

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461610

研究課題名(和文) ロタウイルス脳炎、突然死例の病態解明：宿主とウイルス因子の包括的解析

研究課題名(英文) Analysis of pathogenesis of severe complications caused by rotavirus infection

研究代表者

吉川 哲史 (YOSHIKAWA, Tetsushi)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：80288472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ロタウイルス脳炎・突然死などの重篤な合併症の発症に、消化管でのウイルス異常増殖が関連している可能性は低いと考えられた。また、中枢神経系へのウイルスの直接侵襲の可能性も低く、一次性脳炎ではなく二次性脳炎の可能性が高いと考えられた。愛知県下のロタウイルス重症合併症の疫学調査から、各合併症の全国での発生率は、脳炎脳症が85.5例、突然死が28.5例、消化管出血が10.7例、尿路結石が10.7例と推定された。また、患者の発生数は、名古屋市等でワクチン接種の公費助成が始まり、患者数が減少している2014年以降は対象となった重症合併症例も減少傾向を示している。

研究成果の概要(英文)：It has been suggested that replication of rotavirus in intestinal tissue is not important for pathogenesis of severe complications such as encephalitis and sudden unexpected death. Additionally, no remarkable findings suggesting direct invasion of virus into central nervous system were demonstrated in this study. Thus, present data suggests that host immune response may play important role in pathogenesis of these severe complications. Incidence of these severe complications in Japan were estimated based on the epidemiological analysis carried out in Aichi prefecture. After starting support of vaccination cost from the local governments, number of the cases with severe rotavirus associated complications appears to be declined. Further follow up study is necessary to confirm this finding.

研究分野：小児科

キーワード：ロタウイルス 脳炎 突然死 病態 疫学調査

1. 研究開始当初の背景

ロタウイルス胃腸炎は、これまで腸粘膜上皮細胞局所でのウイルス増殖による疾患と考えられていたが、2003年に最初に Lancet 誌 (2003 Nov 1;362(9394):1445-9.) にロタウイルス抗原血症の概念が報告されたのをきっかけにして全身感染症としての病態が注目を集めている。我々の施設でも、独自のモノクローナル抗体 (YO-156) を使った極めて高感度な ELISA 法でロタウイルス胃腸炎患児血清中ウイルス抗原量を測定することにより、世界に先駆け健康乳幼児でのロタウイルス抗原血症の推移を明らかにした (Pediatrics, 122:392-7, 2008.) この抗原血症の概念は、本研究で対象としている脳炎や突然死例の病態を考えるうえで極めて重要である。なぜなら、これまでの概念である消化管局所に限局した感染症と異なり、これら重症合併症の発症にウイルスの直接的影響つまりウイルス側要因についても考慮せねばならなかったからである。

2010/2011年シーズンに愛知県下の我々の関連施設でロタウイルス胃腸炎に伴う5例の脳炎、突然死例を経験し、そのうち4例が死亡した。これを契機に全国調査を実施し、脳炎、突然死といった重症合併症が予想以上に多いことが明らかとなった。これについては、岡山大学、森島教授らのグループが実施した脳炎・脳症に関する全国調査でも同様の結果 (年間40例のロタウイルス脳炎発生、起病病原体としてはインフルエンザ、HHV-6に次いで第3位) が報告されておりロタウイルス感染に伴う重症合併症が注目を集めている。究のトップランナーとしての経験を生かし、同じく common disease であるロタウイルス胃腸炎に合併した脳炎、突然死の病態をウイルス側要因と宿主側要因の両面から解析し患者予後改善を目指すことを着想した。さらに、平成23年度から導入された弱毒生ワクチンが、このような重症合併症の抑制につながるかどうか明確にすることで、今後の予防接種施策を考える際に重要な情報を提供できると考えた。

2. 研究の目的

疾病負担として無視できないロタウイルス感染に伴う重症合併症である脳炎、突然死について、ウイルス側、宿主側要因を包括的に解析することにより病態を解明し患者予後の改善を目指すことを第一の目標とする。また、ロタウイルス感染予防のために新たに導入された弱毒生ワクチンが、これら重症例の発生抑制につながるかどうかについても明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) 当施設、関連病院での脳炎合併例、突然死例ならびに他施設から検査依頼を受けた同様の症例について、血清と髄液中ウイルス抗原、ゲノム量を測定する。
- (2) 上記検体について、CBA array を用いて血清中サイトカイン、ケモカインを測定

し、ELISA キットを用いて MMPs と TIMPs を測定する。

- (3) 便中ウイルスゲノムを PCR 法で増幅後、直接シーケンスにより G 血清型、P 血清型を決定。患児、コントロール間でのウイルス血清型を比較する。
- (4) コントロールとしてのロタウイルス胃腸炎症例、機会関連痙攣あるいは熱性痙攣症例について、大学病院と関連施設で前方視的に血清、髄液の採取を行い、1)、2)と同様の解析を行う。
- (5) 研究対象例 (脳炎例) の入院時検査成績と臨床経過を収集し、患児予後予測因子を選定する。2011/2012、2012/2013、2013/2014 シーズンのロタウイルス脳炎、突然死例などの重症合併症について、愛知県下の全ての小児科入院施設を持つ医療機関を対象に調査を実施する。

4. 研究成果

【研究1】ロタウイルス脳炎・突然死例の病態解明

【症例】(1) 1歳女児。第2病日に意識障害・痙攣重積のため入院。脳波は高度異常で、頭部 MRI 拡散強調像にて両側大脳白質に高信号域を認めた。人工換気下に mPSL パルス療法、大量グロブリン療法などで治療したが意識は回復せず。第5病日には MRI 異常所見は消失したが、感染により第9病日に死亡。

(2) 11か月男児。第3病日に痙攣発作・意識障害のため来院。循環不全が著明で JCS3-300 であった。治療に反応なく来院1時間後に死亡。頭部 CT 正常で髄液細胞数は軽度上昇。

(3) 1歳男児。第4病日に意識障害のため入院。脳波は高度異常で、頭部 MRI 拡散強調像にて両側皮質下白質・基底核の高信号域を認めた。人工換気下に mPSL パルス療法、大量グロブリン療法、血液浄化療法を行ったが重度後遺症を残した。

(4) 3歳男児。第2病日に異常行動・痙攣重積のため来院。来院時は心肺停止状態で蘇生できず。

(5) 1歳男児。第2病日に自宅にて心肺停止状態で発見、蘇生できず。

全例で基礎疾患はなく、便中ロタウイルス抗原または RNA が陽性であった。胃腸炎症状で発症後、急性脳炎・脳症または sudden unexpected death の臨床経過を示し、4例が死亡した。

表1. 抗原血症、RNA 血症、髄液中ロタウイルスゲノム、抗原量の測定結果

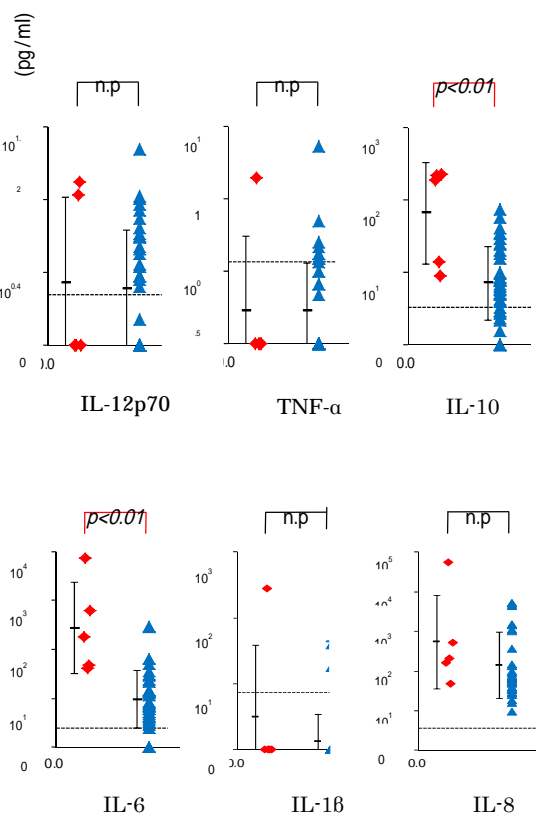
症例	病日	RT-PCR		Antigen	
		血清	髄液	血清	髄液
1	2	+	-	1.31(+)	n.d
2	3	-	-	1.13(+)	0.11(-)
3	4	+	+	1.57(+)	n.d

4	2	+	-	0.35(+)	0.05(-)
5	2	-	+	0.10(-)	n.d

血清中ウイルスゲノムは 5 例中 3 例で陽性、抗原血症は 5 例中 4 例で陽性だったが、血清中抗原量は通常のロタウイルス胃腸炎患児と同レベルだった。一方、髄液中ウイルスゲノムは 5 例中 2 例で陽性、髄液中ロタウイルス抗原は全例で陰性だった。

5 例中 3 例の便中ロタウイルスゲノム解析が可能で、G1P[8]が一例、G3P[8]が 2 例、いずれも当時この地域で流行していたウイルス遺伝子型であり、特異なタイプではなかった。

表 2. 患者血清中サイトカイン・ケモカイン値の解析結果



患児血清中 IL-10、IL-6 が通常のロタウイルス胃腸炎患児血清に比し有意に高値を示した。

以上の結果から、ロタウイルス脳炎・突然死例の病態を考えるうえで、必ずしも抗原血症レベルは高くなかったことから、ロタウイルスの増殖の程度が病態にかかわっている可能性は低いと考えられた。また、過去の報告同様、髄液中からは一部の症例でのみウイルスゲノムが検出されたにすぎず、また使用した方法も高感度の nested RT-PCR 法であることから、少なくとも一次性脳炎の可能性は低く、インフルエンザ脳症や HHV-6 脳症と同様に中枢神経系へのウイルスの直接侵襲の可能性は低いと考えられた。

血清中のサイトカイン・ケモカイン解析の

結果から、合併症のあるロタウイルス胃腸炎は IL-6、IL-10 が高値であり、これらのサイトカインが脳炎・突然死などの重症合併症の病態形成に何らかの役割を話している可能性が示唆された。この結果からも、インフルエンザ脳症や HHV-6[脳炎との発症機序の類似性が伺われる。

さらにウイルスの遺伝子型を解析した結果、いずれも同地域で当時流行していたウイルス遺伝子型と同一であり、特に特殊な遺伝子型によるものではなかった。今後は、このような重症合併症例から得られたウイルスについて、次世代シーケンサを用いて全ゲノム解析をすることで更なる詳細な解析が可能となると考えている。

【研究 2】愛知県下のロウイルス感染に伴う重症合併症の調査

(1) 目的：ロタウイルス (RV) 胃腸炎は予後良好な疾患であるが、時に脳炎/脳症や突然死などの重症合併症例がある。しかしながら、これら重症合併症例の発生動向や病態は未だ不明である。またワクチン導入による重症合併症発症抑制効果を明らかにすることは、定期接種化を議論するうえで重要となる。愛知県では、県内の四大学小児科学教室が共同で臨床研究を行うシステム(愛知県小児臨床研究会)が確立しており、県内全域の小児コホートを用いた臨床研究が可能である。頻度の低い RV 胃腸炎にともなう重症合併症の発生状況を把握するには、このコホートを使用した研究が最適と考えた。そこで、愛知県内における RV ワクチン導入前から導入直後にかけた RV 感染症の重症合併症例について、愛知県小児臨床研究会の一プロジェクトとしてアンケート調査を実施し発生頻度や臨床的特徴について解析した。

(2) 方法：愛知県内の小児科入院施設 59 施設を対象に、2008 年 9 月～2013 年 8 月の 5 年間における RV 感染症の重症合併症例(脳炎/脳症、突然死、消化管出血、尿路結石)の有無について一次アンケート調査を実施した。RV 感染症の診断には、各施設で採用されている RV 抗原検出キットを使用した。一次アンケート調査にて重症合併症の報告のあった施設には、各症例についてのより詳細な臨床情報を得るための二次アンケート調査を実施し、重症合併症の発生数、臨床所見、検査所見などについて後方視的に検討した。

(3) 結果：アンケート調査の返信率は 59 施設中 51 施設の 86.4%であり、5 年間における重症合併症例の報告数はそれぞれ、脳炎/脳症 24 例、突然死 8 例、消化管出血 3 例、尿路結石 3 例であった。これらの報告数と愛知県の出生数より、本邦での各合併症の年間の発生頻度は、脳炎/脳症 85.5 例、突然死 28.5 例、消化管出血 10.7 例、尿路結石 10.7 例と推測された。脳炎/脳症の臨床病型は MERS が 24 例中 7 例 (29%) と最多で、小脳炎 4

例(17%)、AESD4例(17%)、AIEF1例(4%)であった。脳炎/脳症例における頭部MRI所見は、脳梁膨大部病変9例(38%)、bright-tree appearance5例(21%)、小脳病変4例(17%)、その他5例(21%)、異常所見なし4例(17%)だった。脳炎/脳症のうち10例(42%)に後遺症を認めたと、消化管出血と尿路感染症については後遺症を認めなかった。死亡数は脳炎/脳症で3例(13%)、突然死8例、消化管出血1例(33%)であった。

表2. 愛知県下小児入院施設でのロタウイルス感染重症合併症の推移

	08/09	09/10	10/11	11/12	12/13	13/14	14/15
脳炎・脳症	2	4	7	7	4	2	3
突然死	1	1	2	1	3	0	0
消化管出血	0	0	0	1	2	0	0
尿路結石	0	0	0	1	2	0	0

(4) まとめ：愛知県小児臨床研究会のプロジェクトとしてアンケート調査を行い、RV ワクチン導入前から導入直後にかけて県内のRV 感染症の重症合併症について正確な情報を把握できた。今後も調査を継続し、RV ワクチン導入後の各合併症の発生動向の推移や各々の病態解明をしていく必要がある。

【総括】

ロタウイルス脳炎・突然死例の病態解明を目的として、患者から採取した臨床検体中のウイルスゲノム、ウイルス抗原の検索を行った。ウイルスゲノム解析の研究成果はこれまでもあるが、ウイルス抗原解析の結果は世界初である。その結果、消化管でのウイルス増殖の程度を反映すると考えられるロタウイルス抗原血症のレベルは必ずしも高くなく、消化管でのウイルス異常増殖がこれら重篤な合併症の発症に関連している可能性は低いと考えられる。また、中枢神経系へのウイルスの直接侵襲の可能性も低く、一次性脳炎ではなく二次性脳炎の可能性が高いと考えられた。この仮説は、患児血清中サイトカイン、ケモカイン解析の結果、IL-6、IL-10が通常のロタウイルス胃腸炎患児に比べ高値を示したことから示唆される。よって、我が国の小児脳炎・脳症の主要な起因ウイルスであるインフルエンザやHHV-6と同様の発症機序が推定され、現状ロタウイルス胃腸炎にともなうこれらの重症合併症患児に対し

ても、インフルエンザ脳症の診療ガイドラインに準じた治療を実施することが適切であると考えられる。

ウイルス側の因子からの解析では、少なくとも遺伝子型レベルにおいては特殊なウイルス感染によるものではないことが示唆された。今後は、このような重症合併症例から得られたウイルスについて、次世代シーケンサを用いて全ゲノム解析することで、分子系統樹を作成し、重症合併症児からの分離ウイルスが特殊なグループに属するかどうか明らかにし得る。ロタウイルスについては、未だ明確な病原関連遺伝子は同定されていないが、今後このような解析さらに進めることにより未知のウイルス病原因子が明らかになるかもしれない。

愛知県下のロタウイルス重症合併症の疫学調査から得られた結果を基に、愛知県の出生数から全国での発生状況に換算することができる。それによると、各合併症の全国での発生率は、脳炎脳症が85.5例、突然死が28.5例、消化管出血が10.7例、尿路結石が10.7例と推定された。この結果は、今後ロタウイルス胃腸炎にともなう重症合併症の疾病負担を算出する際の有用なデータとなる。ワクチン定期接種の際には、費用対効果の算出が重要で、外来受診、入院例の疾病負担に加え、本研究で得られた成績を基にトータルなロタウイルス感染症のdisease burdenを明らかにし得る。また、患者の発生数は、名古屋市等でワクチン接種の公費助成が始まり、患者数が減少している2014年以降は対象となった重症合併症例も減少傾向を示している。これが果たしてワクチンによる効果どうか判定するには時期尚早ではあるが、今後の推移を注意してみてゆく必要がある。

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19件)

1. Human herpesvirus 6A and B specific real-time PCR by using cycling probe technology. Ihira M, Higashimoto Y, Kawamura Y, Miura H, Yoshikawa T. J Med Virol (in press) (査読有)
2. A case of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with severe cardiac complications. Kawamura Y, Miura H, Matsumoto Y, Uchida H, Kudo K, Hata T, Ito Y, Kimura H, Yoshikawa T. BMC Pediatrics (in press) (査読有)
3. Role of matrix metalloproteinase in pathogenesis of childhood gastroenteritis. Kawamura Y, Gotoh K, Takeuchi N, Miura H, Nishimura N, Ozaki T, Yoshikawa T. J Med Virol, 2016 Jan 13. doi: 10.1002/jmv.24473. (査読有)
4. A simple cytogenetic method to detect chromosomally integrated human herpesvirus-6. Ohye T, Kawamura Y, Inagaki H, Yoshikawa A,

- Ihira M, Yoshikawa T, Kurahashi H. J Virol Methods. 2016 Feb;228:74-8. doi: 10.1016/j.jviromet.2015 (査読有)
5. Three infants with rotavirus gastroenteritis complicated by severe gastrointestinal bleeding. Kawamura Y, Miura H, Mori Y, Sugata K, Nakajima Y, Morooka M, Tsuge I, Taniguchi K, Yoshikawa T. J Med Virol 2016 Jan;88(1):171-4. doi: 10.1002/jmv.24297. (査読有)
6. Direct human herpesvirus 6B LAMP method using newly developed dry reagents. Yoshikawa T, Matsuo T, Kawamura Y, Ohashi M, Ihira M, Notomi Y. J Virol Methods 2014;201C:65-67. (査読有)
7. Dynamics of BK virus urinary shedding in children with renal diseases. Yamamoto Y, Morooka M, Ihira M, Yoshikawa T. Microbio Immunol 2015;59:37-42. doi: 10.1111/1348-0421.12212. (査読有)
8. Analysis of ganciclovir resistant HHV-6B clinical isolates by using quenching probes PCR (QP-PCR) methodology. Hiramatsu H, Suzuki R, Yamada S, Ihira M, Kawamura Y, Matsuoka E, Miura H, Isegawa Y, Yoshikawa T. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2015, 59(5):2618-24. doi: 10.1128/AAC.04692-14. (査読有)
9. Pathogenesis of severe neutropenia at the time of primary HHV-6B infection. Miura H, Kawamura Y, Matsuoka E, Ihira M, Ohashi M, Yoshikawa T. Pediatric Infect Dis J 2015 Sep;34(9):1003-7. doi: 10.1097/INF.0000000000000777. (査読有)
10. Pathogenic role of human herpesvirus 6B in mesial temporal sclerosis. Kawamura Y, Nakayama A, Kato T, Miura H, Ihira M, Takahashi Y, Matsuda K, Yoshikawa T. J Infect Dis 2015 Oct 1;212(7):1014-21. doi: 10.1093/infdis/jiv160. (査読有)
11. Virological analysis of inherited CIHHV-6 in three hematopoietic stem cell transplant patients. Miura H, Kawamura Y, Ihira M, Ohe T, Kurahashi H, Yoshikawa T. Transplant Infect Dis 2015 Jul 15. doi: 10.1111/tid.12419. (査読有)
12. Cytokine and chemokine responses in the blood and cerebrospinal fluid of patients with human herpesvirus-6B-associated acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Kawamura Y, Yamazaki Y, Ohashi M, Ihira M, Yoshikawa T. J Med Virol 2014 ;86:512-8. (査読有)
13. Analysis of the shedding of three β -herpesviruses in urine and saliva of pediatric patients with renal disease. Yamamoto Y, Morooka M, Hashimoto S, Ihira M, Yoshikawa T. J Med Virol 2014 ;86:505-11. (査読有)
14. Dual roles of telomeric repeats in chromosomally integrated human herpesvirus-6. Ohye T, Inagaki H, Ihira M, Higashimoto Y, Kato K, Oikawa J, Yagasaki H, Niizuma T, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T, Kurahashi H 2014 4:4559. doi: 10.1038/srep04559. (査読有)
15. Copy numbers of telomeric repeat sequences of HHV-6B in clinical isolates: possibility of mixed infection. Kato Y, Ihira M, Umeda M, Higashimoto Y, Kawamura Y, Ohashi M, Ishi J, Yoshikawa T. J Clin Microbiol. 2014 ;52:419-24. (査読有)
16. Serum biomarker kinetics with three different courses of HHV-6 encephalitis. Kawamura Y, Nakai H, Sugata K, Yoshikawa T. Brain Develop 2013 ;35:590-5.2012. (査読有)
17. Cycling probe technology to quantify and discriminate between wild-type varicella-zoster virus and Oka vaccine strains. Ihira M, Higashimoto Y, Kawamura Y, Sugata K, Ohashi M, Asano Y, Yoshikawa T. J Virol Methods 2013 ;193:308-313. (査読有)
18. Nationwide survey for rotavirus-associated encephalitis/encephalopathy and sudden unexpected death in Japan. Kawamura Y, Matsuoka E, Ohashi M, Ihira M, Hashimoto S, Taniguchi K, Yoshikawa T. Brain Develop 2013 S0387-7604(13)00234-9. (査読有)
19. Clinical utility of loop-mediated isothermal amplification assay for the diagnosis of common alpha herpesvirus skin infections. Kobayashi T, Yagami A, Suzuki K, Ihira M, Yoshikawa T, Matsunaga K. J Dermatol. 2013 ;40:1033-7. (査読有)
- 〔学会発表〕(計 16 件)
1. 吉川哲史
ロタウイルス感染症の病態とワクチンによる予防について
第 53 回日本臨床ウイルス学会
6/16/12、大阪府
2. 吉川哲史
Common な小児ウイルス感染症の病態解明:HHV-6 とロタウイルス感染症
第 64 回北日本小児科学会
9/8/12
3. Higashimoto Y, Ihira M, Kawamura Y, Ohashi M, Yoshikawa T
Development of species-specific peptides ELISA assay for HHV-6
Annual meeting of IDSA, 10/17–21, 2012, San Diego, California
4. Ohashi M, Kawamura Y, Yoshikawa T, Yokohata E, Miyamura K
Correlation of human herpesvirus 6 reactivation and serum cytokine in hematopoietic stem cell transplantation recipients
Annual meeting of IDSA, 10/17–21, 2012, San Diego, California
5. 大橋正博、河村吉紀、井平勝、吉川哲史
造血幹細胞移植患者における HHV-6B 再活性化と GVHD biomarker
第 60 回日本ウイルス学会学術集会

11/13-15/12、大阪府
6. 平松裕之、鈴木竜太、井平勝、吉川哲史
臨床分離株における Q プローブ法によるガ
ンシクロビル耐性 HHV-6B のスクリーニン
グ
第 60 回日本ウイルス学会学術集会
11/13-15/12、大阪府
7. 大橋正博、河村吉紀、吉川哲史
MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種者にお
ける接種後水痘罹患と水痘ワクチン追加接
種に関する検討
第 16 回日本ワクチン学会学術集会
11/17-18/12、横浜
8. 松岡恵里奈、河村吉紀、大橋正博、吉川
哲史
マイコプラズマ肺炎診断における Loopamp
マイコプラズマ P キット(LAMP 法)の有用性
検討
第 44 回日本小児感染症学会
11/24-25、福岡
9. 大橋正博、松岡恵里奈、河村吉紀、吉川
哲史
HHV-6 重感染の可能性解析:TRS 領域の繰り
返し配列数の検討
第 44 回日本小児感染症学会
11/24-25、福岡
10. 河村吉紀、大橋正博、吉川哲史
口タウイルス胃腸炎関連重症例の全国調査
第 44 回日本小児感染症学会
11/24-25、福岡
11. 河村吉紀、松岡恵里奈、大橋正博、吉川
哲史
HHV-6B 関連けいれん重積型急性脳症の病
態解明:血清, 髄液中バイオマーカー解析
第 116 回日本小児科学会学術集会
4/20/13、広島県
12. 吉川哲史
口タウイルス脳炎、突然死例の病態解明:宿
主とウイルス因子の包括的解析
2013PAS(米国小児科学会)meeting ならびに
FDA でのセミナー
5/3/13、米国ワシントン DC
13. 大橋正博、河村吉紀、吉川哲史
本邦における水痘ワクチン二回接種の適切
なスケジュールに関する検討
第 54 回日本臨床ウイルス学会
6/9/13、岡山県
14. 吉川哲史、松岡恵里奈、河村吉紀、大橋
正博、井平勝
改良抗麻疹 IgM 抗体測定試薬の信頼性評
価:突発診患児ペア血清を用いた解析
第 54 回日本臨床ウイルス学会
6/9/13、岡山県
15. 井平勝、河村吉紀、大橋正博、榎本喜彦、
吉川哲史
乾燥化 LANP 試薬による簡便な突発診迅速
診断法開発
第 54 回日本臨床ウイルス学会
6/9/13、岡山県
15. 河村吉紀、吉川哲史

EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症
例における経時的なウイルス感染細胞の解
析
第 54 回日本臨床ウイルス学会
6/9/13、岡山県

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉川 哲史(YOSHIKAWA Tetsushi)
藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号: 8 0 2 8 8 4 7 2

(2)研究分担者

井平 勝 (IHIRA Masaru)

藤田保健衛生大学・医療科学部・教授

研究者番号: 1 0 2 9 0 1 6 5

河村吉紀 (KAWAMURA Yoshiki)

藤田保健衛生大学・医学部・助教

研究者番号: 3 0 5 8 1 4 7 5

(3)連携研究者

大橋正博 (OHASHI Masahiro)

豊川市民病院・小児科・医長

研究者番号: 9 0 3 0 8 8 8 3