

平成30年9月5日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04967

研究課題名(和文) 閉塞性睡眠時無呼吸患者の全身麻酔覚醒・抜管方法に関する研究

研究課題名(英文) Development of strategies for anesthesia emergence and tracheal extubation in patients with obstructive sleep apnea

研究代表者

磯野 史朗 (ISONO, SHIROH)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：80212968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,150,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性睡眠時無呼吸患者の安全な覚醒、抜管方法を確立するため、覚醒抜管の過程での意識レベル、呼吸、循環の相互作用を詳細に解明するとともに、高炭酸ガス血症による中枢刺激や呼吸刺激の麻酔覚醒時間、有害気道反射の頻度などを検討した。さらに、麻酔覚醒時の筋弛緩回復目的のスガマデクス投与量が不十分であった場合に高齢者では再クラーレが生じやすいこと、意識レベルの回復が誤嚥予防に重要な上部・下部括約筋活動の回復に重要であることなどを示すことができた。閉塞性睡眠時無呼吸患者の術前から術後までの周術期呼吸管理プロトコルを作成することもできた。

研究成果の概要(英文)：In order to establish safe strategy for anesthesia emergence and tracheal extubation in patients with obstructive sleep apnea, we explored detailed recovery process of consciousness level, respiration, circulation and their interactions, and tested influences of hypercapnia on emergence time and incidence of harmful airway reflexes during emergence from general anesthesia. Furthermore, we confirmed higher incidence of recurarization after injection of inadequate dose of sugammadex, and importance of alertness in recovery of upper and lower esophageal sphincters. Perioperative airway management strategy for patients with obstructive sleep apnea was established during the study period.

研究分野：麻酔科学、睡眠学、生理学

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸 周術期気道管理 麻酔覚醒 抜管 高炭酸ガス

1. 研究開始当初の背景

閉塞型睡眠時無呼吸症は、日本でも潜在的患者数は約 200 万人あるいは 1000 万人とも推定され(粥川他、現代医学 1996)、高血圧、虚血性心疾患、脳血管障害、糖尿病などの合併症を併発し死亡率を高めるため、欧米に限らず今や日本を含めた全世界の大きな健康問題である(Marin JM, et al. Lancet 2005)。最近この疾患は、周術期呼吸・循環合併症の発生頻度を高めることがメタ解析でも報告され(Gali B et al., Anesthesiology 2009)、周術期の重篤な合併症を減少させ、手術の安全性を向上させるためには OSA の適切な周術期管理方法確立が国内外で望まれている。2008 年以降アメリカ麻酔科学会や日本麻酔科学会で、特に最近では日本睡眠学会や外科系領域の学会において OSA の周術期気道管理に関するシンポジウムが開催され、特に全身麻酔導入時の気道確保困難と術後の呼吸・循環合併症への対策に対する今後の研究推進の重要性が強調されている。全身麻酔導入時に関しては、2014 年に全身麻酔導入時の気道管理ガイドラインが日本麻酔科学会から公表されるに至った(JSA J Anesthesia 2014)。呼吸合併症に関する前向き疫学研究の結果では、手術終了後の覚醒・抜管時は、全身麻酔導入時よりも呼吸関連合併症の発生頻度が高い(Asai T, et al. Br J Anaesth 1998)。全身麻酔導入に関するガイドライン構築により全身麻酔導入時の安全性が大きく改善したことを考えれば、覚醒・抜管時のガイドライン構築に向けた研究にも大きな臨床的意義がある。前述の疫学調査結果では、麻酔覚醒が十分でない OSA 患者に合併症が起きやすいことを示唆しており、OSA 患者の安全な覚醒・抜管方法を確立することが覚醒・抜管時ガイドラインのエビデンスとなり得る。しかしながら、覚醒時と術後は導入時よりも気道開通性や循環動態に影響する因子が多数混在するため、覚醒時と術後の安全な患者管理に関する研究は進んでいないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究開始時の目的は、OSA 患者の安全な覚醒、抜管方法を確立するため、手術侵襲が上気道解剖学的閉塞性を悪化させることを明らかにし、その変化がカフリーク圧の変化で予測可能かどうかを OSA 患者群と非 OSA 患者群で比較検討する(術後上気道閉塞性研究)。覚醒抜管の過程での意識レベル、呼吸、循環の相互作用を詳細に解明するとともに、覚醒抜管過程における呼吸刺激の有用性を検討する(覚醒抜管研究)。術前夜間血圧変動パターンが、覚醒時血圧不安定性を予測できるかどうかを検討する(夜間血圧変動研究)ことであった。研究は、準備に時間を要したが倫理委員会の承認を得ることができたので、今後改めて研究を開始することとした。研究は、手術直前の夜間血圧測

定そのものが覚醒を誘発し血圧測定方法の改善が必要となったので、夜間血圧変動ではなく夜間呼吸変動と覚醒時循環変動に注目してデータ解析を行うこととした。一方、研究の研究を推進するなかで、術後残存筋弛緩と覚醒抜管後の呼吸合併症の関連性が明らかとなり、さらに術後の誤嚥性肺炎が術後合併症の大きな問題として注目されることとなり、本プロジェクトにおいて、不十分量のスガマデクス投与による再クラレ化が高齢者で起こりやすいかどうかを検証する(スガマデクス不十分量投与研究)。スガマデクスとネオスチグミンで胃内容逆流防止機構(上部食道括約筋、下部食道括約筋)の回復に違いがあるかどうかを検証する(逆流防止機能研究)こととした。研究全体としては幅広く研究を進めることができたので、最終的には、過去の研究や本研究成果も加えた覚醒・抜管に関するアルゴリズム、閉塞性睡眠時無呼吸患者の周術期管理プロトコルを構築することも重要な最終ゴールに設定した。

3. 研究の方法

(1) 覚醒・抜管研究

研究デザイン: 治療介入(高炭酸ガス血症)をランダムに割り付け、その有効性を評価する仮説検証的ランダム化臨床研究

研究仮説: 高炭酸ガス血症が覚醒を促進させ、術後の呼吸・循環動態を安定させる。

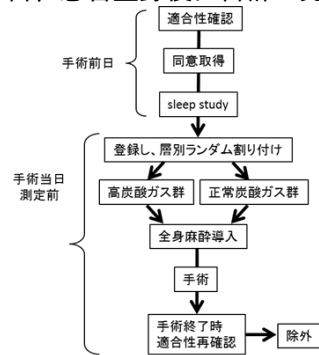
主要評価項目: 全身麻酔からの覚醒時間

副次評価項目: 呼吸・循環動態が安定していないことを示唆する重大な呼吸・循環イベント(Critical Cardio-Respiratory Events: CCRE)

サンプルサイズ: 対照群 25 名、高炭酸ガス血症群 25 名

測定プロトコール

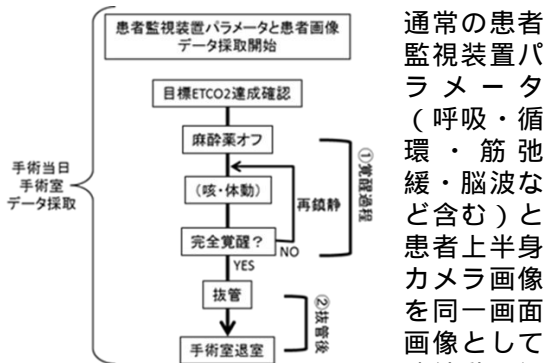
手術前日から手術当日データ採取開始まで研究参加の同意が得られた患者に対し、適合性を確認後手術前の夜間に簡易呼吸モニターを用いて、閉塞性睡眠時無呼吸の重症度を無呼吸低呼吸指数(AHI)で評価する。手術当日、患者登録後に各群の男女数、年齢分布が一致するように層別ランダム割り付けを行い、高炭酸ガス血症群と正常炭酸ガス血症群に群分けする。標準化した麻酔方法で手術が終了した時点で再度適合性を再確認する。



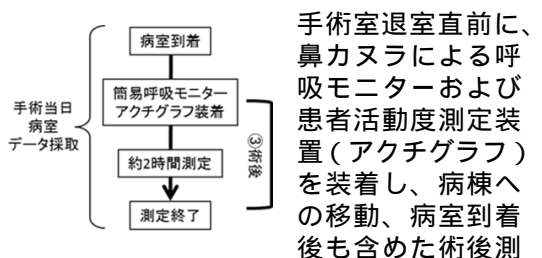
手術中の全身麻酔管理は、以下のように標準化するが、手術内容や手術中の状況により担当麻酔科医の判断で変更可能とする。

硬膜外麻酔：術中・術後鎮痛

導入薬：プロポフォール、ロクロニウム、レミフェンタニル
 麻酔維持：デスフルラン、レミフェンタニル、ロクロニウム
 鎮痛補助薬：フルルピプロフェンデータ



通常の患者監視装置パラメータ（呼吸・循環・筋弛緩・脳波など含む）と患者上半身カメラ画像を同一画面画像として連続動画記録を開始する（手術室画像データ）。適正量のスガマデクスを投与し筋弛緩を回復させ、吸入麻酔薬オフとする前の少なくとも 10 分間は、呼気終末デスフルラン濃度を 3% で維持する。人工呼吸器の設定（従圧式）を変化させターゲットとなる呼気炭酸ガス分圧達成後に、デスフルラン投与を中止する。これ以降は、患者の体に触れるなど刺激となる行為は一切行わないで、約 15 分間自然完全覚醒を待つ。15 分以内に自然完全覚醒した場合には、気管チューブを抜去し、呼吸循環動態の観察を行う。15 分経過しても完全覚醒しない場合には、覚醒するまで 1 分おきに患者名を呼び覚醒を促す。この場合の完全覚醒とは、開眼と命令動作への応答（開口）が可能な状態と定義する。完全覚醒が確認できたら、気管内チューブを抜去する。覚醒過程で咳反射や体動が生じて前述の完全覚醒の基準を満たさない場合には、プロポフォール 1-2mg/kg で再鎮静を行い、再度覚醒を試みる。気管内チューブ抜去後、約 30 秒後には患者に深呼吸を促し呼吸を確認する。約 10 分間は呼吸・循環動態を観察し、担当麻酔科医が手術室退室可能と判断した時点で手術室画像データ採取を終了し、手術室退出する。



手術室退室直前に、鼻カヌラによる呼吸モニターおよび患者活動度測定装置（アクチグラフ）を装着し、病棟への移動、病室到着後も含めた術後測定を開始する。病室では予定通りの術後酸素投与と患者監視モニターによる術後管理を行う。病室到着後約 2 時間測定の後、本研究の測定をすべて終了する。

(2) スガマデクス不十分投与研究

研究デザイン：仮説検証的非ランダム群間比較臨床研究

研究仮説：不十分量のスガマデクスを投与した場合、高齢者の方が筋弛緩状態の回復が遅い。

主要評価項目：単位時間の Train of Four (TOF) 比の変化

対象：70 歳以上の高齢者 20 名、非高齢者 20 名

測定プロトコール：全身麻酔導入前に各種生体モニターにて全身状態を確認後、筋弛緩モニター（TOFwatchSX®）にて尺骨神経刺激による母指内転筋の筋弛緩状態を評価した。測定にはプリテンション器具を使用し、シーネにて示指から小指までと前腕をそれぞれテープ固定した。その後術野からの干渉がないように、測定部位のカバーを行った。

プロポフォール（Target Control Infusion）、フェンタニル、レミフェンタニルを用いて全身麻酔導入し、筋弛緩モニターの校正を行ったのち、ロクロニウムを 0.6mg/kg 投与し、筋弛緩を得、気管挿管を施行した。その後、通常通りの全身麻酔管理を行いながら、筋弛緩状態の自然回復過程を TOF 比 50% 以上まで観察した。再度ロクロニウム 0.4mg/kg を投与し、その後 5 分毎に PTC（Post Tetanic Count）を測定し、PTC2-10 になるまで筋弛緩薬追加投与（0.2mg/kg）や経過観察を行い、PTC2-10 になったところでスガマデクスの少量持続投与（50mcg/kg/hr）を開始した。T3 が出現（安定して T3 が 2 回出ることを T3 出現の定義とした）したところでスガマデクス投与を終了し、その後の TOF 比の回復過程を観察した。スガマデクス投与終了後 30 分以上の観察を行い、スガマデクスの追加投与を行い、TOF 比 1.0 を確認し、試験終了とした。

(3) 逆流防止機能研究

研究デザイン：仮説検証的ランダム群間比較臨床研究

仮説：（主）全身麻酔からの覚醒過程において、筋弛緩回復により、UES 圧とバリア圧が回復するバリア圧が増加する。

主要評価項目：High-resolution manometry (HRM) で測定した UES 圧、バリア圧

対象：全身麻酔下の手術が予定された 20 歳以上の成人患者 20 名を無作為に、ネオスチグミンまたはスガマデクスによる筋弛緩回復の 2 群に群分けする。

測定プロトコール：手術当日、手術室にて全身麻酔に必要なモニター（BIS 麻酔深度モニター、筋弛緩モニターを含む）を装着した後、レミフェンタニル、フェンタニル、プロポフォールとロクロニウムの静脈内投与で全身麻酔を導入し気管挿管、プロポフォール、レミフェンタニル、フェンタニルで全身麻酔を維持する。手術中は手術内容に応じた麻酔管理・全身管理を行う。手術終了約 10~15 分前よりレミフェンタニルの投与は中止する。手術終了、麻酔覚醒開始時に、胃管を抜去し HRM プローベを鼻から挿入する。筋弛緩拮抗

(ネオスチグミンまたはスガマデクス)、プロポフォル血中濃度減少、自発呼吸出現、覚醒レベルの変化、気管チューブ抜去と続く全身麻酔回復過程において、バリア圧の変化を連続的に測定する。

4. 研究成果

(1) 覚醒・抜管研究

予定症例(50例)まで4症例となった現時点で、主要評価項目を含む解析は行わないが、研究計画実施可能性について、研究途中で検証した。現時点までに、本研究実施中に、被験者の健康に影響する有害事象は発生していない。また、正常炭酸ガス群15名、高炭酸ガス群14名、合計29名の患者において研究が実施された段階では、各群それぞれ、ETCO₂ 31(31-32)mmHg(中央値 25-75 percentile)、ETCO₂ 54.5(50.0-56.3)mmHg (P<0.001)でデスフルレン投与を中止し、ETCO₂ 33(32-36)mmHg、ETCO₂ 50(45-55)mmHg (P<0.001)で覚醒し抜管している。覚醒前の自発呼吸出現は、前者では、15中3名、後者は14中14名(P<0.01)であった。以上から、高炭酸ガス血症から患者を覚醒させる本研究プロトコルは、臨床の現場でも実施可能であり、その臨床的有用性が確認されれば、臨床応用可能な麻酔覚醒方法であることが確認できた。本研究プロトコルは、2018年日本麻酔科学会総会にて発表予定である。最終結果は、全症例終了後に解析し、英文誌に報告する予定である。

(2) スガマデクス不十分投与量投与研究

高齢者群は、若年群と比較して、T1自然回復時間が長く、TOF比自然回復速度が遅かった。また、スガマデクス少量投与後のT1回復時間が長く、スガマデクス投与後後期TOF比回復速度が遅かった。再クラール現象が発生した患者は、若年群で1名のみであったが、高齢者群では7名存在した(P=0.044, Fisher Exact test)。研究仮説を支持する結果となった。

スガマデクス投与後後期TOF比回復速度を説明する独立説明因子を多変量解析で求めたところ、TOF比自然回復速度とeGFRの二つが最も重要であることが明らかとなった。おそらく、加齢に伴う神経筋接合部の安全域の低下、腎機能障害によるロクロニウム排泄遅延が、スガマデクス不足時の再クラール発症の大きな原因と考えられた。睡眠時無呼吸患者は、残存筋弛緩薬による上気道閉塞のリスクが高く、本研究で危険因子として同定された高齢者、腎機能障害を含む循環系合併症とも密接に関連する疾患であるので、本研究結果は閉塞性睡眠時無呼吸患者の全身麻酔覚醒時に注意すべきポイントと考えられる。本研究結果は、日本麻酔科学会総会にて優秀演題として発表し、現在はANESTHESIOLOGY誌に投稿し、審査中である。

(3) 逆流防止機能研究

無作為割り付けによりネオスチグミン群9名とスガマデクス群11名となったが、S群1名で測定が困難であった。筋弛緩回復過程において、UES圧、バリア圧ともに有意な変化はなく、両群間にも有意な差は認めなかった。一方、覚醒の前後においては、UES圧、バリア圧ともに有意な上昇を認め、抜管後においてもその活動が維持された。いずれも両群間に有意な差を認めなかった。以上から、胃内容逆流防止機能である上部下部食道括約筋機能は、筋弛緩の影響よりも意識レベルの影響を強く受けることが明らかとなった。全身麻酔覚醒後の誤嚥を防止するためには完全覚醒後の抜管が望ましいと考えられる。閉塞性睡眠時無呼吸患者は、覚醒・抜管に際しては、完全覚醒後の抜管、逆トレンデンプルグ位での抜管が推奨されているが、これが合理的な覚醒抜管方法であることを支持する研究結果であった。本研究結果は、Br J Anaesth誌に投稿し、現在審査中である。

OSAのスクリーニング	STOP問診2項目以上陽性、またはOSAを疑う理学所見(マランパチ症・IV、二重アゴなど)			
周術期外来または入院後の術前OSA診断(括弧内は小児基準)	正常	軽症	中等症	重症
	AHI ≤ 5 (1)	5 (1) < AHI ≤ 15 (5)	15 (5) < AHI ≤ 30 (10)	AHI > 30 (10)
導入時	ビデオ喉頭鏡準備 スニッフング位(肥満者はランブ位)、逆トレンデンプルグ位 マスク密着し純酸素投与・呼吸酸素濃度90%以上確認 両手気道確保、PEEP併用PCV人工呼吸器、必要時経口エアウェイ			
術中	肥満患者は高めのPEEP設定、肺リクルートメント実施 デスフルラン、レミフェンタニルでの麻酔維持 完全覚醒抜管が基本(深麻酔抜管は極力避ける)			
覚醒・抜管時	逆トレンデンプルグ位 枕の使用、半坐位、覚醒不良なら、一時的に経鼻エアウェイ使用 酸素投与			
術後	ネーザルハイフロー(手術侵襲が大きい場合は中等症でも) 術前CPAPは継続(心不全患者は、ASV)			

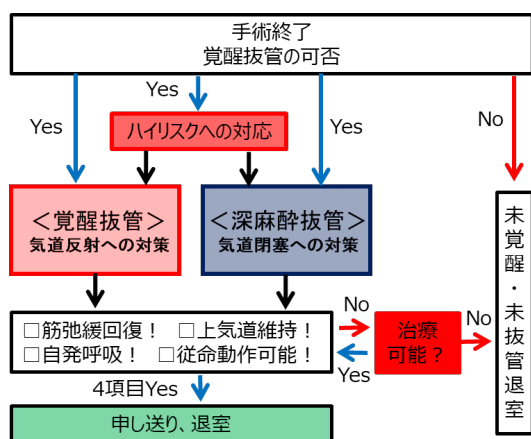
(4) 閉塞性睡眠時無呼吸患者の周術期気道管理プロトコル

本研究課題の結果を含めた今までの我々の臨床研究の結果や当院での閉塞性睡眠時無呼吸患者の気道管理方法を再検討し、閉塞性睡眠時無呼吸患者の周術期気道管理プロトコルを作成した。特に、全身麻酔からの覚醒に関しては、体位は気道開通性や気道防御に有利な逆トレンデンプルグ位とし、筋弛緩はスガマデクスで完全に回復させ、自発呼吸安定後に全覚醒を確認し気管チューブを抜去することを改めて強調した。早期に良質な麻酔からの覚醒が得られるような麻酔薬の選択も重要であり、排泄や代謝の早いデスフルランやレミフェンタニルを積極的に活用する点も明示した。本プロトコルは、『麻酔』の特集号で公開し、さらには、第36回日本臨床麻酔学会教育講演『病態生理に基づく閉塞性睡眠時無呼吸の周術的管理』で発表した。

(5) 覚醒抜管アルゴリズム

全身麻酔終了後の覚醒と抜管の過程は、重篤な呼吸関連合併症が発生しうる時期であるにも拘わらず、覚醒・抜管の方法は麻酔科医によって多様であり、標準的な方法は確立されていない。しかし、麻酔科医の目指す最終的な状態は共通であり、麻酔科医に共通する思考過程が存在するのではないかと考え、方法論ではなく、麻酔科医の抜管時の思考過程

を分析することで、覚醒拔管アルゴリズムを確立するための重要なポイントを見出すことができた。特に、筋弛緩、呼吸、意識、気道維持の回復と気道反射の抑制が重要であり、どのような覚醒拔管であっても、この5つの目標を達成することが重要であると考え、特に、睡眠時無呼吸症患者などのリスク患者も含めた覚醒拔管アルゴリズムを作成し、日本麻酔科学会総会シンポジウムで発表した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

Hirota K, Yamakage M, Hashimoto S, Asai T, Isono S. Perioperative respiratory complications: current evidence and strategy discussed in 2017 JA symposium. J Anesth. 2018 Feb;32(1):132-136. (査読有)

磯野史朗 閉塞性睡眠時無呼吸症候群症例の周術期管理：千葉大学 OSAS プロトコルの紹介 (特集 呼吸器障害を有する患者の麻酔管理) 麻酔 2017; 66(1): 18-27 (査読有)

Isono S, Sato S, Hasegawa M, Okuyama M, Okazaki J, Kitamura Y, Sato Y, Ishikawa T, Sato Y. In Reply. Anesthesiology. 2017 Nov;127(5):897-898. (査読有)

Sato S, Hasegawa M, Okuyama M, Okazaki J, Kitamura Y, Sato Y, Ishikawa T, Sato Y, Isono S. Mask Ventilation during Induction of General Anesthesia: Influences of Obstructive Sleep Apnea. Anesthesiology. 2017 Jan;126(1):28-38. (査読有)

磯野史朗 JSA 気道管理ガイドライン 2014 に準拠した麻酔導入時の筋弛緩薬の使用戦略 LiSA 2016 年 7 月、23(7): 610-615(査読なし)

磯野史朗 周術期管理と睡眠時無呼吸症候群：個人的な経験 Anesthesia Network 2016 年、20: 17-21(査読なし)

石川輝彦、磯野史朗 周術期誤嚥性肺炎の危険因子：患者因子 (特集 周術期誤嚥性肺炎) 麻酔 2016 Jan;65(1):23-8

(査読有)

磯野史朗. 拔管は、アートかサイエンスか? 麻酔. 2015 Oct;64(10):1009 (査読有)

北村祐司 小児閉塞性睡眠時無呼吸 LiSA 2015 年、22: 674-679 (査読なし)

〔学会発表〕(計20件)

Shiroh Isono. Pathophysiology of upper airway obstruction during perioperative period in patients with obstructive sleep apnea. Beth Israel Deaconess Medical Center, Department of Anesthesiology, Grand Rounds. 2017年10月18日 Boston, USA

磯野史朗 閉塞性睡眠時無呼吸の病態生理：最新の知見 第24回九州睡眠呼吸障害研究会、2017年10月14日、福岡

Shinichiro Kato, Megumi Okuyama, Yuji Kitamura, Shiroh Isono. Extra-luminal pressure in determining pharyngeal airway patency: Evidences in the human. 15th International Symposium on Sleep and Breathing. 2017年7月16日、Madison, USA.

Yuji Kitamura, Shin Sato, Shinichiro Kato, Shiroh Isono. Breathing pattern and route of breathing during endoscopic procedure under sedation in elderlies. 15th International Symposium on Sleep and Breathing. 2017年7月16日、Madison, USA.

磯野史朗 閉塞性睡眠時無呼吸病態生理研究の歴史：どこまで解明できたか? 日本睡眠学会第42回定期学術集会 2017年6月30日 横浜

磯野史朗 閉塞性睡眠時無呼吸と周術期呼吸合併症 日本麻酔科学会第64回学術集会 2017年6月9日、神戸

北村祐司 安全な拔管手順 日本麻酔科学会第64回学術集会 2017年6月8日、神戸

村松隆宏、磯野史朗 不十分量の筋弛緩拮抗薬による再クラーレ化は高齢者で起こりやすい 日本麻酔科学会第64回学術集会 2017年6月8日、神戸

北村祐司 DAM 症例に対する筋弛緩マネージメント 日本臨床麻酔科学会 第36回大会 2016年11月5日 高知

磯野史朗 病態生理に基づく閉塞性睡眠時無呼吸の周術期的管理 日本臨床麻酔学会第36回大会 2016年11月4日 高知

北村祐司 小児麻酔における拔管の標準化 日本小児麻酔学会第22回大会 2016年10月8日 横浜

北村祐司 安全な Sleep surgery 周術期管理を実現するために 日本睡眠学会第41回定期学術集会 2016年7月8日 東京

北村祐司 小児閉塞性睡眠時無呼吸-小児麻酔の立場からハイリスクを考える- 日本睡眠学会第41回定期学術集会 2016年7

月7日 東京

磯野史朗 リスクの低い患者の抜管 自
発呼吸確認、完全覚醒後の抜管 日本麻酔科
学会第63回学術集会 2016年05月28日 福
岡国際会議場、福岡

長谷川誠、佐藤晋、奥山めぐみ、磯野史
朗 全身麻酔導入後の呼気流量制限は、閉
塞性睡眠時無呼吸患者で起こりやすい 日
本麻酔科学会第63回学術集会、2016年05
月28日 福岡国際会議場、福岡

磯野史朗 閉塞性睡眠時無呼吸患者と
周術期困難気道 第37回日本呼吸療法医学
会学術集会、2015年7月19日、京都

磯野史朗 頭位・下顎位と上気道閉塞
日本睡眠学会第40回定期学術集会、2015年
7月3日、宇都宮

磯野史朗 咽頭気道維持に対する舌骨
の役割 日本睡眠学会第40回定期学術集会、
2015年7月2日、宇都宮

磯野史朗 周術期上気道合併症の発症
予測因子とその対策:何を知り、何を為す
か? 日本麻酔科学会第63回学術集会
2015年5月28日、神戸

磯野史朗 PBLD:安全な離陸と着陸:麻
酔の気道管理 日本麻酔科学会第62回学術
集会 2015年5月28日、神戸

6. 研究組織

(1)研究代表者

磯野 史朗 (ISONO, Shiroh)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号: 80212968

(2)研究分担者

石川 輝彦 (ISHIKAWA, Teruhiko)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号: 30272305

(3)連携研究者

岡崎 純子 (OKAZAKI, Junko)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号: 80645531

北村 祐司 (KITAMURA, Yuji)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 00436388

(4)研究協力者

佐藤 晋 (SATO, Shin)

加藤 辰一郎 (KATO, Shinichiro)

村松 隆宏 (MURAMATSU, Takahiro)

篠原 彩子 (SHINOHARA, Ayako)

菅沼 絵美里 (SUGANUMA, Emiri)