度は90%に対して、特異度は82%と、特に感度が末梢血QFTや胸水中ADAに比して高率であった。末梢血を用いてT-SPOTで測定したPBMCの結果を図1に示しておく。一方、胸水を用いたT-SPOT(PEMC)は、陽性的カットオフ値を末梢血と同じ6SFCにした場合、

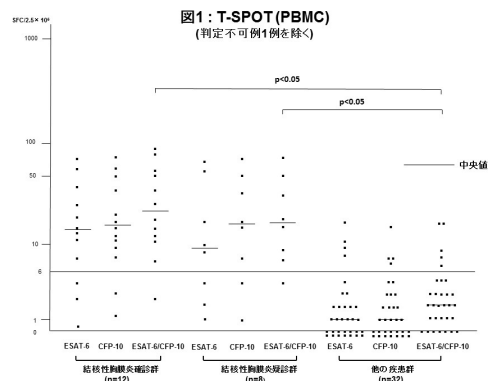
それぞれの陽性率は100%、88%、18%と確診群と疑診群が他疾患群に比して有意に高率であり、中央値も83SFC、55SFC、3SFCと同様な結果を呈していた。PEMCの結核感染診断に対する感度は95%に対して、特異度は82%と特に感度が他の診断法に比して最も優れていた。また、SFCの中央値がPEMCはPBMCに比して、確診群と疑診群では有意に高値を呈していた。胸水を用いてT-SPOTで測定したPEMCの結果を図2に示しておく。

今回の検討結果から、胸水は容易に大量の検体を採取することが可能で、炎症局所では末梢血に比してIFN- γ が有意に高値をとることも判明した。また、他の診断法(胸水中ADA、末梢血QFT、PBMCなど)と比較すると、有意差まではなかったものの最も高い感度がえられていることから、臨床的に確定診断がえられにくい結核性胸膜炎に対しては有用な診断法と思われた。

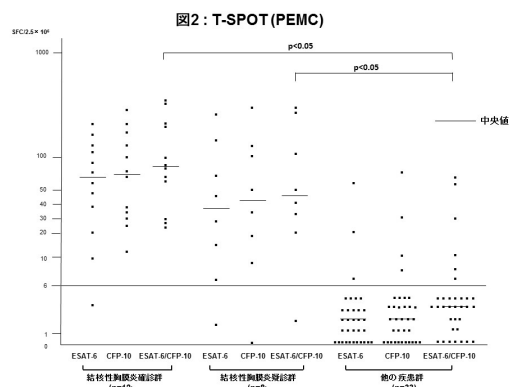
心嚢水を用いたT-SPOTの臨床応用

結核性心嚢炎確診例2例、他疾患例8例の2群間で比較検討した。

心嚢水中ADAに関しては、確診例2例はいずれも45IU/l以上の陽性であったのに対し



て、他疾患例はすべて陰性であった。



末梢血QFTは、確診例は1例が陽性、1例は判定不可であったのに対し、他疾患例はすべて陰性であった。

次に、末梢血を用いたT-SPOT(PBMC)は、確診例2例がいずれも陽性で、10SFCsと24SFCであったのに対して、他疾患例はすべて陰性であった。一方、心嚢水を用いたT-SPOT(PEMC)は、胸水と同様にカットオフ値を6SFCにした場合、確診例2例は86SFC、

120 SFC と陽性で PBMC と比較しても非常に高い数値をとっていたのに対して、他疾患例ではすべて陰性であった。

今回の検討結果から、心嚢水に関しても胸水と同様に大量の検体を容易に採取することができ、炎症局所では末梢血に比して IFN- γ が高値をとることがわかった。臨床的に確定診断がえられにくい結核性心嚢炎に対しても有用な診断法と思われ、今後症例数を増やして検討する余地があると思われた。

気管支肺胞洗浄液(BALF)を用いた T-SPOT の臨床応用

本研究を実施するに当たっては、T-SPOT を実施するためには単核球の細胞数が 2.5×10^5 個必要であるため、その細胞数を確保するのが症例によっては総細胞数や単核球の占める細胞比率が少ないため、実施困難な症例が多数みられた。Jafari らの報告では、T-SPOT を実施するために BALF を 100~200ml 以上採取して検討したと述べている。私共の施設でも、BALF の回収できる量には限界があり、倫理上からも多くの検体量を回収することは困難と思われる。

こうした事情もあり、解析するには十分な結果がえられなかったために割愛する。

(2) 結核感染診断における結核菌特異蛋白抗原で刺激された上清中のバイオマーカーに対する検討

QFT 上清中における IFN- γ 関連ケモカイン (IP-10 および MIG) の結核感染診断における有用性について

活動性結核 52 例、非結核性抗酸菌症 58 例、他の呼吸器疾患 28 例の 3 群間で比較検討した。IP-10 と MIG に関しては、活動性結核群と非結核群(非結核性抗酸菌症群 + 他の呼吸器疾患群)に分類し、ROC 曲線からカットオフ値を設定後、感度や特異度を算出した(カットオフ値を IP-10 は 1956 pg/ml、MIG は 940 pg/ml とした)。

活動性結核群の陽性率は QFT 81%、T-SPOT 87%、IP-10 88%、MIG 85%であったのに対し、非結核性抗酸菌症群の陽性率は QFT 10%、T-SPOT 12%、IP-10 12%、MIG 12%、他の呼吸器疾患群の陽性率は QFT 18%、T-SPOT 18%、IP-10 17%、MIG 17%であった。3 つの疾患群の比較では、いずれの診断法においても活動性結核群で有意に高い陽性率を呈していた。

活動性結核群の IP-10 や MIG の中央値は 4700 pg/ml、3540 pg/ml に対して、非結核性抗酸菌症群は 560 pg/ml、555 pg/ml、他の呼吸器疾患群は 400 pg/ml、345 pg/ml と IP-10、MIG とともに活動性結核群で有意に高値を呈していた(参考のため、IP-10 と MIG の 3 群間での違いをそれぞれ図 3 と図 4 に示した)。

感度に関しては、QFT 81%、T-SPOT 87%、IP-10 87%、MIG 85%と T-SPOT と IP-10 が最も高率、特異度は QFT 86%、T-SPOT 86%、IP-10 87%、MIG 86%と IP-10 が最も高率ではあったが、いずれも有意差はみられなかった。

4 つの診断法の一致率に関して検討した

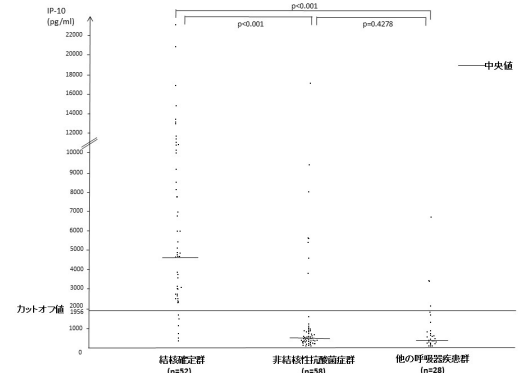
が 89%と非常に高く、4 つの診断法のいずれかが陽性であった場合、結核と診断しうる確率も 94%と非常に高率であった。

今回の検討結果から、IFN- γ 関連ケモカインである IP-10 や MIG は結核菌特異蛋白抗原で刺激された上清を用いて測定すれば、2 つの IGRA(QFT や T-SPOT)と同等の成績が期待できると思われた。そして、活動性結核の診断においてとって変わる診断法になりえるかもしれないことが示唆された。

QFT 上清中の IFN- γ と各種バイオマーカー (IL-2、TNF- α 、MCP-1、MIP-1) の結核感染診断に対する成績の比較検討

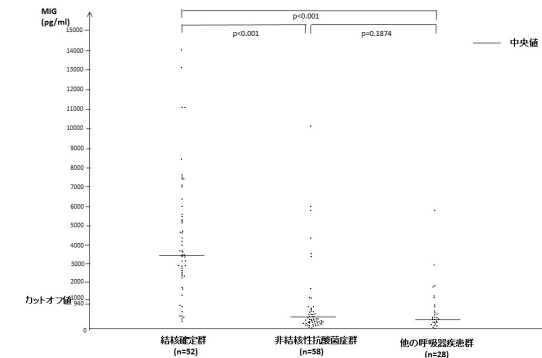
活動性結核 31 例、非結核性抗酸菌症 42 例、他の呼吸器疾患 20 例の 3 群間で比較検討した。IFN- γ 以外のバイオマーカーに関しては、活動性結核群と非結核群に分類し、ROC 曲線からカットオフ値を設定後、感度や特異度を

図3: 3群間でのIP-10の臨床評価(結核菌特異蛋白抗原刺激後-陰性コントロール)



算出した(カットオフ値を IL-2 は 25 pg/ml、

図4: 3群間でのMIGの臨床評価(結核菌特異蛋白抗原刺激後-陰性コントロール)



TNF- α は 38 pg/ml、MCP-1 は 690 pg/ml、MIP-1 は 1975 pg/ml とした)。

活動性結核群の陽性率は、IFN- γ 74%、IL-2 61%、TNF- α 71%、MCP-1 81%、MIP-1 81%であったのに対し、非結核性抗酸菌症群での陽性率は IFN- γ 7%、IL-2 36%、TNF- α 26%、MCP-1 21%、MIP-1 17%、他の呼吸器疾患群の陽性率は IFN- γ 20%、IL-2 25%、TNF- α 25%、MCP-1 25%、MIP-1 25%であった。3 つの疾患群の比較では、いずれのバイオマーカーにおいても活動性結核群で有意に高い陽性率を呈していた。

次に、IFN- γ の中央値は活動性結核群で 2.0 IU/ml、非結核性抗酸菌症群と他の呼吸器疾患群はそれぞれ 0 IU/ml、IL-2 の中央値

は活動性結核群で 60 pg/ml、非結核性抗酸菌症群で 20 pg/ml、他の呼吸器疾患群で 15 pg/ml、TNF- α の中央値は活動性結核群で 100 pg/ml、非結核性抗酸菌症群で 26 pg/ml、他の呼吸器疾患群で 33 pg/ml、MCP-1 の中央値は活動性結核群で 1450 pg/ml、非結核性抗酸菌症群で 500 pg/ml、他の呼吸器疾患群で 325 pg/ml、MIP-1 β の中央値は活動性結核群で 4240 pg/ml、非結核性抗酸菌症群で 1400 pg/ml、他の呼吸器疾患群で 770 pg/ml といずれのバイオマーカーでも活動性結核群で有意に高値を呈していたが、非結核性抗酸菌症群と他の呼吸器疾患群では有意差はみいだせなかった。(参考のため、IL-2、TNF- α 、MCP-1、MIP-1 β の 3 群間での違いを図 5、図 6、図 7、図 8 に示した)。

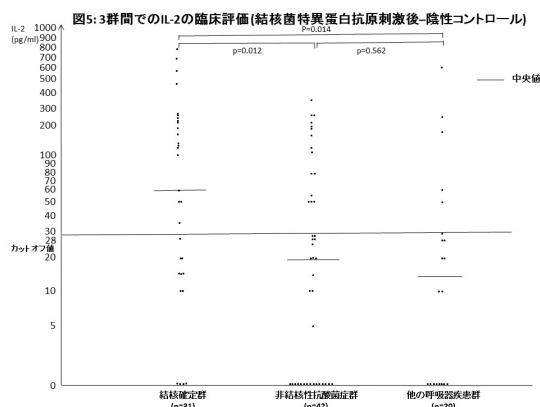
感度に関しては、IFN- γ 74%、IL-2 61%、TNF- α 71%、MCP-1 78%、MIP-1 β 81%と MIP-1 β が最も優れていたのに対して、IL-2 が有意に低率であった。一方、特異度については IFN- γ 87%、IL-2 67%、TNF- α 74%、MCP-1 79%、MIP-1 β 79%と IFN- γ が最も優れていたのに対して、IL-2 が最も低率であった。

5 つの診断法の一致率についても検討したが、56%と非常に低かったが、5 つの診断法のいずれかが陽性となった場合、結核と診断する確率は 97%と非常に高率であった。

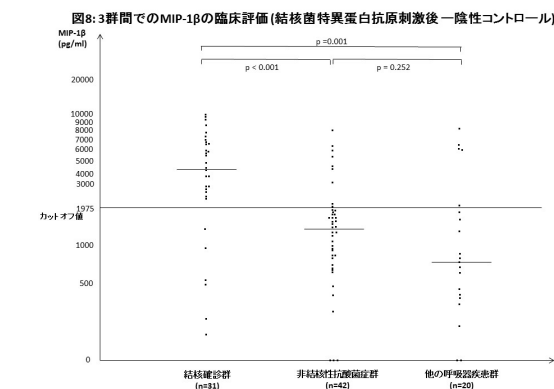
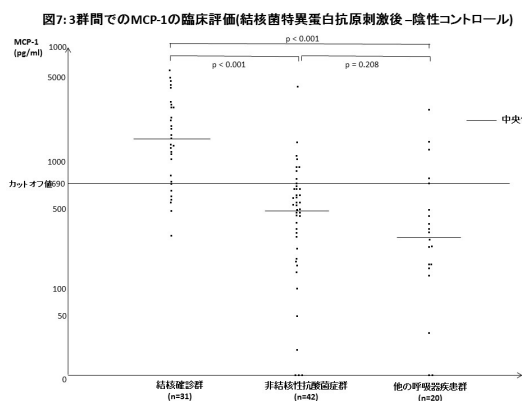
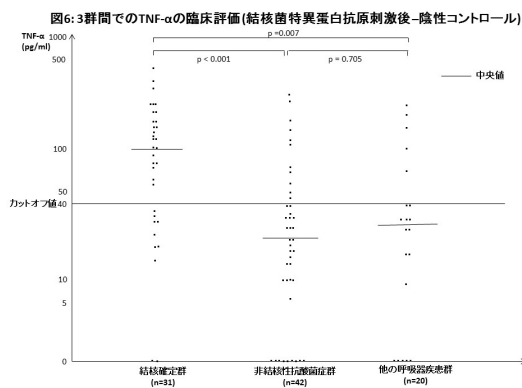
今回の検討結果から、MCP-1 や MIP-1 β といった Th1 関連ケモカインは、結核感染診断に対して IFN- γ と同等の成績がえられていたが、サイトカインの IL-2 は感度、特異度ともに活動性結核を判定するには問題があると思われた。

活動性結核と陳旧性結核の鑑別に有用なバイオマーカーの検索

近年の欧米の報告では、活動性結核で IFN- γ やその関連ケモカイン(IP-10 など)の産生が増加しており、治癒後の陳旧性結核や潜在性結核では IL-2 の産生が増加していると述べられている。まず、私共も結核菌特異蛋白抗原刺激後の上清中に含まれる IFN- γ と IP-10、IL-2 を過去に結核の治療歴を有する陳旧性結核 16 例に対して測定し、活動性結



核 46 例と比較検討した。その結果、IFN- γ の中央値が活動性結核群では、2.0 IU/ml に対して、陳旧性結核群では 0.2 IU/ml と有意差をもって活動性結核群



において高値を呈していた。また、IP-10 も同様に活動性結核群の平均値が 4650 pg/ml に対して、陳旧性結核群は 1050 pg/ml と活動性結核群において有意差をもって高値を呈していた。しかし、IL-2 は中央値で活動性結核群が 60 pg/ml に対して、陳旧性結核群は 40 pg/ml と活動性結核群が高値を呈していたものの有意差はみられなかった。陳旧性結核群の症例数がまだ少ないため、今後症例数を増やして検討しつつ、潜在性結核の症例も併せて、IFN- γ と IL-2 を同時測定することにより結核のスペクトラムを鑑別することが可能かどうか検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Kobashi Y, Mouri K, Kato S, Oka M. Clinical evaluation of IP-10 and MIG for the diagnosis of active tuberculosis disease. Mycobacterial Dis 査読有, 2014,

in press

Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, Kato S, Oka M. Clinical application of T-SPOT.TB using pleural effusion as a diagnostic method for tuberculosis infection. Open J Respir Dis 査読有, 4, 2014, 64-72

上杉里枝, 河口勝憲, 黒川幸徳, 通山 薫, 小橋吉博. 結核菌特異的インターフェロン-遊離試験クオンティフェロン(QFT)検査の実施状況と結果解析, 医学検査, 査読有, 63, 2014, 497-503

小橋吉博. T-SPOT の臨床応用 - 特に T-SPOT.TB について, 呼吸, 査読無, 32, 2013, 723-727

Kobashi Y, Abe M, Mouri K, Obase Y, Miyashita N, Oka M. Usefulness of tuberculin skin test and three interferon-gamma release assays for the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis. Intern Med 査読有, 51, 2012, 1199-1205

[学会発表](計11件)

Kobashi Y, et al. Clinical evaluation of diagnostic potential of several biomarkers for immunodiagnosis of tuberculosis infection including IGRA. European Respiratory Society Annual Congress 2015年9月28日, Amsterdam RAI center (Amsterdam, Holland)

小橋吉博, 他, IGRA を含む結核感染診断に対する新たな検査法の臨床評価, 第55回日本呼吸器学会総会, 2015年4月18日, 東京国際フォーラム(東京都)

小橋吉博, 他, IGRAs の臨床的有用性と解釈上の問題点: 結核の活動性を評価できるか?, 第90回日本結核病学会総会(招待講演), 2015年3月27日, 長崎ブリックホール(長崎)

小橋吉博, 結核感染診断の現状と将来-最近の知見を含めて, 第84回日本感染症学会西日本地方会学術集会(招待講演), 2014年10月23日, 岡山ママカリフォーラム(岡山)

Kobashi Y, et al. Clinical evaluation of MIGRAs (IP-10 and MIG) including two IGRAs (QFT and T-SPOT) for the diagnosis of tuberculosis infection. European Respiratory Society Annual Congress 2014年9月6日, ICM-Messe Munchen (Munich, Germany)

小橋吉博, 抗酸菌感染症, 第51回日本呼吸器学会中国四国地方会(招待講演), 2014年7月11日, 米子コンベンションセンター(米子)

小橋吉博, 他, IGRA を含めた結核感染診断に対する新たな検査法の臨床評価, 第88回日本感染症学会総会, 2014年6月18日, ヒルトン福岡シーホーク(福岡)

小橋吉博, 他, 結核感染診断における QFT 抗原刺激上清中における IP-10 および MIG の評価-QFT および T-SPOT.TB との比較検討, 第87回日本感染症学会総会, 2013年6月6日,

横浜国際会議場(横浜)

小橋吉博, 他, 結核感染診断における QFT 抗原刺激上清中における IP-10 および MCP-2 の評価-QFT および T-SPOT.TB との比較検討, 第53回日本呼吸器学会総会, 2013年4月20日, 東京国際フォーラム(東京)

小橋吉博, 他, 肺結核の鑑別診断におけるツ反と3つの IGRA の有用性について, 第52回日本呼吸器学会総会, 2012年4月22日, 神戸コンベンションセンター(神戸)

小橋吉博, 他, 体腔液を用いた IGRA による結核感染診断への臨床応用, 第109回日本内科学会講演会, 2012年4月14日, みやこメッセ(京都)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小橋吉博 (KOBASHI YOSHIHIRO)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 90205443

(2) 研究分担者

加藤茂樹 (KATO SHIGEKI)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号: 10295206

毛利圭二 (MOURI KEIJI)

川崎医科大学・医学部・講師

研究番号: 20341092

阿部公亮 (ABE MASAOKI)

川崎医科大学・医学部・臨床助教

研究番号: 50509221

池田征樹 (IKEDA MASAKI)

川崎医科大学・医学部・臨床助教

研究番号: 90551135

(3) 連携研究者 無

()

研究者番号: