

令和元年6月25日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09468

研究課題名(和文) Cerebral microbleedsによる抗血栓療法の頭蓋内出血リスク層別化

研究課題名(英文) Risk Stratification of Cerebral Bleeding during Antithrombotic Therapy

研究代表者

甲斐 久史 (Kai, Hisashi)

久留米大学・その他部局等・教授

研究者番号：60281531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、心血管疾患における抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)、抗血小板薬+抗凝固併用療法が、頭蓋内出血のサロゲートマーカー頭部MRI T2*画像による頭蓋内微小出血(CMBs)を増加させるか、さらに頭蓋内出血を増加させるかを前向き登録研究により検討することであった。冠動脈疾患に対するDAPT群14例についてpreliminaryな検討を施行。登録時14%にCMBs認められた。8か月後、新規CMBsが14%に出現。CMBs陽性群において登録時の冠動脈罹患枝数が有意に多く、SYNTAXスコアも高値であった。登録時血圧は両群で同等であったが、CMBs陽性群では8か月後の収縮期血圧が高値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、CMBsが抗血栓療法中の頭蓋内出血リスクを回避するための個別的診療・リスク層別化の客観的指標となりうる。これまで抗血栓薬の有無にかかわらず、国内外を問わず心血管疾患患者におけるCMBsの頻度や予後に関する前向き検討はみられないことから本研究の学術的意義は高い。

MBsにより、心血管疾患患者における抗血栓療法中の頭蓋内出血発症リスク層別化が可能となることから、抗血栓療法をうける心血管疾患患者における頭蓋内出血が減少し、患者の生命予後およびQOL改善に繋がる。頭蓋内出血による寝たきり増加を予防することで、増加し続けるわが国の医療費・介護費の削減にも貢献できるため、社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：In this prospective observational study, we sought to investigate whether dual antiplatelet therapy (DAPT) and the combination therapy with antiplatelet and oral anticoagulant drugs would increase cerebral microbleeds (CMBs) detected on brain MRI T2* imaging and then increase intracranial hemorrhage in patients with cardiovascular disease. Our preliminary results showed that among 14 DAPT patients with coronary artery disease, 14% had CMBs at the baseline study. After 12 months, another 14% had new CMBs. At the baseline coronary angiography, the CMBs-positive patients had greater number of coronary lesions and a trend of higher SYNTAX score, compared with CMBs-negative patients. Systolic blood pressure (SBP) at the baseline was similar between CMBs-positive and CMBs-negative patients. After 8-month follow-up, SBP was higher in CMBs-positive patients than in CMBs-negative ones.

研究分野：医歯薬学

キーワード：内科系臨床医学・臨床心臓学 冠動脈疾患 抗血小板薬 抗凝固薬 抗血栓療法 危険因子 頭蓋内微小出血 頭部MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)近年わが国において、急速な高齢化と生活習慣の欧米化にともない、抗血栓療法、すなわち、抗血小板薬(アスピリン、チエノピリジン系薬剤、シロスタゾールなど)による冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、頸動脈硬化症、末梢動脈硬化症などの動脈硬化性疾患の二次予防や、抗凝固薬(ワルファリン、新規経口抗凝固薬[NOACs])心房細動による心原性脳塞栓症・全身性塞栓症の発症予防を必要とする心血管疾患患者が増加している。特に直近10年間、抗血栓薬を併用する症例が急増している。

(2)急性心筋梗塞においては二次予防のため少なくとも発症後1年間、安定した冠動脈疾患に対する薬剤溶出ステント(DES)による経皮的冠動脈形成術(PCI)施行例においてはステント血栓症予防のために少なくともPCI施行後1年間、アスピリンとチエノピリジン系薬剤による抗血小板薬2剤併用療法(dual antiplatelet therapy; DAPT)を施行することが推奨されている。また、冠動脈疾患の10%以上を占める心房細動合併患者においては、動脈硬化性疾患二次予防のために抗血小板薬と抗凝固薬の併用療法(dual therapy; DT)が、PCI後ステント血栓予防のためにワルファリンとDAPTの併用、いわゆるtriple therapy(TT)が行われる。

(3)抗血栓療法のもっとも重篤な副作用は出血性合併症、特に患者の生命およびQOLに深刻な影響を及ぼす頭蓋内出血である。わが国の冠動脈疾患あるいは脳血管疾患患者を対象としたBAT研究によれば、DAPTとワルファリン単剤療法では頭蓋内出血が抗血小板単剤療法(single antiplatelet therapy; SAPT)の約2倍、ワルファリンと抗血小板薬併用(DTおよびTT)では約3倍に増加した(ToyodaらStroke2008)。すなわち、抗血栓薬併用は頭蓋内出血の重要な危険因子である。元来、循環器内科医が日常診療で接する心血管疾患患者は高血圧や慢性腎疾患(CKD)をはじめとする動脈硬化の危険因子を多く有し、すでに全身性に動脈硬化が進展していることが多く、頭蓋内出血の高リスク群である(YamazakiらCircJ2007)。

(4)従って、DAPTやDT・TTといった抗血栓併用療法中の心血管患者は頭蓋内出血の超高リスク群である。最近のESCガイドラインなどでは可能な限りDAPTやTTの期間を短縮することが提唱されているが、個々の症例において長期間抗血栓療法併用を継続するか否かは主治医の判断に委ねられている。しかしながら、現時点で抗血栓療法による頭蓋内出血の発症リスクを予測できる個別的評価法は無い。抗血栓薬による出血リスクはHAS-BLEDスコアにより評価されるが、頭蓋内出血にはリスク特異的ではない。したがって循環器内科医も頭蓋内出血を危惧しながらDAPT、DT、TTを継続しているのが実状である。

(5)近年、頭部MRI T2*画像によるCMBsが、将来の症候性頭蓋内出血の予知因子、サロゲートマーカーとして注目されている。CMBsは脳内マクロファージへのヘモジデリン沈着であり、微小な脳出血を反映する所見とされている。申請者はDAPT、DT、TTといった抗血栓併用療法がCMBsを増加させるという仮説を立てた。そして、CMBsは抗血栓療法中の頭蓋内出血リスクを回避するための個別的診療・リスク層別化の客観的指標となると考えた。しかしながら、これまで抗血栓薬服用の有無にかかわらず、国内外を問わず心血管疾患患者においてCMBsの頻度や予後に関する前向き検討はみられない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心血管疾患患者におけるCMBs有病率、抗血栓療法によるCMBs増加、CMBsと抗血栓療法中の頭蓋内出血の関連を検討することである。具体的には、SAPT、抗凝固薬単剤療法(single anticoagulant therapy; SACT)、DAPT、DT、TT施行中の心血管患者における登録時および12ヶ月後のCMBs所見の有無・変化および臨床諸指標を前向きに比較検討し、2年間の頭蓋内出血発症の個別的予知因子となりうるか、頭蓋内出血リスクの層別化が可能であるかを明らかにすることである。

3. 研究の方法

計画1. 心血管疾患患者におけるCMBs有病率に関する横断的研究

計画2. 抗血栓療法による新規CMBs発症に関する縦断的研究

対象:

・久留米大学医療センター循環器内科、久留米大学心臓・血管内科の外来通院中(SAPT, SACT, DT群)またはDESによるPCI施行予定で入院中(DAPT, TT群)の心血管疾患患者

・ペースメーカー植込み術後などMRI禁忌症例、急性冠症候群・急性心不全発症後3ヶ月未満は除外

患者群:

・SAPT群:アスピリン、チエノピリジン系薬剤のいずれかの単剤療法症例

・DAPT群:DES施行例でアスピリン+チエノピリジン系薬剤による新規DAPT症例

・SACT群:ワルファリンまたはNOACのいずれかによる単剤療法症例

・DT群:SAPT+ワルファリンまたはSAPT+NOACによる2剤併用症例

・TT群:DES施行例で新規DAPT+ワルファリン併用症例

PCI後のDAPT群・TT群では12ヶ月に確認造影を施行し冠動脈病変所見に基づき本研究に関係しない循環器内科医の合議で、DAPTを継続(long DAPT 亜群)またはSAPTに変更(short DAPT 亜群)、TTを継続(long TT 亜群)またはDTに変更(short TT 亜群)。登録症例数・登録期間:

- ・各群 60 症例
- ・平成 29 年度末までを登録期間とする

頭部 MRI :

登録時 (PCI 施行例については PCI 施行後 3~7 日) および 12 ヶ月後に頭部 MRI を撮影。CMBs (T2*画像) の部位と数、脳梗塞 (ラクナ、アテローム血栓性、心原性脳塞栓症)・脳出血の部位と数、大脳白質病変の有無を比較検討する。

CMB の定義 : T2*画像で低信号、小円形 (2-10mm) 周囲との境界が明瞭、FLAIR 画像で描出されない、連続切片で血管像が否定できる病変 (Charidimou et al. Stroke 2013)

観察および検査項目 :

- ・登録時患者背景 :

性別、年齢、身長、体重、腹囲、合併症、既往症、喫煙、飲酒、服薬内容

- ・血圧 :

登録時・12 ヶ月後の随時血圧・心拍数、中心血圧・Augmentation Index、観察期間中の家庭血圧自己測定 (起床時・就寝前)

- ・検体検査 (登録時・12 ヶ月後) :

脂質・腎機能・肝機能・尿酸・血糖・HbA1c など一般生化学

尿中アルブミン、血中 ADMA、血中 AGE

- ・動脈硬化重症度評価 (登録時・12 ヶ月後) :

頸動脈エコー図内膜-中膜厚、脈波伝播速度 (PWV) 前腕血流依存性血管拡張反応 (FMD ; 血管内皮機能) 冠動脈造影施行例では冠動脈病変重症度 (罹患冠動脈枝数、Gensini スコア)

解析・評価 :

・研究 1 : 登録時における MRI 所見から心血管疾患患者における CMBs 有病率を検討。登録時点の上記諸因子が CMBs 罹患に及ぼす影響を横断的に検討し、危険因子を多変量解析にて同定。

・研究 2 : 登録時より 12 ヶ月間の抗血栓療法が新規 CMBs 発症に及ぼす影響を縦断的に検討。さらに登録時および 12 ヶ月後の諸因子について新規 CMBs 発症の予測因子を多変量解析にて同定。

計画 2 . 抗血栓療法による新規 CMBs 発症に関する縦断的研究

- ・平成 29 年度中に全症例の 12 ヶ月後フォローアップを終了し、データを固定し解析。

計画 3 . 抗血栓療法による頭蓋内出血発症に関する縦断的研究

予後調査 :

- ・主要評価項目 : 登録後 2 年間の頭蓋内出血発症

- ・副次評価項目 : 登録後 2 年間の重大出血合併症発症、総死亡、心血管死亡、非致死性心血管イベント発症 (脳梗塞発症、全身性血栓塞栓症発症、心筋梗塞発症、心不全入院)

- ・カルテ調査を原則 (2 年後非来院例、他施設フォロー例では電話調査の可)

解析・評価 :

前例について、抗血栓療法中の頭蓋内出血発症と登録時 CMBs 罹患・新規 CMBs 発症との関係を縦断的に各群比較検討。さらに、頭蓋内出血発症および副次項目発症の予測因子を多変量解析にて同定。

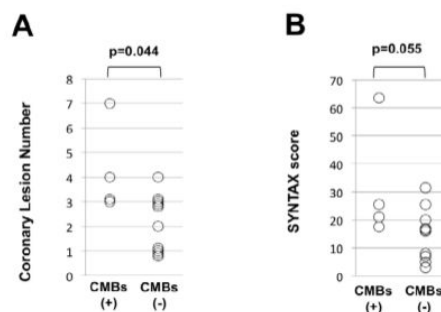
4 . 研究成果

(1)久留米大学医療センター循環器内科、久留米大学心臓・血管内科の心血管疾患患者のうち、アスピリン、チエノピリジン系薬剤のいずれかの単剤療法症例 (SAPT 群) DES 施行例でアスピリン+チエノピリジン系薬剤による新規 DAPT 症例 (DAPT 群) ワルファリンまたは DOAC のいずれかによる単剤療法症例 (SOAC 群) SAPT+ワルファリンまたは SAPT+DOAC による 2 剤併用症例 (DT 群) DES 施行例で新 DAPT+ワルファリン併用症例 (TT 群) を登録した。当初の予定よりも、CMBs 発症数が少ないこと、および DT 群・TT 群の登録が極端に少ないことから、登録期間を延長し、現在も登録中である。

(2)登録初期の症例で 8 か月以上のフォローが可能であった PCI 後の冠動脈疾患に対する DAPT 群 14 例について preliminary な検討を行った。

登録時に CMBs が認められたものは 2 例 (14%) でともに深部 CMBs であった。12 か月後の再検時に新規 CMBs は 2 例 (14%) に出現した。登録時に CMBs を認めた 2 例に変化はなかった (Iwamoto Y ら . Int J Cardiovasc Res 2017)

CMBs 陽性であった 4 例と陰性であった 10 例を比較検討したところ、陳旧性ラクナ梗塞が CMB 陽性群に 1 例、陰性群に 2 例認められたが両群に有意さ無く、両群の全例に Grade1 の大脳白質病変 (傍脳室) がみられた。観察期間中にこれらに変化はみられなかった (Iwamoto Y ら . Int J Cardiovasc Res 2017)



(3) CMBsの有無と冠動脈病変(AHA分類75%以上の有意冠動脈病変数およびSYNTAXスコア)の関係を検討した。CMBs陽性群において、冠動脈病変数が有意に多かった(右図A)。また、SYNTAXスコアも高い傾向にあった(右図B)(Iwamoto Yら・Int J Cardiovasc Res 2017)。

(4) CMBsの有無と血圧の関係を検討した。登録時収縮期血圧(SBP)は両群で同等であったが、CMBs陽性群では8か月後のSBPが有意に高値であった(右図A)。さらにSBP変化もSBPにおいて有意に大きかった(右図B)(Iwamoto Yら・Int J Cardiovasc Res 2017)。

preliminaryな検討の結果、CMBs陽性群で血圧変動が大きい傾向が見られた。

(5) preliminaryな検討の結果、8か月間の観察期間におけるCMBs発症数は想定よりも低値であった。したがって、統計学的パワーのある検討を行うためには登録症例数を増やす必要があると考えられた。

(6) Preliminaryな解析においては、観察期間に頭蓋内出血、入院を要する大出血、脳梗塞、全身性塞栓症および心血管死亡は認められなかった。今後、さらなる症例の集積が必要である。

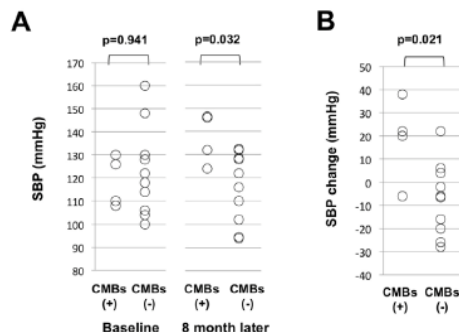
<引用文献>

Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008;39:1740-1745.

Yamazaki T, Goto S, Shigemitsu H, et al. Prevalence, awareness and treatment of cardiovascular risk factors in patients with high risk of atherosclerosis in Japan Results from domestic baseline data of the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circ J* 2007;71:955-1003

Charidimou A, Kakar P, Fox Z, et al. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: Systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts. *Stroke* 2013;44:995-1001.

Iwamoto Y, Kai H, Fukuda K, et al. Cerebral microbleeds in coronary artery disease patients during antiplatelet therapy. *Int J Cardiovasc Res* 2017; 6: e1000329.



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. Uchiwa H, Kai H (他6名2番目) Losartan/Hydrochlorothiazide combination is safe and effective for morning hypertension in very elderly patients. *Clin Exp Hypertens* 査読有 2018; 40:267-273. DOI: 10.1080/10641963.2017.1368536.
2. Iwamoto Y, Kai H (他9名2番目) Cerebral microbleeds in coronary artery disease patients during antiplatelet therapy. *Int J Cardiovasc Res* 査読有 2017;6: e1000329. D.O.I. 10.4172/2324-8602.1000329.
3. Harada H, Kai H (他7名2番目) New diagnostic index for sarcopenia in patients with cardiovascular diseases. *Plos One* 査読有 2017;12: e0178123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178123> May 18, 2017.
4. Harada H, Kai H (他6名2番目) Effectiveness of cardiac rehabilitation for prevention and treatment of sarcopenia in patients with cardiovascular disease - A retrospective cross-sectional analysis *J Nutr Health Aging* 査読有 2017;21: 449-456. DOI: 10.1007/s12603-016-0743-9, 2016.
5. Katoh A, Kai H (他3名2番目) Harada H, Niiyama H, Ikeda H. Oral administration of glucosamine improves vascular endothelial function by modulating intracellular redox state. *Int Heart J* 査読有 2017;58: 926-932. doi: 10.1536/ihj.16-534.
6. Kai H. Blood pressure management in patients with type-2 diabetes mellitus. 査読有 *Hypertens Res* 2017;40:721-729. doi:10.1038/hr.2017.55.
7. Kai M, Kai H. More attention should be paid to abnormality of circadian blood pressure rhythm in heart failure patients. *Circ J* 査読有 81:153-154, 2017. doi:10.1253/circj.CJ-16-1269.

8. Kai H (他4名1番目) Impact of systolic blood pressure on hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease during anti-platelet therapy: The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Int J Cardiol* 査読有 2016;224:112-113. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.004.
9. Kai H (他5名1番目) Impact of low diastolic blood pressure on risk of cardiovascular death in elderly patients with coronary artery disease after revascularization: The CREDO-Kyoto Registry Cohort-1. *Circ J* 査読有 2016;80:1232-1241. doi:10.1253/circj.CJ-15-1151.

〔学会発表〕(計 26 件)

(国際学会)

1. Kai H. “Challenges to the classic paradigm of the hypertensive heart disease” Fibro-inflammatory changes during progression of systolic/diastolic dysfunction in the hypertensive heart. **26th International Society of Hypertension Annual Scientific Meeting**, 2016.
2. Rikitake-Iwamoto Y, Anegawa T, Fukuda K, Kai H. Risks of cerebral microbleeds in patients with coronary artery disease on antiplatelet therapy. **27th International Society of Hypertension Annual Scientific Meeting**, 2018.
3. Kai H, Kimura T, Furukawa Y, on behalf of CREDO-Kyoto Investigators. Effects of low blood pressure on cardiovascular events in diabetic patients with coronary artery disease after revascularization - The CREDO-Kyoto cohort-1. **86th European Atherosclerosis Society**, 2018.
4. Tsukada Y, Nishiyama Y, Matsuse H, Harada H, Niiyama H, Katoh A, Ikeda H, Shiba N, Kai H. Low plasma levels of brain-derived neurotrophic factor may predict poor response to cardiac rehabilitation in patients with cardiovascular disease. **European Society of Cardiology (ESC) Congress 2018**, 2018.
5. Kai H, Niiyama H, Rikitake-Iwamoto, Harada H, Katoh A, Furukawa Y, Kimura T, on behalf of CREDO-Kyoto Investigators. Effects of low blood pressure on cardiovascular events in diabetic patients with coronary artery disease after revascularization - The CREDO-Kyoto cohort-1. **European Society of Cardiology (ESC) Congress 2018**, 2018.
6. Kai H, Uchiwa H, Iwamoto Y, Fukuda K, Imaizumi T. Losartan/HCTZ combination therapy is safe and useful in controlling morning hypertension in very elderly patients. **European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection 2017**, 2017.
7. Katoh A, Hattori Y, Yoshikawa N, Niiyama H, Harada H, Kai H, Ikeda H. The effects of ezetimibe on coronary plaque volume in patients with stable angina pectoris previously treated with statin. **European Society of Cardiology (ESC) Congress 2017**, 2017.
8. Iwamoto Y, Kai H, Fykuda K, Anegawa T, Aoki Y, Uchiwa H, Imaizumi T, Fukumoto Y. Eight-month antiplatelet therapy increased cerebral microbleeds in coronary artery disease patients with poor blood pressure control and severe coronary lesions. **European Society of Cardiology (ESC) Congress 2016**, 2016.
9. Kai H, Imaizumi T. Is ARB/CCB combination superior to ARB/HCTZ combination in day-by-day blood pressure variability reduction? A prospective randomized trial. **European Society of Cardiology (ESC) Congress 2016**, 2016.

(シンポジウム)

10. 甲斐久史. 日本高血圧学会・日本動脈硬化学会合同シンポ「脂質・血圧管理と脳卒中」脳卒中・ASCVD 予防のための厳格降圧. **第 43 回日本脳卒中学会学術集会**, 2018.
11. 甲斐久史. 「併存疾患における最新至適高血圧治療を探る」心疾患. **第 82 回日本循環器学会学術集会**, 2018.
12. 甲斐久史. 「JSH2019 改訂における重要ポイント」冠動脈疾患・心不全患者における降圧目標. **第 7 回臨床高血圧フォーラム**, 2018.
13. 甲斐久史. 「血圧変動と高血圧を深論する～秒単位から月単位まで～」心房細動合併心不全における 遮断薬パラドックスの機序：心拍間血圧変動による心筋障害からの一考察. **第 41 回日本高血圧学会学術集会**, 2018.
14. 甲斐久史. 「Hypertension Paradox への挑戦」合併症を考慮した厳格な血圧管理. **第 41 回日本高血圧学会学術集会**, 2018.
15. 甲斐久史. 「高齢者に最も適した降圧治療は何か:SPRINT、米国高血圧ガイドラインは解答を与えたか？」高齢者高血圧の適切な降圧薬選択. **第 41 回日本高血圧学会学術集会**, 2018.
16. 甲斐久史. 「降圧治療の完成度を高める」血圧変動と心疾患. **第 6 回臨床高血圧フォーラム**, 2017.
17. 甲斐久史. 「Post-SPRINT の日本人高血圧治療戦略」冠動脈疾患の降圧治療を再考するー拡張期血圧をどう考えるか. **第 65 回日本心臓病学会学術集会**, 2017.
18. 甲斐久史. 「心不全予防と降圧療法」降圧療法による心不全予防. **第 40 回日本高血圧学会学術集会**, 2017.
19. 甲斐久史. 「これからの高血圧研究の在り方ーどこまで厳格に研究体制を組むべきかー」研究成果をだれにどのように伝えるのか. **第 40 回日本高血圧学会学術集会**, 2017.

20. 甲斐久史.「**血圧変動性の規定因子と増大の機序**」血圧変動と心血管リモデリング. **第5回臨床高血圧フォーラム**, 2016.
21. 甲斐久史.「**高血圧治療を臓器管理に生かす**」冠動脈疾患と高血圧. **第64回日本心臓病学会学術集会**, 2016.
22. 甲斐久史.「**糖尿病腎症・心血管病の予防・進展抑制に向けた集学的アプローチ**」. EMPAREG OUTCOME 試験：SGLT2 阻害薬はなぜ心血管死亡・全死亡をへらしたのか？ **第39回日本高血圧学会学術集会**, 2017.
23. 甲斐久史.「**降圧目標を再考する**」冠動脈疾患患者の降圧目標ー「カーブ現象をどこまで考慮するか」. **第39回日本高血圧学会学術集会**, 2017.
24. 甲斐麻美子、大津友紀、二神幸次郎、今泉勉、**甲斐久史**. 早朝高血圧患者の降圧目標を阻害する要因は何か. **第6回臨床高血圧フォーラム**, 2017.
25. 甲斐久史、今泉勉：ARB/CCB 併用療法は家庭血圧日間変動抑制において ARB/HCTZ 併用療法より優れているか？ CAVALIER at HOME 研究. **第21回日本心不全学会学術集会**, 2017.
26. 加藤宏司、高瀬文敬、眞島涼平、新山寛、原田晴仁、西山安浩、吉田典子、葉昌義、**甲斐久史**、池田久雄、岸本迪也、塚田裕也. **第22回日本心臓リハビリテーション学会学術集会**, 2017.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：姉川 敬裕

ローマ字氏名：(ANEGAWA , takahiro)

所属研究機関名：久留米大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁)：00511833

研究分担者氏名：福田 賢治

ローマ字氏名：(FUKUDA , kenji)

所属研究機関名：久留米大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号(8桁)：10624512

研究分担者氏名：岩元 美子

ローマ字氏名：(IWAMOTO , yoshiko)

所属研究機関名：久留米大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁)：30597422

研究分担者氏名：打和 大幹

ローマ字氏名：(UCHIWA , hiroki)

所属研究機関名：久留米大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁)：30624506