

平成 22 年 6 月 11 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2009
課題番号：19592292
研究課題名（和文）睡眠時無呼吸発生時のみ下顎前突させ閉塞が消失しなければ陽圧送気する治療装置の開発
研究課題名（英文）Development of an oral appliance that induces mandibular protrusion only when sleep apnea occurs and that positive pressure is driven if the apnea disappears
研究代表者 吉田和也（YOSHIDA KAZUYA） 独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・臨床研究企画運営部・研究員
研究者番号：90263087

研究成果の概要（和文）：

睡眠時無呼吸を感知して口腔内装置への送気、および無呼吸の改善なければ鼻マスクより送気するように持続陽圧呼吸装置を改良するためプログラム変更に取り組んだが、研究期間中には間に合わなかった。今後も継続して研究を継続する予定である。

舌の電気刺激による体性感覚誘発脳磁場を解析し、舌の感覚と睡眠時無呼吸発症との関連究明に有意義な情報が得られることを明らかにした。

睡眠時無呼吸症候群患者の脳血流量を測定し、本症候群に伴う前頭葉の機能低下を解明した。

研究成果の概要（英文）：

We tried to develop an oral appliance that induces mandibular protrusion only when sleep apnea occurs and that positive pressure is driven if the apnea disappears. We attempted to change a soft program of continuous positive airway pressure but during the study period did not make it. The research is necessary further investigation.

The somatosensory evoked magnetic field analysis of electrical stimulation of the tongue was found to be useful to get information about finding and developing a sense of tongue and sleep apnea syndrome.

Measuring cerebral blood flow using near-infrared spectroscopy in patients with sleep apnea syndrome, dysfunction of the frontal lobe was elucidated with the syndrome.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：睡眠時無呼吸症候群、口腔内装置、CPAP、経鼻持続陽圧呼吸療法、下顎運動

1. 研究開始当初の背景

(1) 睡眠時無呼吸症候群の歯科的アプローチ

わが国には習慣性いびきが約200万人にみられ、そのうち約200万人が睡眠時無呼吸症候群と推定されている。睡眠時無呼吸症候群はいびき、夜間の不眠、昼間の過眠を主症状とする疾患である。循環系疾患や交通事故との有意な相関、あるいは突然死との関連が報告されている。また、社会的地位の高い中年男性に患者が多く、社会的、経済的な損失が非常に大きく見積もられている。睡眠時無呼吸症候群に関連した事故やその治療に莫大な費用がかかっていることから、アメリカでは国家的事業として睡眠時無呼吸症候群が研究されている。わが国の睡眠時無呼吸症候群の患者はアジア人種特有の顎顔面形態の特徴から、欧米人と比較して肥満の程度が低くても発症しやすいことが明らかとなっている。したがって、わが国における睡眠時無呼吸症候群の診断や治療に際して、歯科的アプローチが大きな意味を持っている。

(2) 治療法の問題点

睡眠時無呼吸症候群の治療法は持続的陽圧送気法、口腔内装置、手術等がある。持続的陽圧送気法は最も効果的な治療方法として使用されているが、圧迫感、空気もれ、マスクあるいは動作音に対する不快感や違和感、装用上の煩雑さ、携帯の不便さ等の問題点もある。その長期的なコンプライアンスは50-80%で、特に中等症以下の症例では使用を中止してしまう可能性がより高い。申請者は口腔内装置を用いる方法で1500人以上の患者を治療してきた。口腔内装置はいびきや軽症から中等症の睡眠時無呼吸症候群患者に特に有効で、持続的陽圧送気法と比較して副作用が少なく、患者の満足度がより高いことが多い。副作用としては装着開始直後の咀嚼筋の違和感、圧痛、顎関節や歯の違和感、圧痛等がみられる。違和感が少なく、安全で長期間の継続使用が可能な治療法の開発が必要である。そこで申請者らは人工筋肉を用いて、無呼吸発生時のみ下顎前突させる装置の開発に取り組んだ(平成17年度科学研究費補助金(基盤研究C)研究代表者:吉田和也 研究課題「睡眠時無呼吸発生時のみ下顎前突させる人工筋肉駆動型口腔内装置の開発」)。人口筋肉の収縮力と変位性を各条件下で測定し、実際に必要な

下顎前突のための収縮力と牽引方向を正常被験者にて測定し、人工筋肉駆動のため必要な電力、最適値を確定し、実験的に装置は作製した。しかし、人工筋肉収縮時の発熱、生体への影響が不明確であること等の問題点もあり、臨床応用には至っていない。そこで、下顎を前突させるため中空のシリコン製の口腔内装置に持続陽圧呼吸装置のように陽圧を送気して下顎を前突させる方法の発想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、従来の口腔内装置のように下顎を終夜前突位に固定せず、また睡眠中の嚥下その他の下顎運動を制限せず、違和感および副作用を最小限とすることができる装置の開発を目指す。睡眠時の呼吸パターンを監視し、無呼吸が生じた時のみ下顎を前突させ、下顎前突によっても無呼吸が改善しなければ、鼻マスクより送気することが可能な装置である。また、この装置は口呼吸を防ぎ、口からの空気漏れを防ぎ、下顎を前突させることによって、上気道を開放させれば、陽圧を大幅に下げることができると考える。これまで口腔内装置や持続陽圧呼吸装置に対してコンプライアンスが悪かった睡眠時無呼吸患者にとってもきわめて有益と思われる。本研究の目的は要約すると次のようになる。

睡眠時に下顎を拘束することなく、呼吸パターンをモニターし無呼吸発生時のみ下顎前突させ閉塞を防止し、それでも無呼吸が持続する場合は陽圧を送気することによって睡眠時無呼吸を治療する装置の開発を目的とする。

3. 研究の方法

正常被験者および患者には十分な説明を行い、具体的に検査や実験の内容を理解させる。同意の得られた被験者のみ実験を行う。同意の内容は文書にて確認する。医の倫理委員会に必要書類を提出し確認する。

(1) 下顎前突方法の特性に関する検討(吉田)

- ① 下顎前突のための牽引力と牽引方向を正常被験者にて測定する。(謝金)
- ② 下顎前突のため必要な圧力、最適値を確定する。
- ③ シリコンを用いた中空の口腔内装置作製し、圧力と変位性を各条件下で測定する。(消

耗品費)

この方法で十分な下顎前突が困難な場合はHerbst applianceを用いて(Yoshida et al., Three-piece oral appliance with Herbst attachments for persistent vegetative state patient with sleep-disordered breathing. Int J Prosthodont, 16, 350-354, 2003.)そのシリンダーへ送気する方法で検討を行う。

(2) 呼吸パターン感知ソフトおよびシステムの構築(吉田)

① 持続陽圧呼吸装置(設備備品)の呼吸パターン感知ソフトプログラムの書き換え(専門的知識の提供)。

② 口腔内装置に送気できるように持続陽圧呼吸装置の改造。

持続陽圧呼吸装置を改良するため、設備備品として申請した。睡眠時無呼吸を感知して口腔内装置への送気、および無呼吸の改善なければ鼻マスクより送気するようにプログラムを変更する。持続陽圧呼吸装置を開発している本社への協力依頼や出張を必要とする(専門的知識の提供、調査研究旅費)。

(3) 口腔内装置への応用(吉田)

① 呼吸センサーおよび酸素飽和度に関して精度を検討する。(消耗品費)

② 呼吸モニターの入力から下顎前突のためのシステムを構築する。(専門的知識の提供)

③ 鼻口気流の閾値、前突持続時間の最適値を決定する。

これらの解析にはコンピューター、ハードディスク等(設備備品費)を必要とする。持続陽圧呼吸装置を開発している本社への協力依頼や出張を必要とする(専門的知識の提供、調査研究旅費)。

(4) 口腔内装置作製(吉田)

① 各正常被験者に最適な前突量、牽引方向、収縮力を測定する。(謝金)

② 各正常被験者印象を採得し口腔内装置を作製する。(謝金、消耗品費)

③ 正常被験者における覚醒時の息止め実験での安全性を確立する

口腔内装置の顎位および作製は以前の報告を参考とする(Yoshida K. Prosthetic therapy for sleep apnea syndrome. J Prosthet Dent 72: 296-302, 1994. Yoshida K. Effects of a mandibular advancement device for the treatment of sleep apnea syndrome and snoring on respiratory function and sleep quality. Cranio, 18:

98-105, 2000.)。正常被験者における覚醒時の息止め実験の際にパルスオキシメーター(設備備品費)を用いて下顎前突と鼻マスクへの送気が確実にいけるか確認する。

(5) 正常被験者における検査(吉田、陳)

① チェスト社製Apnomonitor V(設備備品費として購入済み)にて睡眠モニターを行い、装置の効果について検討する。(吉田)

② 装置に慣れた時点で(2-6週後)睡眠ポリグラフ検査を行い、装置の効果を判定する。

③ 違和感、副作用の検討(吉田、陳)。

一般的パラメーター(無呼吸低呼吸指数、酸素飽和度、鼻口気流、胸部腹部運動、心電図、脳波、睡眠段階、体位、いびき音等)の他咀嚼筋、舌筋筋電図を測定する(Yoshida K. Influence of sleep posture on response to oral appliance therapy for sleep apnea syndrome. Sleep, 24: 538-544, 2001.)。

睡眠時のいびき音、無呼吸の状態、体位を記録するためデジタルビデオカメラ(設備備品費)を必要とする。これらの解析にはコンピューター、ハードディスク等(設備備品費)を必要とする。

正常者の測定を19年度中に行い、患者の測定は20年以降順次行う。

(6) 睡眠時無呼吸症候群患者への応用(吉田、陳)

① 睡眠時無呼吸症候群患者へ応用し、睡眠ポリグラフ検査を行い、呼吸機能への効果を検討する。(吉田、陳)

② 装置に慣れた時点で(2-6週後)睡眠ポリグラフ検査を行い、装置の効果を判定する。

③ 違和感、副作用を検討する。(吉田、陳)

一般的パラメーター(無呼吸低呼吸指数、酸素飽和度、鼻口気流、胸部腹部運動、心電図、脳波、睡眠段階、体位、いびき音等)の他咀嚼筋、舌筋筋電図を測定する(Yoshida K. Influence of sleep posture on response to oral appliance therapy for sleep apnea syndrome. Sleep, 24: 538-544, 2001.)。

睡眠時のいびき音、無呼吸の状態、体位を記録するためデジタルビデオカメラ(設備備品費)を必要とする。これらの解析にはコンピューター、ハードディスク等(設備備品費)を必要とする。

装置が十分に作動しない場合はプログラムの変更や修正を必要とする。

(7) 従来の口腔内装置や持続的陽圧送気法との比較 (吉田、陳)

口腔内装置や持続的陽圧送気法との効果および副作用を睡眠ポリグラフ検査を行い、比較する。

4. 研究成果

(1) 呼吸パターン感知ソフトおよびシステムの構築

持続陽圧呼吸装置 (CPAP) を改良するため、睡眠時無呼吸を感知して口腔内装置への送気、および無呼吸の改善なければ鼻マスクより送気するようにプログラムを変更に取り組んだが、研究期間中には間に合わなかった。今後も継続して研究を継続する予定である。

(2) 舌の感覚と睡眠時無呼吸発症との関連究明

舌の電気刺激による体性感覚誘発脳磁場を解析した。針電極を舌粘膜の表面に接触させ、刺激幅 1 ms、刺激間隔 1 s の電気刺激を加えた。健常側の感覚閾値の 4 倍の強度を用い、1200 回加算した。全頭型脳磁図計で記録し、解析には planar 型 204ch を用いた。対側半球の最大反応を中心とする 18ch の root mean square (RMS) 波形より、刺激後 10-150ms の平均振幅 (RMS [10, 150]) を求めた。大脳皮質の反応を評価する際には、刺激前の平均振幅を引いた値、aRMS (=RMS [10, 150] - RMS [-50, -5]) を用いた。すべての被験者で対側頭頂側頭部に 2 から 4 つの反応を認めた。各反応の潜時は、26.6 ± 4.7 (P25m)、39.5 ± 5.0 (P40m)、55.5 ± 3.1 (P60m)、81.5 ± 6.9 ms (P80m)。P25m は 7 名中 4 名、P40m は 6 名、P60m は 4 名、P80m は 4 名に認めた。舌電気刺激による体性感覚誘発脳磁場計測は舌の感覚と睡眠時無呼吸発症との関連究明に有意な情報が得られる可能性が示唆された。

(3) 睡眠時無呼吸症候群患者の語流暢課題中の脳血流変化

10 名の睡眠時無呼吸症候群患者 (平均年齢; 52.5 歳, 平均 apnea-hypopnea index; 18.9) および 10 名の正常被験者 (平均年齢; 50.8 歳) を日立メディコ社製近赤外線スペクトロスコープ ETG-4000 Optical Topography を用いて 前頭葉、両側側頭葉 52 チャンネルの脳血流量を測定した。被験運動は開閉口、噛み締め、舌前突、咀嚼運動と語流暢課題とした。下顎運動に伴って両群とも両側側頭部に有意な血流量の増加が見られ、群間の有意差はなかった。語流暢課題では患者群では正常者群に比較して有意に脳血流量の増加が少なく、睡眠時無呼吸症候群に伴う前頭葉の機

能低下が示唆された。(4) 成果の英文書物としての公表

これまでの成果をアメリカの出版社から単独執筆の単行本として出版した。また多くの論文発表、学会発表を行った。口腔内装置を用いる睡眠時無呼吸の治療、原因療法として最近注目されている口腔外科的な手術治療、睡眠時無呼吸症候群に伴う顎口腔領域の神経生理学的所見、さらに食育による睡眠時無呼吸症候群の予防など今後の臨床と研究の展望について報告した。本研究で得られた成果を広く世界に発信することができると考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

1. 前澤仁志, 松橋眞生, 吉田和也, 澤本伸克, 美馬達哉, 長峯 隆, 別所和久, 福山秀直. 脳磁図計測における歯科用金属に由来するアーチファクト. 認知神経科学, 11: 258-267, 2010. (査読有り)
2. 吉田和也. 口腔内装置治療の有効性と限界および顎矯正手術の展開. 最新医学睡眠時無呼吸症候群特集号, 64: 76-88, 2009. (査読なし)
3. Miyamoto I, Yoshida K, Bessho K. Shortened dental arch and cerebral regional blood volume -an experimental study with optical topography-. J Craniomandibular Practice 27, 94-100, 2009. (査読有り)
4. Yoshida K, Takagi A, Tsuboi Y, Bessho K. Modified Epitex System abutment for magnetic retention of orbital prostheses. Journal of Prosthodontics, 17, 219-222, 2008. (査読有り)
5. Maezawa H, Yoshida K, Nagamine T, Matsubayashi J, Enatsu R, Bessho K, Fukuyama H. Somatosensory evoked magnetic fields following the tongue stimulation using needle electrodes. Neuroscience Research, 62, 131-139, 2008. (査読有り)
6. 吉田和也. 睡眠時無呼吸症候群の治療と予後 3. 口腔内装置. Mebio 睡眠時無呼吸症候群特集号, 24: 124-138, 2007. (査読なし)
7. Chin K, Oga T, Takahashi K, Takegami M, Nakayama-Ashida Y, Wakamura T, Sumi K, Nakamura T, Horita S, Oka Y, Minami I, Fukuhara S, Kadotani H. Associations

between obstructive sleep apnea, metabolic syndrome and sleep duration, as measured with an actigraph, in an urban male working population in Japan. *Sleep*, 33: 89-95, 2010. (査読有り)

8. T, Chin K, Tabuchi A, Sumi K, Takahashi K, Handa T, Takahashi K, Taniguchi R, Kondo H, Kawato M, Morimoto T, Mishima M, Kita T, Horiuchi H, Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 16: 862-869, 2009. (査読有り)

9. Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Chin K, Mishima M. Abnormal Swallowing reflex and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Chest*. 137: 326-332, 2009. (査読有り)

10. Tsuboi T, Oga T, Machida K, Chihara Y, Matsumoto H, Niimi A, Sumi K, Ohi M, Mishima M, Chin K. Importance of ventilator mode in long-term noninvasive positive pressure ventilation. *Respir Med*. 2009 Aug 4. [Epub ahead of print] (査読有り)

11. Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, Muro S, Hirai T, Sato S, Sakai H, Tsukino M, Kinose D, Nishioka M, Niimi A, Chin K, Pare PD, Mishima M. Body mass index in male patients with chronic obstructive pulmonary disease; correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax* 2009; 64:20-25. (査読有り)

12. Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, Noguchi H, Chin K, Kadotani H, Inoue Y, Oka Y, Nakamura T, Green J, Johns MW, Fukuhara S. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on Item Response Theory. *Sleep Medicine* 2009; 556-565. (査読有り)

13. Narita M, Hatano E, Nagata H, Yanagida A, Asechi H, Takahashi K, Ikai I, Chin K. Prophylactic respiratory management after liver resection with bilevel positive airway pressure ventilation: Report of three cases. *Surgery Today* 2009; 39:172-174. (査読有り)

14. Handa T, Nagai S, Hirai T, Chin K, Kubo T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito Y, Takahashi K, Watanabe K, Izumi T, Mishima M. Computed Tomography analysis of airway

dimensions and lung density in patients with sarcoidosis. *Respiration* 2008; 77:273-281 (査読有り)

15. Ohara T, Hirai T, Muro S, Haruna A, Terada K, Kinose D, Marumo S, Ogawa E, Hoshino Y, Niimi A, Chin K, Mishima M. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008;134:1244-1249. (査読有り)

16. Takahashi K, Chin K, Akamizu T, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Tsuboi T, Fukuhara S, Kangawa K, Mishima M. Acylated ghrelin level in patients with obstructive sleep apnoea before and after nasal CPAP treatment. *Respirology* 2008; 13:810-816. (査読有り)

17. Takahashi K, Chin K, Nakamura H, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Fukuhara S, Yodoi J, Mishima M. Plasma thioredoxin, a novel oxidative stress marker, in patients with obstructive sleep apnea before and after nasal continuous positive airway pressure. *Antioxidants & Redox Signaling* 2008; 10:715-726. (査読有り)

18. Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K, Sumi K, Nakamura T, Takahashi K, Wakamura T, Horita S, Oka Y, Minami I, Fukuhara S, Kadotani H. Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a Japanese male working population. *Sleep* 2008; 31:419-425. (査読有り)

19. Isozumi R, Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Maniwa K, Hayashi M, Kagioka H, Hirabayashi M, Onaru K, Tomioka H, Tomii K, Gohma I, Osawa M, Imai S, Takakura S, Iinuma Y, Chin K, Ichiyama S, Mishima M: Kansai Community Acquired Pneumococcal Pneumonia Study Group. Molecular characteristics of serotype 3 *Streptococcus pneumoniae* isolates among community-acquired pneumonia patients in Japan. *J Infect Chemother* 2008; 14:258-261. (査読有り)

[学会発表] (計 15 件)

1. Yoshida K. Effect of oral appliance therapy on blood pressure and its neurophysiological mechanism. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society, The 34th Annual Meeting of Japanese Society of Sleep Research and The 16th

Annual Meeting of Japanese Society for Chronobiology Joint Congress. Osaka, 2009, 10, 25-27.

2. 吉田和也. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群の治療と今後の展望. 京都府社会保険診療報酬支払基金歯科学術講演会. 京都, 2010, 2, 23.

3. 吉田和也. 口腔顎顔面領域の筋緊張異常に起因する疾患の診断と治療. 大阪歯科大学. 大阪, 2009, 5, 28.

4. 吉田和也. 歯周病と口腔ケア. 京都医療センター. 京都, 2009, 6, 15.

5. Yoshida K, Maezawa H, Suzuki K, Yamada M, Ohno J. Brain functions in sleep apnea syndrome assessed by near-infrared spectroscopy. 86th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, Toronto, 2008, 7, 2-5.

6. 吉田和也. 睡眠時無呼吸症候群におけるスプリント治療の技工作業. 第153回京都歯科口腔外科集談会, 京都, 2007, 7, 21.

7. 吉田和也. 睡眠時無呼吸症候群の歯科口腔外科の治療法. 松本歯科大学病院セミナー, 塩尻, 2008, 1, 23.

8. 吉田和也. 歯周病と生活習慣病の関連. 榊原白鳳病院生活習慣病セミナー, 津, 2008, 2, 23.

9. 吉田和也. 顎口腔領域の不随意運動の診断と治療. 第155回京都歯科口腔外科集談会, 京都, 2008, 7, 19.

10. 前澤仁志, 吉田和也, 長峯 隆, 横山洋平, 松橋眞生, 福山秀直, 別所和久. 体性感覚誘発脳磁場を用いた舌感覚異常の客観的評価. 第62回日本口腔科学会, 福岡市, 2008, 4, 18.

11. Maezawa H, Yoshida K, Nagamine T, Yokoyama Y, Matsubashi M, Fukuyama H, Bessho K. Somatosensory evoked magnetic fields in patients with tongue sensory disturbance. The 16th International Conference on Biomagnetism, Sapporo, 2008, 8, 26.

12. 前澤 仁志, 吉田 和也, 長峯 隆, 松林潤, 江夏 怜, 別所 和久, 福山 秀直. ピン電極を用いた舌の電気刺激による体性感覚誘発脳磁場反応の解析. 第156回京都歯科口腔外科集談会. 京都, 2008, 12, 20.

13. 松本隆司, 東條 格, 根来健二, 山田大介, 木賀紀文, 藤田茂之, 前澤 仁志, 吉田和也. 下顎第三大臼歯抜歯時に生じた舌神経損傷にMicroneurosurgeryを行った1例—脳磁波を用いた手術適応の判定基準の検

討一. 第156回京都歯科口腔外科集談会. 京都, 2008, 12, 20.

14. 前澤仁志, 吉田和也, 松林 潤, 別所和久, 長峯 隆, 福山秀直. 舌刺激体性感覚誘発脳磁場の解析. 第37回日本臨床神経生理学学会, 栃木, 2007, 11, 19-23.

15. Maezawa H, Yoshida K, Matsubayashi J, Bessho K, Nagamine T, Fukuyama H. Somatosensory evoked magnetic fields following the tongue stimulation.

First Conference of International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography, Sendai, 2007, 8, 27-30.

[図書] (計4件)

1. 吉田和也. 口腔内装置(閉塞型に対して). 麻野井英次編, 睡眠時無呼吸症候群—循環器臨床に必要な知識. メジカルレビュー社, 225-232, 2008.

2. 宮脇正一, 吉田和也. 顎顔面領域の不随意運動. 高戸 毅, 天笠光男, 葛西一貴ほか編, 口と歯の事典, 朝倉書店, 282-296, 2008.

3. 吉田和也. 睡眠に関する口腔衛生. 本田和樹, 福田一彦, 塩見利明ほか編, 睡眠学, 朝倉書店, 644-648, 2009.

4. Yoshida K. Sleep apnea syndrome from clinical and neurophysiological aspects in the stomatognathic system. Nova Science Publishers, New York, 2010.

[その他]

吉田和也. 睡眠時無呼吸症候群の口腔内装置治療. 「カラダ元気」FM845 2008年7月29日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 和也 (YOSHIDA KAZUYA)

独立行政法人国立病院機構 (京都医療センター臨床研究センター)・臨床研究企画運営部・研究員

研究者番号: 90263087

(2) 研究分担者

陳 和夫 (CHIN KAZUO)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号: 90197640