

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月20日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22592023

研究課題名（和文）：急性肺損傷の治療法確立に向けた肺内水分動態と網羅的気道上皮代謝物解析に関する研究

研究課題名（英文）：Analysis of extravascular lung water dynamics and exhaustive evaluation of pulmonary epithelial metabolites to establish a novel therapeutic approach for acute lung injury/ acute respiratory distress syndrome

研究代表者

久志本 成樹（KUSHIMOTO SHIGEKI）

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50195434

研究成果の概要（和文）：肺血管透過性亢進による肺水腫である呼吸窮迫症候群の診断において、病態を反映する定量的基準は存在しなかった。本課題に基づく多施設共同研究により、肺血管外水分量と肺血管透過性亢進係数による肺内水分動態を反映した診断基準を構築した。さらに、新たに公表されたBerlin definition重症度分類は、肺血管外水分量と肺血管透過性亢進とともに生理学的重症度を反映し、本病態にはダメージ関連分子パターンが関与する可能性があることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by acute pulmonary edema secondary to increased pulmonary vascular permeability. Although diagnostic criterion of ARDS reflecting the pathophysiological features of this condition has not been defined, we established a novel quantitative criterion of ARDS, using pulmonary vascular permeability combined with increased extravascular lung water content by a prospective, multi-institutional, observational study. We also demonstrated that the stages of ARDS by the Berlin definition predict increases in both the amount of extravascular lung water and the degree of pulmonary vascular permeability. The Berlin stages of disease progression are also associated with the severity of physiological derangements and damage-associated molecular patterns may be involved in the pathophysiology of ARDS.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、肺血管外水分量、肺血管透過性、診断基準

1. 研究開始当初の背景

急性肺損傷・呼吸窮迫症候群（ALI/ARDS）の診断は、その原因疾患、直接・間接損傷の

如何によらず、1994年のthe American-European Consensus Conferenceによる定義によりなされており、本基準を用いた診断では、AL

I/ARDSとは異なる広い範疇の呼吸不全を包含しうることが指摘されている。本診断基準をもとに、重症呼吸不全に対する種々の薬物療法や呼吸管理法が、転帰の改善をprimary endpointとして評価された。しかし、有効性を示した薬物療法はなく、わずかにsmall tidal volume ventilationにより転帰の改善が得られたに過ぎない。本基準はALI/ARDSの病態、病理を十分に反映しえない可能性があり、さらに他の呼吸不全病態をも包含しうる本基準により検討がなされていることが有用な治療手段を証明しえない要因ひとつのとして考えられる。現在、ALI/ARDSの客観的診断法は、国内外を問わず、科学的に妥当性をもって明確にされたものはない。

動脈圧波形解析による連続心拍出量測定装置 (PiCCO、Pulsion社、ドイツ) は、循環動態管理のためのモニタリングシステムとして広く臨床応用されているが、これとともにALI/ARDSの病態形成に重要と考えられる肺血管外水分量、肺血管透過性亢進の定量的評価が可能である。われわれは、本システムを用いて、呼吸不全症例に対する肺血管外水分量、肺血管透過性係数の評価、剖検例での肺重量測定の見直しから、以下のカットオフ値を求めた。

- ・ P/F ratio < 200 に相当する肺水腫の定量的定義：肺血管外水分量 14mL/kg 以上
- ・ 非心原性肺水腫である ALI・ARDS と心原性肺水腫との鑑別：肺血管透過性係数 2.5

急性呼吸不全の clinical entity に含まれる病態は、肺内水分動態に循環血液量の評価を加えることにより、心原性および非心原性肺水腫あるいは混合型として定量的に診断しうると考えられ、研究代表者を中心とした多施設前向き共同研究による定量的診断基準の作成を計画した。

一方、研究協力者らは、パターン認識を用いたスペクトル解析手法である NMR メタボロミクスが医学領域で有用であることに着目し、世界でもオリジナリティーの高さが評価されたメタボロミクス用 NMR データ処理ソフトウェア「Alice2 for metabolome™」を開発した (The 46th Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference 2005, USA にて発表) (メタボロミクスとは、細胞・組織・血液・尿・体液等に含まれる代謝産物を包括的かつ網羅的に解析することにより、生体内での反応や制御システムを理解しようとするものである)。

本研究ではこの技術を活用し、肺血管外水分動態とともにマイクロサンプリングによる気道上皮被覆液を用いた網羅的代謝物解析により、ALI/ARDS の病態解明と治療法開発のための展開をとらえるものである。

2. 研究の目的

以下の事項を明らかにし、ALI/ARDS の定量的定義の構築、新たな治療戦略開発に向けた病態解明へと展開する。

目的 1：肺血管外水分量と肺血管透過性係数により ALI/ARDS を定量的に定義すること。

動脈圧波形解析による連続心拍出量測定装置を用いた肺血管外水分量と肺血管透過性係数、および客観的肺水腫の評価をもとに、ALI/ARDS の定量的定義を確立する。今まで報告してきたわれわれの検討結果による、肺水腫の定量的定義：肺血管外水分量 14mL/kg 以上 (P/F ratio < 200 に相当)、ARDS における肺血管透過性係数 2.5 以上という基準に対して、科学的に質の高い裏付けを有する新たな基準を作成する。

目的 2：ALI/ARDS 症例におけるダメージ関連分子パターンに注目したによる新たな病態形成機序を解明すること。

ALI/ARDS 症例を含む急性呼吸不全症例におけるマイクロサンプリング法を用いた気道上皮被覆液をサンプルとして、「Alice2 for metabolome™」を使用した NMR メタボロミクスにより、気道上皮における代謝産物の網羅的解析を行うことを予定したが、他の研究との関連性から ALI/ARDS 症例におけるダメージ関連分子パターンに注目したによる新たな病態形成機序を解明することとした。

3. 研究の方法

目的 1 (ALI/ARDSの定量的定義) に関して：

基礎病態の如何によらず、48時間以上の人工呼吸管理が必要と判断される P/F ratio < 300 の症例を対象として、インフォームド・コンセントを得た後に、動脈圧波形解析による連続心拍出量測定装置 (PiCCO、Pulsion社、ドイツ) による循環動態と肺内・肺血管外水分状態の評価を行う。

- 臨床症状および臨床経過 (呼吸不全の重症度判定と鑑別診断に必要な CT などによる評価)
- 胸腔内血液容量、肺血管外水分量、肺血管透過性係数 (動脈圧波形解析による連続心拍出量測定モニタリングシステムによる)
- 心エコー検査による心機能の評価
- 血清 BNP 測定
- 治療経過

これらの結果をもとに、急性肺水腫 (心原性肺水腫、非心原性肺水腫ともに含む) の定量的評価をするとともに、ALI/ARDS の診断、他の病態との鑑別を行う。心原性および非心原性肺水腫 (肺血管透過性亢進による急性肺損傷/急性呼吸促迫症候群) の鑑別は、上記臨床症状、経過、検査結果など総合的に評価し、集中治療、麻酔 救急専門医よりなる評価判定委員会により判断する。評価判定医には肺

血管透過性亢進係数の測定値は一切明らかにしない。本方法により、肺水腫の鑑別診断の科学的客観性を担保する。

さらに、治療にかかわらず救命することができなかった症例の剖検においては、肺重量を測定し、肺血管外水分量との関係を検討することから肺水腫の定量的評価項目とする。

これらの解析から、ベッドサイドでリアルタイムに評価可能な肺血管外水分量、肺血管透過性係数による肺内水分動態に注目した新たなALI/ARDSの定量的診断基準を作成する。

目的2 (ALI/ARDS症例におけるダメージ関連分子パターンに注目したによる新たな病態形成機序を解明すること。) に関して:

申請者らの施設において入院加療する外傷を中心とする急性期重症病態の症例に関して、以下の検討を行う。

対象病態: ①外傷、②重症熱傷、③重症敗血症、④ショック、⑤来院時心肺停止症例など
測定項目とタイミング: 来院時、24時間、48時間、72時間、7日目において、以下の項目の測定を経時的に測定する。

- PAMPs として: エンドトキシン、リポテイコ酸、β-グルカン、ペプチドグリカン、リポプロテイン、2本鎖DNAなど
- alarmins として: mtDNA、HMGB-1、HSP、尿酸、serum amyloid A (SAA)、ヒストンなど
- ショックの重症度: lactate, base excess, NH₃
- 生理学的重症度および臓器障害: APACHE II score, SOFA score, DIC score
- サイトカインなど: IL-6、IL-10、IGF-1、neutrophil elastase, angiopoietin-2、PCT 定量
- 凝固線溶系パラメータ
- 細胞性免疫能評価: 単球細胞表面上 HLA-DR 発現率、Th1/Th2 比、制御性 T 細胞
- 免疫担当細胞の apoptosis および necrosis の評価
- 横紋筋組織における ATP 濃度測定

これらの測定結果を、ミトコンドリア成分を中心とした alarmins などを解析し、凝固異常への関与、免疫抑制状態や臓器機能障害に注目して検討する。

4. 研究成果

(1) 肺血管外水分量と肺血管透過性係数により急性肺水腫を定量的に定義する: 多施設共同前向き試験結果

【方法】 48時間以上の人工呼吸管理が必要と判断される P/F < 300かつ胸部X線上両側浸潤影を呈する症例。肺血管外水分量 (EVLWi) > 10 mL/kg を肺水腫と定義し、肺血管透過性係数 (PVPI) 非呈示下、臨床経過をもとに判定委員会による鑑別を行った。

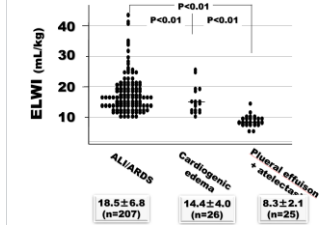
【結果】 301例がエントリーされ、ALI/ARDS

207例、心原性肺水腫26例、胸水/無気肺 33例であった。

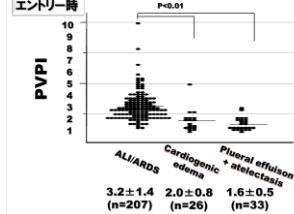
- ① EVLWiは胸水/無気肺で有意に低値であり、肺水腫基準を満たしていなかった (8.3±2.1 mL/kg)。参入時PVPIはALI/ARDS: 3.2±1.4、心原性肺水腫: 2.0±0.8、胸水/無気肺: 1.6±0.5と、ALI/ARDSで有意に高値であった。

- ② ALI/ARDSにおけるEVLWiには、肺血管透過性亢進とともに、循環血液量が関与することも明らかとなった。
- ③ ALI/ARDS鑑別のROC解析では、PVPI 2.6-2.85によるALI/ARDS診断特異度は0.9-0.95であり、1.7未満ではALI/ARDSを特異度 0.95をもってALI/ARDSを除外可能である。

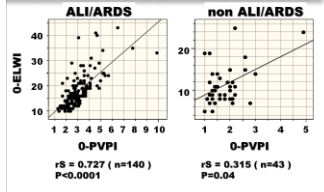
病態別エントリー時肺血管外水分量の比較



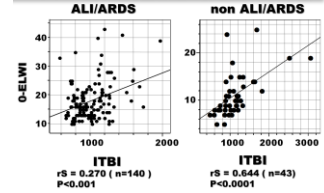
病態別肺血管透過性係数の比較



ALI/ARDSとnon ALI/ARDSにおけるエントリー時肺血管透過性と肺血管外水分量



ALI/ARDSとnon ALI/ARDSにおけるエントリー時胸腔内血液量と肺血管外水分量



【結論】

肺血管外水分量と肺血管透過性亢進係数により、肺内水分動態を反映した臨床的定量的ALI/ARDSの診断を行う。ALI/ARDS診断のためのカットオフ値としてPVPI 2.6-2.85が妥当であり、PVPI < 1.7では95%の特異度をもってALI/ARDSを否定しうる。

(2) 新たに呈示されたBerlin DefinitionによるARDSステージ分類と肺血管透過性・肺血管外水分量増加

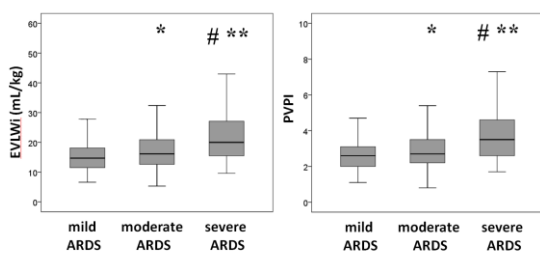
Berlin DefinitionによるARDSステージ分

The Berlin definition of ARDS

Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new/worsening respiratory symptoms
Chest imaging	Bilateral opacities — not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of Edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload. Need objective assessment (e.g., echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
	Mild Moderate Severe
Oxygenation	200 < P _a O ₂ /F _i O ₂ ≤ 300 100 < P _a O ₂ /F _i O ₂ ≤ 200 P _a O ₂ /F _i O ₂ ≤ 100 with PEEP or CPAP with PEEP ≥ 5 cmH ₂ O with PEEP ≥ 5 cmH ₂ O ≥ 5 cmH ₂ O

The ARDS Definition Task Force (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA 307:2526-2533

EVLWi and PVPI during 3-days observed period among 3 stages of ARDS



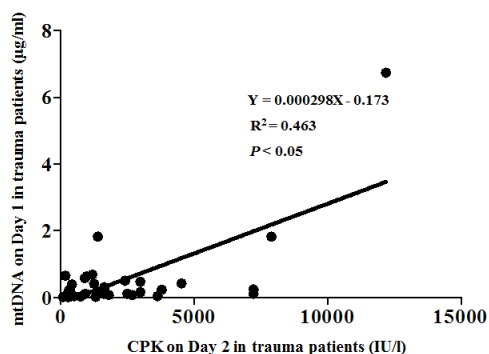
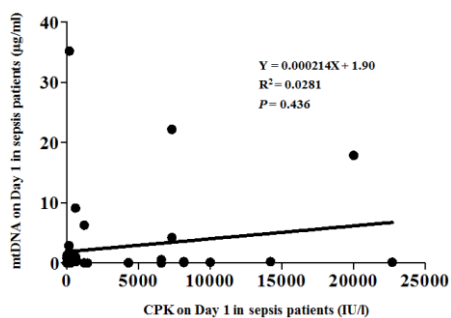
*, $p < .05$ vs. mild ARDS; **, $p < .01$ vs. mild ARDS; #, $p < .01$ vs. moderate ARDS

類は、死亡率と生存例の人工呼吸期間と関連するが、ARDSの本態とされる肺血管透過性と肺血管外水分量増加を反映するかは明らかにされていない。Berlin Definitionによるステージ分類と肺血管透過性および肺血管外水分量との関係を検討した。

【対象】 (1) で提示した研究にエントリーされた ALI/ARDS 症例のうち、APRV 以外の呼吸モードによる PEEP < 5 cmH₂O の症例を除く 195 例を対象とした。

【結果】 28 日死亡率は、mild ARDS を reference として moderate (odds ratio 3.125, $p=0.029$)、severe (odds ratio 4.167, $p=0.003$) へ上昇した。肺血管外水分量および肺血管透過性係数は重症度ステージとともに増加した (肺血管外水分量: mild 14.7; moderate 16.2; severe 20.0, $p < 0.01$) (肺血管透過性係数: 2.6; 2.7; 3.5, $p < 0.01$)。

【結論】 Berlin Definition による分類は肺血管外水分量増加と肺血管透過性亢進を反映する。



(3) ダメージ関連分子パターンに注目した新たなARDS病態形成機序の解明

急性期病態形成において、病原微生物関連分子パターンであるPAMPsとともに内因性ダメージ関連分子パターンであるalarminsが重要であるとされるが、病態への関与は明らかでない。mitochondrial DNA (mtDNA) とHMGB-1に注目し、外傷および敗血症における血中動態と病態との関連を検討した。

【方法】 重症敗血症23例、鈍的外傷37例を対象として、day 1から5までmtDNA、HMGB-1を測定し、重症度および生理学的パラメータ、転帰との関連を検討した。

【結果】 外傷ではmtDNAはday1にピークを示すが、敗血症では明らかなピークを認めることなく5日間高値が持続した。外傷では、mtDNAはday1:0.23 (IQR 0.06-0.68)、5日間最大値:0.41 (0.11-0.41)に増加し (健常 0.01-0.02 µg/mL)、HMGB-1も11.4 (8.5-21.0)、11.9 (9.4-31.8)と増加した。外傷におけるmtDNA、HMGB-1の上昇は、横紋筋融解 (Mgb, CK) と相関を認めたが、敗血症においては横紋筋融解と相関はない。外傷においてのみでは、転帰とmtDNAレベルに一定の関係は認めないが、死亡例で有意に高値を示した。

The changes in the concentration of mtDNA in patients with trauma and severe sepsis

	Day 1-	Day 2-	Day 3-	Day 5-	Healthy volunteer-
Trauma- (µg/ml)-	0.23 ^a [0.04-0.58]	0.06- [0.02-0.10]	0.08- [0.02-0.17]	0.08- [0.02-0.21]	0.02- [0.02-0.03]
Sepsis- (µg/ml)-	0.20 ^b [0.06-0.80]	0.15 ^c [0.05-0.04]	0.18 ^c [0.06-0.16]	0.15- [0.04-0.25]	0.02- [0.02-0.03]

^a, $P < 0.01$ vs. Day2; ^b, $P < 0.01$ vs. healthy volunteer; ^c, $P < 0.05$ vs. healthy volunteer.

【結論】 敗血症と外傷では、mtDNA、HMGB-1の血中動態と発現メカニズムが異なる。敗血症におけるmtDNAは細胞壊死のみに起因せず、HMGB-1上昇にはsecretory mechanismが敗血症、外傷ともに関与し、ARDSなどの臓器障害の発生に関連する可能性がある。

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 12 件)

- ① Yamanouchi S, Kudo D, Yamada M, Miyagawa N, Furukawa H, Kushimoto S. Plasma mitochondrial DNA levels in patients with trauma and severe sepsis: Time-course and the association with clinical status. J Crit Care 2013 (印刷中) 査読有

- ② Kushimoto S, Endo T, Yamanouchi S, Sakamoto T, Ishikura H, Kitazawa Y, Taira Y, Okuchi K, Tagami T, Watanabe A, Yamaguchi J, Yoshikawa K, Sugita M, Kase Y, Kanemura T, Takahashi H, Kuroki Y, Izumino H, Rinka H, Seo R, Takatori M, Kaneko T, Nakamura T, Irahara T, Saito N, PiCCO Pulmonary Edema Study Group. Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition. *Crit Care* 2013 (印刷中) 査読有
- ③ Kushimoto S. A bedside definition of acute respiratory distress syndrome based on a conceptual model. *Critical Care* 2013; **17**:418. PMID:23509995 査読有
- ④ Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y, Okuchi K, Sakamoto T, Ishikura H, Endo T, Yamanouchi S, Tagami T, Yamaguchi J, Yoshikawa K, Sugita M, Kase Y, Kanemura T, Takahashi H, Kuroki Y, Izumino H, Rinka H, Seo R, Takatori M, Kaneko T, Nakamura T, Irahara T, Saito N, Watanabe A, PiCCO Pulmonary Edema Study Group. The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* 2012, **16**:R232 (11 December 2012) PMID:23232188 査読有
- ⑤ 久志本成樹. 急性期病態における生体反応一変化を続ける捉え方. 循環制御 2012;33:70-75. 査読有
- ⑥ Tagami T, Hirata K, Takeshige T, Matsui J, Takinami M, Satake M, Satake S, Yui T, Itabashi K, Sakata T, Tosa R, Kushimoto S, Yokota H, Hiramata H. Implementation of the Fifth Link of the Chain of Survival Concept for Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation*. **2012**; **126**: **589-597**. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086173. 査読有
- ⑦ Tagami T, Kushimoto S, Tosa R, Omura M, Hagiwara J, Hiramata H, Yokota H. The precision of PiCCO® measurements in hypothermic post-cardiac arrest patients. *Anesthesia* 2012; **67**: 236-243. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.06981.x. 査読有
- ⑧ 久志本成樹、平 康彦、北澤康秀、奥地一夫、坂本照夫、石倉宏恭、PiCCO 肺水腫 Study Group. 急性肺水腫の定量的評価による病態解析に関する多施設共同前向き試験：中間解析結果. *日集中治療医誌* 2011;18:253-257. doi.org/10.3918/jsicm.18.253 査読有
- ⑨ Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, Atsumi T, Tosa R, Matsuda K, Oyama R, Kawaguchi T, Masuno T, Hiramata H, Yokota H. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Critical Care* 2010, **14**:R162 (6 September 2010) doi: 10.1186/cc9250. 査読有
- [学会発表] (計 15 件)
- ① 久志本成樹：臨床救急医が見る変化を続ける DIC の基礎疾患としての急性期侵襲病態. 第 49 回日本腹部救急医学会学術集会, 2013/3/13, 福岡
- ② 久志本成樹、山内 聡、遠藤智之、古川宗、PiCCO 肺水腫 study group : Berlin Definition による ARDS 分類は肺血管外水分量増加と肺血管透過性亢進を反映する. 第 40 回日本集中治療医学会学術集会, 2013/2/28-3/2, 松本
- ③ 久志本成樹、平 泰彦、北澤康秀、奥地一夫、坂本照夫、石倉宏恭 : 肺血管外水分量と肺血管透過性係数により急性肺水腫を定量的に定義する：多施設共同前向き試験結果. 第 40 回日本救急医学会総会・学術集会, 2012/11/13-15, 京都
- ④ 久志本成樹、遠藤智之、山内 聡、野村亮介、工藤大介 : 敗血症急性期心収縮能低下例では拡張末期心臓血液容量による前負荷の評価には注意を要する. 第 40 回日本救急医学会総会・学術集会, 2012/11/13-15, 京都
- ⑤ 久志本成樹、山内 聡、遠藤智之、野村亮介、工藤大介、古川 宗、宮川乃理子、大村 拓 : 敗血症および外傷急性期における mitochondrial DNA、HMGB-1 動態と病態形成への可能性. 第 40 回日本救急医学会総会・学術集会, 2012/11/13-15, 京都
- ⑥ 久志本成樹 : 侵襲病態における好中球、血小板、凝固反応の新たな側面とその関連. 第 26 回東北救急医学会総会・学術集会, 2012/6/30, 仙台
- ⑦ 久志本成樹 : 急性病態における生体反応一変化を続ける敗血症の捉え方. 第 33 回日本循環制御医学会総会, 2012/6/2-3, 栃木
- ⑧ 久志本成樹、山内 聡、遠藤智之、工藤

大介、宮川乃理子、大村 拓. 鈍的外傷による DAMPs レベルの上昇は外傷後炎症反応に関連する可能性がある. 第 26 回日本外傷学会学術集会, 2012/5/24-25, 東京

- ⑨ 久志本成樹: 急性病態における生体反応—変化を続けるその捉え方—. 第 105 回近畿救急医学研究会 (日本救急医学会近畿地方会), 2012/3/10, 神戸
- ⑩ 久志本成樹、遠藤智之、山内 聡、野村亮介、工藤大介、PiCCO 肺水腫 study group. 敗血症急性期における心収縮能低下時の拡張末期心臓容量による前負荷の評価には注意が必要である. 第 39 回日本集中治療医学会学術集会, 2012/2/28-3/1, 幕張
- ⑪ 久志本成樹. 侵襲病態における好中球、血小板、凝固反応とその連関の新たな側面. 第 2 回バイオメディカルフォーラム, 2011/12/3, 東京
- ⑫ 久志本成樹: 感染症と外傷に伴う生体反応のメカニズムを探る. 第 3 回 Acute Care Surgery 研究会学術集会, 2011/11/16, 東京
- ⑬ 久志本成樹、平 泰彦、北澤 康秀、奥地 一夫、坂本 照夫、石倉 宏恭: 急性肺水腫を定量的に定義する: 多施設共同前向き試験. 第 39 回日本救急医学会学術集会, 2011/10/18-20, 東京
- ⑭ 久志本成樹: 全身性炎症反応のメカニズムを考える—感染性と非感染性病態は同一?—. 第 47 回日本腹部救急医学会総会, 2011/8/11-12, 福岡
- ⑮ 久志本成樹、平 泰彦、北澤 康秀、奥地 一夫、坂本 照夫、石倉 宏恭: 急性肺水腫の定量的評価による病態解析に関する多施設共同前向き試験 —中間解析結果—. 第 111 回日本外科学会定期学術集会, 2011/5/26-28, 東京

宮内 雅人 (MIYAUCHI MASATO)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号: 60312063

平川 慶子 (HIRAKAWA KEIKO)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号: 30165162

横田 裕行 (YOKOTA HIROYUKI)
日本医科大学・医学研究科・教授
研究者番号: 60182698

山内 聡 (YAMANOUCHI SATOSHI)
東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 00307638

遠藤 智之 (ENDO TOMOYUKI)
東北大学・病院・助教
研究者番号: 00400317

工藤 大介 (KUDO DAISUKE)
東北大学・病院・助教
研究者番号: 30455844

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久志本 成樹 (KUSHIMOTO SHIGEKI)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 50195434

(2) 研究分担者

増野 智彦 (MASUNO TOMOHIKO)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00318528

佐藤 格夫 (SATO NORIO)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号: 30409205