

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390479

研究課題名(和文) 口腔粘膜の傷害度・萎縮度と唾液性状を指標とした口腔粘膜傷害リスク評価法の提案

研究課題名(英文) Development and proposal of evaluation method of oral mucosal damages based on the degree of injuries and atrophy of oral mucosa and saliva properties

研究代表者

小関 健由 (Koseki, Takeyoshi)

東北大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80291128

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円、(間接経費) 4,140,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者・周術期闘病患者の口腔内の問題を予防するために、口腔粘膜の傷害度・萎縮度の評価と唾液性状の評価に基づく新しいリスク診断手段と予防的診療体系を構築した。現行の口腔内環境測定法に加えて、超音波ハプティックセンサを用いた新しい超音波粘膜診断器等を用いて、これまで客観的評価法の無かった口腔粘膜に対する症状の比較と対処法を検討し、総合的な口腔粘膜傷害の診療指針を考察し、広く臨床に応用が可能になった。

研究成果の概要(英文)：Novel diagnostic method and preventive treatment system of oral mucosa had been developed based upon the evaluation of the degree of injury and atrophy, to prevent oral problems of the elderly and side effects of cancer treatment. For this purpose, we established the haptic diagnostic devices of oral mucosa with the technology of ultrasound sensing. Using this device and conventional evaluation systems of oral environment, we analyzed the symptoms of injured oral mucosa, and objective estimation of damage on oral mucosa had advanced to utilize for the clinical applications. Based upon these results, total management plans to maintain the health of oral mucosa were discussed.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：口腔粘膜 障害 萎縮 唾液 リスク評価

1. 研究開始当初の背景

長寿高齢者社会を迎え、死に至る疾病の発生頻度や医療の需要に関しては大きく変化している。平成 24 年では死因の 4 位の肺炎が、脳血管疾患と逆転して 3 位になり、さらに死因の 5 位は老衰が挙げられた。この 3 位の肺炎の原因として誤嚥が注目され、誤嚥性肺炎予防のための口腔ケアは、高齢者や種々の疾病の闘病患者のスタンダードなケアに組み込まれている。この誤嚥性肺炎は、加齢によって起きる口腔粘膜の萎縮や運動の不調和と、口腔乾燥症によって起きる口腔機能の低下が重なり、正常な嚥下運動ができなくなる場合に起きると考えられる。特に口腔乾燥症は、高齢者の半数以上が訴え、唾液分泌量の減少によって口腔環境が著しく変化し、様々な疾病に対して易罹患性となると共に、口腔内疼痛や違和感から日常生活に支障が出て著しく QOL を低下させる。この口腔乾燥症は、唾液分泌量の低下のみならず、唾液中成分の変化や口呼吸などの多くの因子が関与し、さらに唾液の分布状態や全身の脱水状態や服薬状態、口腔乾燥症に由来する口腔粘膜の器質的変化や萎縮までが臨床症状に関与している。我々の研究チームは、口から高齢者の QOL を高めるために、高齢者の悩みである口腔乾燥症と誤嚥に焦点を絞り、その評価法から対応法までの研究を実施してきた。特に唾液の分泌量と性状に関しては、高齢者や口腔機能に問題があり誤嚥の危険性のある者でも唾液分泌量測定が可能な改良ワッテ法の開発、唾液物性である曳糸性評価の臨床応用、正常な咀嚼時に必要となる口峽の閉鎖能と口唇閉鎖能を検査する口腔内圧測定装置の開発などである。一方で、高齢者に於いては、安静時唾液を採取することが不可能な方も多く、口腔内組織内の水分含有量を評価するモイスチャー・チェッカーによる湿度測定が開発されている。しかしながら、モイスチャー・チェッカーでは評価ができない、口腔機能不全が存在する場合の頬や舌の筋運動や粘膜の萎縮状態や可動性を評価する、いわば口腔軟組織の「しなやかさ」の指標（もしくは萎縮の指標）が求められている。

一方で、高齢者で問題となる口腔関連の疾病は誤嚥性肺炎のみではなく、全身疾患や様々な疾病の症状が口腔内に現れる。その代表的な例が、がん治療時に頻発する口内炎である。実際のがん治療の実施時に発生し、処置に伴って増悪する口内炎は、5 段階の重症度に分けられ、グレード 3 以上の口内炎ではモルヒネ等の麻薬性鎮痛・鎮静薬を投与し、改善がみられない場合は抗がん療法を中断し、口内炎の回復を待つことが一般的であり、抗がん治療中断の大きな原因となっている。しかしながら、抗がん治療の処置前から口腔ケアを実施すると、口内炎を予防できることが示され、現在我々は、抗がん治療患者の術前・術中の口腔ケアに精力的に取り組んでい

る。前述の、がん療法中の口内炎による疼痛と高齢者の口腔乾燥症に由来する愁訴の両者には、粘膜の萎縮や傷害などに伴う局所の防衛機能の低下と、口腔乾燥症に伴う口腔環境の変化の 2 つの大きな因子が共同で関与していると考えられる。即ち、日常生活を送るにあたって咀嚼時や義歯などによる運動時の機械的刺激は、健全な口腔粘膜と口腔内環境であれば擦過傷を生じることはないが、この 2 因子が強くて口腔粘膜の防御機能を低め、もしくは唾液の減少が唾液の潤滑作用を低下させると、口腔粘膜に微細な擦過傷を引き起こす。粘膜の生態防御反応や唾液の保護作用がまだ有効に作用する場合は、微細な擦過傷が発生しても顕在化せずに治癒するが、両者の一方で微細な擦過傷の治癒に対応できない場合は、潰瘍化して感覚域値の低下を招き、耐え難い疼痛や不快感を発生する。抗がん治療中の口内炎でこの疼痛が生じた場合は、抗がん治療の中断を余儀なくされ、高齢者などで耐え難い哀訴を訴える場合は、対症療法でしのぐしかないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、高齢者・闘病患者の口腔内の不測の問題を予防して、それぞれの治療目標の達成と QOL の向上を目指すために、口腔粘膜の傷害度・萎縮度の評価と唾液分泌量低下による口腔乾燥症の評価に基づく新しいリスク診断・予防的診療体系を構築する。即ち、(1) 口腔乾燥症により口腔内の微細な擦過傷を発生させるリスクの診断方法の確立、(2) 口腔粘膜の萎縮や組織傷害による口腔内の微細な擦過傷を発生させるリスクの診断方法の確立、(3) (1)と(2)を総合した口腔粘膜傷害リスク評価法の設定、(4) リスク診断に基づくリスク回避のための予防策と治療技術の開発、(5) 総合的な口腔粘膜傷害の診療指針の策定、までを実施する。これらの評価を行う診断器機として、(1)に関しては口腔内湿度計（モイスチャーチェッカー）と唾液量計測紙（キソウエット）、(2)に関しては超音波ハプティック（触覚）センサを用いた新しい超音波粘膜診断器機を制作した。この評価法を用いて、これまで客観的評価法の無かった口腔粘膜に対する症状の比較と対処法を検討し、総合的な口腔粘膜傷害の診療指針を策定して広く臨床に応用して頂くことが目的である。

3. 研究の方法

本研究の課題を解決するために、実験を以下の 5 つのパートに分けて実施した。

(1) 口腔乾燥症により口腔内の微細な擦過傷を発生させる唾液側リスクの診断方法の設定

口腔乾燥症は唾液分泌量と唾液の蒸散・嚥下のバランスが悪く口腔内を潤す唾液量の低下が、その病態の直接原因である。さらに唾液は、通常口腔内を湿潤させて口腔環境を

整える安静時唾液と、咀嚼時など刺激時に分泌される刺激唾液に分けられ、口腔内の微細な擦過傷に関わるのは、安静時唾液と刺激唾液の両方と考えられる。唾液分泌量に関しては、唾液量測定試験紙や、改良ワッテ法によって口腔乾燥症の患者の口腔内唾液量を見積もることができるようになった。さらに、唾液の内容物、即ち唾液成分や質を分析する各種生化学検査法（pH、浸透圧、蛋白成分を測定した。さらに、高齢者の口腔乾燥症で問題となる口腔カンジダの増加や口腔内の汚れの指標としての微生物学的検査（遺伝子工学を利用した菌数の算定・細菌カウンタを用いた直接算定）を実施した。

また、口腔乾燥症が進むと唾液性状が変化して微細な泡を含み糸を引くようになる。この性状変化を検出するためには、唾液物性である曳糸性の測定はネバメーターを使用し、口腔内の擦過傷を回避する唾液の物理的性状が評価した。さらに、口腔内粘膜湿潤計（モイスターチェッカー）を用いて口腔内の各部分の保湿状態を評価した。これらの一連の口腔内唾液評価法を整理して、詳細な唾液アセスメント票を制作した。

(2) 口腔粘膜の萎縮や組織傷害による微細な擦過傷を発生させるホスト側傷害リスクの診断方法の設定

抗がん患者の口内炎は、口腔内の歯に対向する粘膜面などの機械的刺激の集中する局所から発生する。よって、口腔内の頬粘膜と舌に関しては詳細な部位の記録方法が必要となる。

口腔粘膜の微細変化は、口腔粘膜顕微撮影装置で口腔粘膜を撮影して微小循環の変化を確認する。口腔軟膜顕微撮影装置は、実験分担者の田浦の研究で制作しているので、これを活用して粘膜表層の毛細血管の形状と密度を観察した。口腔粘膜表層の萎縮度（粘弾性、しなやかさ）を評価するために、超音波ハプティック・センサを応用した口腔粘膜超音波検査器を制作した。この超音波ハプティック・センサ診断機は、小関がエナメル質と象牙質の脱灰・再石灰化を非破壊で経時変化を計測することに成功し、エナメル質と象牙質の両方を一つの器機で評価できる世界で唯一の器機である。この超音波ハプティック・センサは、生体軟組織から硬組織までの広い範囲の表層の硬さの評価に適し、小関は硬組織の評価にこの器機を応用した。しかしながら、連携研究者の尾股教授の研究室では、この超音波ハプティック・センサを用いて乳ガンの触診器機や肝がんの肝臓表層からの内部の硬結の検出に使用される被侵襲的な診断に応用されている。よって本研究では、エナメル質・象牙質用超音波ハプティック・センサ器機の測定子先端を粘膜用に5mm径の球形に変更し、測定子の圧接度合いを確認する圧センサを組み込んだ口腔粘膜超音波検査器を制作した。

(3) 総合的な口腔粘膜傷害リスク評価法の

設定

(1)の研究から詳細な唾液アセスメント票による評価法が設定され、(2)の研究から、口腔内マッピング法による詳細な口腔軟膜評価法が構築される。この両者を統合して、臨床に於いての実際の口腔粘膜に関する基礎調査を実施する。(1)と(2)の研究で、唾液と口腔粘膜の口腔内評価法を設定したので、始めに高齢の健常者と口腔乾燥症患者について、口腔内評価法を実施して基礎データを蓄積した。この際、口腔乾燥症者の哀訴を確認し口腔内の違和感や疼痛のある部分、さらに機械的刺激があり口腔粘膜に紅斑や白斑の変化がみられる部位、義歯床面の健康粘膜や発赤粘膜を分類し、その記録と共に各評価値の特徴を把握した。

東北大学病院歯科部門では、医科部門の様々な診療科から口腔のケアの依頼を受けて術前・術中の口腔のケアを実施している。特に緊急性の高い口腔のケアとして、化学療法や頭頸部の放射線照射療法を実施する抗がん治療時が挙げられるが、この症例に対する口腔のケアは術中の口内炎を予防する極めて有効な方法である。しかしながら、この口腔粘膜に関する口内炎リスク評価法が確立していないのが現状である。高齢者で推定された口腔粘膜の病的変化の特徴を中心に、入院患者の口腔のケア、及び、抗がん治療開始前に口腔内評価法を実施する。実際の放射線照射療法や化学療法時には、患者の負担にならないように継続した口腔のケアの処置の中で口腔内評価法を継続し、口腔乾燥の程度と口腔粘膜の変化を追跡し、口腔粘膜傷害リスク評価法の指標の候補を決定した。これまでの研究に於いては、超音波ハプティック・センサ器機の臨床応用の実績から臨床的な生体への侵襲性は全くないことは確認されている。

(4) リスク診断に基づくリスク回避のための予防策と治療技術の開発

高齢健常者・口腔乾燥症患者・抗がん治療患者の術前・術中の変化に関する口腔粘膜傷害リスク評価法の指標データが集まった時点で、口腔乾燥症と口腔粘膜傷害に対する口腔粘膜保護の治療案を制作した。対応法は保湿と機械的刺激の低減がその中心となり、以下の項目で健康な状態に粘膜を戻すための処置法や保湿剤の評価を考えた。

補充剤による保湿（保湿剤・代用唾液・洗口剤など、含嗽過多による乾燥状態の悪化も含む）

機能的保湿（咀嚼刺激による唾液流出、唾液腺マッサージなど）

器質的保湿（口唇閉鎖・鼻呼吸の奨励、義歯着用による顎位の再構成など）

冷却療法などのケアの方法

薬剤（効果が同等の投与薬の交換・漢方薬の処方）

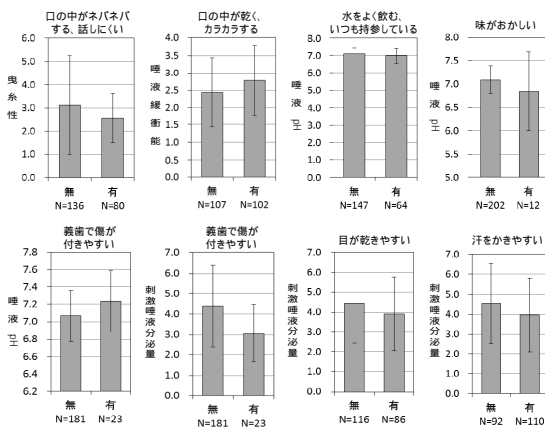
(5) 総合的な口腔粘膜傷害の診療指針の策定

口腔粘膜組織傷害回避を目的とした評価法が確立し、その効果的な対応法・治療法が提案できるようになった段階で、口腔粘膜傷害の診療指針の策定を試みた。

4. 研究成果

(1) 口腔乾燥症により口腔内の微細な擦過傷を発生させる唾液側リスクの診断方法の設定

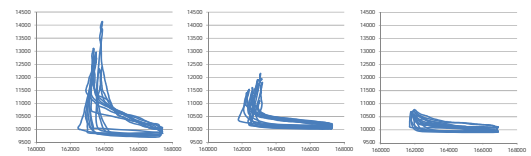
初めに壮年期の通常生活者で口腔内外の違和感の有無と各種唾液性状との関連を検索した。一元配置分散分析にて有意差が示されたのは、「口の中がねばねばする、話しにくい」では粘性が低下し、「口の中が乾く、カラカラする」では唾液緩衝能が上がり、「水をよく飲む。いつも持参している」と「味がおいしい」では唾液 pH が低下し、「義歯で傷が付きやすい」では唾液 pH が上昇していた。「義歯で傷が付きやすい」と「目が乾きやすい」「汗をかきやすい」では、唾液分泌量が低下していた。これらの結果は、口腔内 QOL は唾液の状態が大きく影響し、特に「義歯で傷が付きやすい」の項目では分泌量と pH に有意差があることから、唾液の状態がリスクを判定するための重要である事が示された。実際の周術期の患者では、多くの方が口腔乾燥症の経過を辿り、微細な擦過傷を発生させるリスクを診断するには唾液の性状を応用できることが示された。



(2) 口腔粘膜の萎縮や組織傷害による微細な擦過傷を発生させるホスト側傷害リスクの診断方法の設定

口腔粘膜表層の萎縮度（粘弾性、しなやかさ）を評価するために、超音波ハプティック・センサを応用した口腔粘膜超音波検査器を制作した。この超音波ハプティック・センサ診断機は、エナメル質・象牙質用超音波ハプティック・センサ器機の測定子先端を粘膜用に 5mm 径の球型ガラスに変更し、測定子の圧接度合いを確認する圧センサを組み込み、さらに口腔内の計測に活用できるように特殊な形状をして、口腔粘膜用に特化した超音波検査器を制作した。超音波発信子がガラス製で極めて大きなことから技術的な課題が多く存在した。特に温度に対する安定性に関しては、センサの接触子が金属製で針状である

ものをガラス製でロッド状にしたために、実験室の温度変化の少ない環境下では安定して動作するものの、口腔内外といった臨床応用上での使用温度条件にて、センサ出力が微細にシフトしてしまう事態が発生したが、現在は安定して出力を得られている。さらに、柔らかさの明白な違いがある体表部の評価は確実性があるものの、微細な変化を検索する場合は、プローブの当てる方向などを規格化する必要があることも同時に示された。



(3) 総合的な口腔粘膜傷害リスク評価法の設定

(1)の研究で抽出された評価項目を、化学療法や頭頸部の放射線照射療法を実施する抗がん治療を受けている患者に応用するに、口腔粘膜炎データベースを構築した。がん治療、特に放射線療法と化学療法を実施している患者を中心に、口腔支援の診療現場から口腔内症状のデータベースを構築し、研究期間を超えた現在も更新し続けている。これによって、口腔内現症とその経過が、多くのバリエーションがあるがん治療の組み合わせの中から抽出できるシステムが構築され、粘膜口内炎の臨床像がより明白に把握できた。

(4) リスク診断に基づくリスク回避のための予防策と治療技術の開発

高齢健常者・口腔乾燥症患者・抗がん治療患者の術前・術中の変化に関する口腔粘膜傷害リスク評価法の指標データが集まった時点で、口腔乾燥症と口腔粘膜傷害に対する口腔粘膜保護の治療案を考察した。対応法は保湿と機械的刺激の低減がその中心であり、唾液の管理が重要因子である事が確認された。そこで、健康な状態に粘膜を戻すための処置法や保湿剤の評価を考えた。特に口内炎に効果のある漢方薬である半夏瀉心湯を含嗽に用いた場合は、口腔粘膜炎の発症リスクが大幅に改善する事から、この含嗽法を中心に臨床データを収集した。

(5) 総合的な口腔粘膜傷害の診療指針の策定

以上の研究を総合して、口腔粘膜障害回避を目的とした口腔内評価法と対応法・治療法から、口腔粘膜傷害の診療指針を考察した。現行の処置法を組み合わせ、効果的な口腔機能管理を実施するために応用していこうと考えている。

高齢者やがん闘病患者における口腔のケ

アの評価に関して、口腔環境を規定する生体側因子に関して、客観的数字評価指標がほとんどなく、死因の割合を占めるに至った誤嚥性肺炎のリスク評価項目も、安全で簡便な方法がないのが現状である。本研究によって、口腔粘膜の萎縮や組織傷害と、口腔乾燥症の唾液性状の評価に基づく口腔粘膜の評価機器が開発できれば、今後2千万人まで増加する後期高齢者の口腔内環境を評価し、高齢者特有の口腔乾燥症に由来する口腔内哀訴や安定性を高めた義歯の設計といった様々な高齢者のQOLを高め、口腔健康を礎とする健康寿命の伸延に寄与するであろう。さらに、口腔内に起きる様々な口腔粘膜傷害の評価方法は、生体内の粘膜診断に應用が可能であり、粘膜直下の軟組織内新生物などのハプティックセンサによる触診診査器機に應用が可能である。また、年間35万人の死因となっているがんの闘病患者に対して、抗がん治療時に起きる口内炎の予防指針を示すことは、抗がん治療の完遂率を高め、闘病生活の短縮と治療成績の向上を導くことができる。本研究では、口腔粘膜の評価法をまとめたので、この臨床應用を進めて多くの患者の症状の寛解に勤めたい。

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 2件)

Kakudate N, Muramatsu T, Endoh M, Satomura K, Koseki T, Sato Y, Ito K, Ogasawara T, Nakamura S, Kishimoto E, Kashiwazaki H, Yamashita Y, Uchiyama K, Nishihara T, Kiyohara Y, Kakinoki Y. Factors associated with dry mouth in dependent Japanese elderly. Gerodontology. 2014 Mar;31(1):11-8. doi:10.1111/j.1741-2358.2012.00685.x. Epub 2012 Jun 7. (査読有り)

Hosokawa R, Taura K, Ito E, Koseki T. Roles of dentists and dental hygienists in two major earthquakes. Int Dent J. 2012 Dec;62(6):315-9. doi:10.1111/j.1875-595X.2012.00126.x. (査読有り)

[学会発表](計 14件)

吉田 英子, 玉原 亨, 細川 亮一, 丹田 奈緒子, 小島 健, 福井 玲子, 佐藤 由美子, 高橋 美里, 小野 ゆかり, 伊藤 恵美, 小関 健由
東北大学病院における周術期口腔機能管理
第3回東北口腔衛生学会、2013年11月30日、仙台市

鈴木 淳, 舟橋 良子, 小関 健由, 斎藤 純

一, 星川 知佳子, 富田 滋, 石黒 慶一
山形県における在宅歯科医療の現状
第3回東北口腔衛生学会、2013年11月30日、仙台市

平田 正嗣, 玉原 亨, 吉田 英子, 梁川 誠郎, 大山 治, 山崎 尚哉, 小菅 玲, 大内 康弘, 村上 正博, 郷家 茂樹, 木村 一則, 高野 友幸, 田鎖 利明, 村上 廣一, 馬場 智彦, 細川 亮一, 丹田 奈緒子, 伊藤 恵美, 小関 健由, 長田 純一
脱水素酵素濃度により歯周疾患スクリーニングの年齢別成績
第3回東北口腔衛生学会、2013年11月30日、仙台市

伊藤 恵美, 玉原 亨, 細川 亮一, 吉田 英子, 丹田 奈緒子, 小島 健, 齊藤 純一, 小関 健由
情報入力を省力化した歯科健診情報管理システムの構築
第3回東北口腔衛生学会、2013年11月30日、仙台市

伊藤 恵美, 玉原 亨, 吉田 英子, 丹田 奈緒子, 細川 亮一, 大内 康宏, 小関 健由
妊産婦の出産前後における口腔保健の意識および行動の変化
第8回日本歯科衛生学会学術大会、2013年9月15日、神戸市

小関 健由
口の健康と認知に関する歯科からの話題
第18回認知神経科学学会学術集会、2013年7月27日、東京都

吉田 志麻, 細川 亮一, 伊藤 恵美, 小関 健由
歯科衛生士と看護師が効果的に協働するための研修カリキュラムの提案
第18回日本緩和医療学会学術大会、2013年6月21日、横浜市

吉田 志麻, 玉原 亨, 細川 亮一, 丹田 奈緒子, 吉田 英子, 伊藤 恵美, 小関 健由
歯科衛生士と看護師の協働の推進に関する質問紙調査
第62回日本口腔衛生学会、2013年5月16日、松本市

吉田 英子, 玉原 亨, 細川 亮一, 丹田 奈緒子, 伊藤 恵美, 佐藤 由美子, 小関 健由
東北大学病院における口腔ケアの現状と症例
第62回日本口腔衛生学会、2013年5月16日

日、松本市

吉田 英子, 玉原 亨, 細川 亮一, 伊藤 恵美, 丹田 奈緒子, 斎藤 恵一, 田浦 勝彦, 小関 健由

全身状態と口腔内因子の刺激唾液流出量との関連について

Source: 口腔衛生学会雑誌(0023-2831)62 巻 2号 Page228(2012.04)

第 2 回東北口腔衛生学会、2012 年 11 月 30 日、秋田市

Hosokawa, R, Tamahara, T, Ito E, Tanda N, Yoshida, E, Kojima, K, Koseki, T

Oral care support team in Tohoku University

International Association for Disability and Oral Health、2012 年 10 月 28-31 日、メルボルン、オーストラリア

伊藤 恵美, 人見 早苗, 市川 久美子, 南部 佳恵, 結城 泉, 舟橋 良子, 高橋 由希子, 小関 健由

スケーリング操作時の手技パターンの比較観察

第 56 回春期日本歯周病学会学術大会、2012 年 5 月 27 日、福岡市

玉原 亨, 細川 亮一, 伊藤 恵美, 吉田 英子, 丹田 奈緒子, 小関 健由

東北大学病院における病棟患者における口腔ケアの臨床的検討

第 61 回日本口腔衛生学会、2012 年 5 月 26 日、横須賀市

鈴木 淳, 丹田 奈緒子, 渋谷 芳郎, 細川 亮一, 伊藤 恵美, 小関 健由

日本人中学生における不正咬合の定点観測

第 61 回日本口腔衛生学会、2012 年 5 月 26 日、横須賀市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小関 健由 (KOSEKI Takeyoshi)

東北大学・歯学研究科・教授

研究者番号: 8 0 2 9 1 1 2 8

(2) 研究分担者

丹田 奈緒子 (TANDA Naoko)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号: 0 0 4 2 2 1 2 1

細川 亮一 (HOSOKAWA Ryoichi)

東北大学・歯学研究科・講師

研究者番号: 4 0 5 4 7 2 5 4

鈴木 治 (SUZUKI Osamu)

東北大学・歯学研究科・教授

研究者番号: 6 0 3 7 4 9 4 8

伊藤 恵美 (ITOU Emi)

東北大学・歯学研究科・技術一般職員

研究者番号: 8 0 5 9 6 8 1 7

田浦 勝彦 (TAURA Katuhiko)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号: 9 0 0 0 5 0 8 3

(平成 24 年度まで)