

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461058

研究課題名(和文) 大動脈弁狭窄症における心筋内微小循環の評価と臨床応用

研究課題名(英文) Impact of vasodilatory capacity of the coronary microcirculation on improvement of left ventricular function after valve replacement in patients with aortic stenosis

研究代表者

坂田 憲治 (Sakata, Kenji)

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号：20456411

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：一回拍出量の低下した予後不良の大動脈弁狭窄症例において、温度センサー付き Pressure Wire による術前の微小血管抵抗指標(IMR)、微小血管抵抗予備能比(RRR)が術後の左心機能回復に影響するか検討した。術後6ヵ月での一回拍出量の改善群7名と改善無群14名の間では、術前のIMR、RRRに差を認めなかった。術前で一回拍出量の保たれている群では、術後一回拍出量の改善した群が改善無群と比べ有意にIMRが高かった。術前一回拍出量の低下した群では、術前の各指標に差を認めなかった。術後一回心拍出量の改善した症例と改善しない症例で術前の心筋微小循環障害や心筋微小血管拡張予備能に差異を認めなかった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate the vasodilatory capacity of the coronary microcirculation on improvement of left ventricular function after valve replacement in patients with low-flow aortic stenosis. The index of microvascular resistance (IMR) and resistive reserve ratio (RRR) before valve replacement were not significantly different between the groups with and without improvement of % changes in stroke volume index (SVI) six month after valve replacement. In the setting of normal-flow aortic stenosis before surgery, IMR was significantly higher in the group with improvement of SVI than those without. In contrast, in the setting of low-flow aortic stenosis before surgery, IMR and RRR were not significantly different between the two groups. In conclusion, the indices of vasodilatory capacity of the coronary microcirculation before surgery were not different between groups with and without improvement of left ventricular function.

研究分野：医師薬学

キーワード：大動脈弁狭窄症 心筋内微小循環

1. 研究開始当初の背景

心臓弁膜症罹患率は年齢とともに増加し、75歳以上の高齢者では2-5%が大動脈弁狭窄症を有する。大動脈弁狭窄症は無症状で経過する時間が長い、弁の狭窄度が高度になれば心不全、胸痛、失神などが出現し、突然死の危険性が高まる。いったん症状が出始めると、その予後は極めて不良であることから、正確な重症度評価と手術時期の決定が重要である。

重症大動脈弁狭窄症は、弁口面積 $\leq 1.0\text{cm}^2$ 、平均弁間圧較差 $\geq 40\text{mmHg}$ と定義されている。しかしながらこの中で、左室駆出率低下により一回心拍出量が低下するため、弁通過血流量速度や弁間圧較差が低く算出され、重症度が過小評価されてしまう症例が5~10%存在する。これらの症例は左室拡大や左室収縮力低下のため、予後は極めて不良とされている。したがって、診断の際には弁狭窄の重症度のみならず、心筋障害の程度の正確な評価が重要である。

一方近年、見かけ上駆出率が保たれているにも関わらず弁間圧較差が比較的小さく、かつ弁口面積が小さい奇異性大動脈弁狭窄症 (paradoxical low flow low gradient severe aortic stenosis) の存在が報告されている (引用文献)。これは肥大による左室内腔の狭小化、左室長軸方向収縮障害により一回拍出量が低下した例に見られ、重症大動脈弁狭窄症の10~25%に見られる。弁間圧較差と体血圧で計算される後負荷が高く、心筋収縮力も低下しており予後不良とされる。中等度大動脈弁狭窄症との鑑別が重要であり、実臨床における重要な病態群として認識され始めている。

これらの病態群の背景には、左室圧負荷による肥大(左室リモデリング)が関与する(図2)。これは大動脈弁狭窄が進行するにつれて左室収縮期圧は増大し、増大した左室壁応力を正常化しようとするための代償機転であるが、左室リモデリングは2つの問題をもたらす。1つは左室コンプライアンスの低下である。これにより生じた左室拡張障害のため左室拡張末期圧、左房圧が上昇し、昂じては肺高血圧症を惹き起こす。大動脈弁狭窄症では長期間にわたってポンプ機能は正常またはやや過収縮状態であるが、拡張障害のために一回拍出量は減少する。もう一つの効果は相対的心筋虚血である。一般に肥大心では心筋酸素需要が大きいため冠動脈は太くなるが、高度の大動脈弁狭窄症ではそれでも十分な血液量は補えず、左室内圧上昇と相まって、特に心内膜側において需要と供給のバランスが障害され、心筋微小循環の虚血が起こる。心筋虚血が恒常化すると、心筋内線維化が進行してきて心機能を低下させ、最終的には心不全に陥る。このように左室リモデリングにより、一回拍出が低下するため、弁間圧較差は低く算出され、重症度を過小評価してしまう。一回拍出量の低下した予後不良である大動脈弁狭窄症例においては、弁狭窄の因子に加えて、左室心筋機能障害ひいては左室心筋微小循環障害の程度や微小血管拡張予備能が術後の左心機能回復程度や臨床予後に影響を及ぼしていることが予想される。しかしながら、これらの疾患群における、心筋微

小循環障害の定量的評価方法は確立されておらず、またこれらが術後の左心機能回復や臨床予後に与える影響は未だ明らかでない。

心筋内微小血管は通常の超音波検査や冠動脈造影で視認することはできないが、これまで心筋内微小循環障害の程度を定量的に評価すべく、いくつかの試みがなされてきた。Fearonらは、冠動脈内で温度センサー付き Pressure Wireを用いることにより微小血管抵抗指標 (IMR; index of microcirculatory resistance) が求められることを報告した (引用文献)。従来の評価法である冠血流予備能 (CFR; coronary flow reserve) では心筋外血管の狭窄と冠微小循環障害の両者の影響を反映するため、血行動態や心筋外血管の狭窄に影響を受ける欠点を有する。一方IMRにおいては心筋外血管から独立した冠微小循環評価法であることが示され、その応用が報告されている。

現に彼らは、急性心筋梗塞におけるカテーテル治療直後のIMRを測定し、その上昇が他の因子に比べて予後に強く影響することを証明している (引用文献)。また近年、LaylandらはIMRの測定を応用し、心筋微小循環障害に加え新しく心筋微小血管拡張予備能を評価しうる微小血管抵抗予備能比 (RRR; resistive reserve ratio) を提唱し、心筋微小循環障害例 (ST上昇型心筋梗塞と非ST上昇型心筋梗塞) 内でもRRRに違いがあることを証明し、病態のメカニズムの差異を同定しうる指標としてその有用性を報告した (引用文献)。この新しい手法を用いれば、一回拍出量の低下した大動脈弁狭窄症患者における心筋微小循環障害や心筋微小血管拡張予備能を定量的に評価できる可能性がある。

2. 研究の目的

一回拍出量の低下した大動脈弁狭窄症患者において、左室リモデリングによる心筋微小循環障害や心筋微小血管拡張予備能を定量的に評価し、最終的にこれらが術後の左心機能回復や臨床予後に与える影響を系統的に解明すること。

3. 研究の方法

(1)大動脈弁狭窄症症例全例に心臓超音波検査を施行し、大動脈弁弁口面積、平均弁間圧較差、左室駆出率、一回心拍出量を測定し、必要に応じてドブタミン負荷を行い、重症度を評価した。また収縮能、拡張能パラメータを心臓超音波検査にて詳細に計測した。(他の重症弁膜症合併例、陳旧性心筋梗塞例は除外した。)左室心筋重量係数 (LVMI) は、Devereuxら (引用文献) の報告、すなわち左室心筋重量 = $1.04 \times \{(\text{左室拡張末期径} + \text{左室中隔壁厚} + \text{左室後壁厚})^3 - (\text{左室拡張末期径})^3 - 13.6\} / 1000$ (g) に従ってまず左室心筋重量を求め、これを体表面積で除した値として求めた。一回拍出量低下を一回拍出量係数 (SVI; Stroke Volume Index) $< 35\text{ml}/\text{m}^2$ と定義した (引用文献)。

(2)中等度および重症大動脈弁狭窄症症例の治療前に心臓カテーテル検査を施行し、冠動

脈病変の有無を確認した。(ここで冠動脈狭窄症:狭窄度50%以上は除外した。)温度センサー付きPressure Wireで得られた指標である従来のCFRおよび部分冠血流予備量 (FFR; Fractional Flow Reserve) の測定に加え、IMRおよびRRRを用いて、心筋微小循環障害、心筋微小血管拡張予備能を検討した。

具体的手法としては、放射線透視下にてカテーテルを使用し冠動脈造影を施行し、引き続き温度センサー付きPressure Wireを冠動脈内(左前下行枝)に挿入し、アデノシン(ATP)による血管拡張薬静脈内投与前後(最大反応性充血前後)で熱希釈法を用いてCFR、FFR、IMRの測定を行った(引用文献)。

RRRは、血管拡張薬投与前IMR (Baseline Resistance Index) /血管拡張薬投与後IMRで算出した(引用文献)。記録した波形は、インターフェース内およびPC上に移して保管した。

(3) 評価項目に基づいて、術後の心機能改善の程度を心臓超音波検査にて30日目、6ヶ月目、その後1年ずつ追跡を行い、術後心機能改善の程度の改善を評価した。心機能改善の程度として、術前後のSVIの変化率を用い、変化率は $\text{変化率}(\%) = (\text{術後値} - \text{術前値}) / \text{術前値} \times 100$ により百分率表示とした。

データは平均±標準偏差で表した。有意差の検定には対応のないt検定(unpaired t-test)を用い、相関の検定については、Pearsonの相関解析で検定し、 $P < 0.05$ を有意とした。

4. 研究成果

(1) 大動脈弁置換術術前の一回心拍出量と心筋微小循環の評価

術前に一回心拍出量の維持されている群 (SVI $\geq 35\text{ml}/\text{m}^2$) と低下している群 (SVI $< 35\text{ml}/\text{m}^2$) では、IMR, FFR, CFR および RRR に差を認めなかった。

(2) 大動脈弁置換術術前の左室心筋重量係数と冠血流予備能および心筋微小循環の関係

大動脈弁狭窄症による心筋肥大が冠血流予備能および心筋微小循環に与える影響を評価した。心筋肥大の指標としての左室心筋重量係数は、FFR と正の相関を示し ($P = 0.0164$, $R^2 = 0.245$)、また RRR と負の相関を示した ($P = 0.0399$, $R^2 = 0.347$)。

(3) 大動脈弁置換術術後に一回心拍出量が改善した群と低下した群における各指標の比較

患者背景

術後6ヶ月に一回心拍出量の改善した群7名と非改善群14名の間では、%SVI改善群と非改善群において、患者背景に差を認めなかった。

また、術前の心臓超音波検査所見においては、%SVI改善群が非改善群に比べ左室駆出率が低かった。心室中隔壁厚、後壁厚、左室拡張末期径、収縮末期径、左房径、拡張能指標に差を認めなかった。大動脈弁狭窄症の重症度診断においては、連続波ドプラ法による大動脈弁通過最大血流速度、平均圧格差、弁口面積に差を認めなかった。術前の一回心拍出量係数も両群で差を認めなかった。

冠血流予備能および心筋微小循環評価 %SVI改善群と非改善群において、CFR、FFR, IMR, RRR に差を認めなかった。

術前一回心拍出量の程度が冠血流予備能および心筋微小循環に影響を及ぼしている可能性を考慮して、術前の一回心拍出量の程度による層別解析を行った。術前で一回心拍出量の保たれている (SVI $\geq 35\text{ml}/\text{m}^2$) 母集団では、術後%SVIの改善した群が非改善群と比べ有意にIMRが高かった (29.3 ± 11.6 vs 17.1 ± 6.3 , $P = 0.027$)。更に一回心拍出量の改善率とIMRが正の相関を認めた ($P = 0.026$, $R^2 = 0.347$)。一方、術前で一回心拍出量の低下した母集団 (SVI $< 35\text{ml}/\text{m}^2$) では、術後の各指標に差を認めなかった。

術後1年、2年目の心エコーデータは、当初の登録が遅れた影響から症例数が少なく、心筋微小循環指標の予後やイベント発症への影響は明確にできなかった。

【考察】1) 大動脈弁置換術術前の一回心拍出量と心筋微小循環の評価において、術前に一回心拍出量の維持されている群と低下している群では、IMR, FFR, CFR および RRR に差を認めなかった。2) 左室心筋重量係数は、FFR と正の相関を示し、また RRR と負の相関を示した。3) 大動脈弁置換術後の%SVI改善群と非改善群において、CFR, FFR, IMR, RRR に差を認めなかったが、術前の一回心拍出量の程度による層別解析にて、術前で一回心拍出量の保たれている母集団では、術後%SVIの改善した群が非改善群と比べ有意にIMRが高かった。

術前の心肥大の程度を示す心筋重量係数が、RRR と負の相関を示したことは、本研究の仮説を支持する結果であった。これは、心筋肥大による心筋微小血管拡張予備能の低下を示し、この心筋内の予備能低下により表在冠動脈の血流予備能が肥大の程度に依存して高値となり、過小評価してしまうことを示唆する結果と考えられた。

術前の一回心拍出量の低下した予後不良と思われる症例における心筋微小循環の指標において差異を見いだせなかったことは、少ない症例数による統計学的エラーが挙げられる。また、術後の%SVI改善の程度と術前心筋微小循環障害の関係性を見いだせなかったが、術前に一回心拍出量の保たれた母集団においては、術後一回心拍出量が改善する群においてRRRが大きい傾向にあり、また術前よ

り一回拍出量の低下した母集団では、術後一回拍出量の改善しない群で RRR が低い傾向にあった。このことも、少ない症例数による統計学的エラーの可能性や、術後早期の評価であり、術後1年ほどの経過で左室肥大や収縮能が改善する症例が存在する報告(引用文献)があることを考慮すると、更なる症例数の増加および長期的な経過が必要と考えられた。

術前の一回拍出量の低下している母集団において、一回拍出量の改善のなかった群では、改善した群に比べ術前の IMR が低値であった。これは、術前一回拍出量低下した症例では、すでに心筋予備能が低下して心筋内微小循環抵抗がすでに失われている症例が含まれている影響が考えられた。

今回の研究中に当院外科医師の大幅な人事異動が重なり、当初予定していた患者登録が大幅に遅れを取った。そのため、登録の遅れた症例が散在したため術後1年以降の最も心筋微小循環改善の期待される時期での心臓超音波検査が未だ評価されておらず、検討が不十分となった。本研究において、術後1ヵ月後の心機能改善を予測する因子として心筋微小循環の各指標に差を見いだせてはいないが、本研究の仮説については、更なる検討の余地があるものと考えられる。

<引用文献>

- Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P, Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival, *Circulation* 2007; 115: 2856-2864
- William F. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, Robbins RC, Fitzgerald PJ, Yock PG, Yeung AC, Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation, *Circulation* 2003; 107: 3129-3132
- Fearon WF, Low AF, Yong AS, McGeoch R, Berry C, Shah MG, Ho MY, Kim HS, Loh JP, Oldroyd KG, Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention, *Circulation* 2013; 127: 2436-2441
- Layland J, Carrick D, McEntegart M, Ahmed N, Payne A, McClure J, Sood A, McGeoch R, MacIsaac A, Whitbourn R, Wilson A, Oldroyd K, Berry C, Vasodilatory capacity of the coronary microcirculation is preserved in selected patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction, *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 231-236
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM,

Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N, Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings, *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458

Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012), Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC)¹; European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. *Eur Heart J* 2012; 33: 2451-2496

Monrad ES, Hess OM, Murakami T, Nonogi H, Corin WJ, Krayenbuehl HP, Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement, *Circulation* 1988; 77: 1345-1355

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 23 件)

1. Kawashiri MA, Sakata K (21人中2番目), Yamagishi M (12番目). Impact of combined lipid lowering and blood pressure control on coronary plaque myocardial ischemia treated by percutaneous coronary intervention and regressed by lipid lowering and blood pressure controlling assessed by intravascular ultrasonography (MILLION) study-. *Heart Vessels*. 2017;32:539-548. 査読有
2. Tanaka Y, Sakata K (10人中5番目), Yamagishi M (9番目). T wave amplitude in lead aVR as a novel diagnostic marker for cardiac sarcoidosis. *Heart Vessels*. 2017;32:352-358. 査読有
3. Nakahashi T, Sakata K (13人中2番目), Yamagishi M (12番目). Impact of baseline angiographic complexities determined by coronary artery bypass grafting SYNTAX score on the prediction of outcome after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2016;118:974-979. 査読有
4. Gili S, Nakahashi T, Sakata K (46人中43番目), Yamagishi M (44番目). Impact of blood transfusion on in-hospital myocardial infarctions according to patterns of acute coronary syndrome: Insights from the BleeMACS registry. *Int J Cardiol*. 2016;221:364-370. 査読有
5. Teramoto R, Sakata K (11人中2番目), Yamagishi M (10番目). Impact of distal protection with filter-type device on

long-term outcome after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: clinical results with Filtrap®. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:1313-1323. 査読有

6. Tanaka Y, Sakata K (9人中2番目), Yamagishi M (9番目). Prevalence of type A acute aortic dissection in patients with out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Am J Cardiol.* 2016;117:1826-1830. 査読有

7. Konno T, Sakata K (13人中7番目), Yamagishi M (12番目). Usefulness of electrocardiographic voltage to determine myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;117:443-449. 査読有

8. Yoshida T, Sakata K (13人中2番目), Yamagishi M (12番目). Short- and long-term benefits of drug-eluting stents compared to bare metal stents even in treatment for large coronary arteries. *Heart Vessels.* 2016;31:635-642. 査読有

9. Nakahashi T, Sakata K (11人中2番目), Mori M (3番目), Yamagishi M (7番目). Abrupt progression of ventricular septal perforation after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5:479-483. 査読有

10. Konno T, Sakata K (13人中8番目), Yamagishi M (13番目). Electrocardiographic QRS fragmentation as a marker for myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26:1081-1087. 査読有

11. Tada H, Sakata K (14人中8番目), Yamagishi M (13番目). Whole exome sequencing combined with integrated variant annotation prediction identifies asymptomatic Tangier disease with compound heterozygous mutations in ABCA1 gene. *Atherosclerosis.* 2015;240:324-329. 査読有

12. Sakata K (3人中1番目). Expansion of the clinical application of optical coherence tomography to percutaneous coronary intervention and assessment of the instability of coronary atherosclerosis. *Circ J.* 2015;79:513-515. 査読有

13. Tada H, Sakata K (13人中7番目), Yamagishi M (12番目). Assessment of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol.* 2015;115:724-729. 査読有

14. Nomura A, Sakata K (13人中8番目), Yamagishi M (12番目). Fragmented QRS predicts heart failure progression in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J.* 2015;79:136-143. 査読有

15. Tanaka Y, Yamagishi M (4人中3番目), Sakata K (4番目). Video-assisted transmittal resection of primary cardiac lipoma originated from the left ventricular apex. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:401. 査読有

16. Kawashiri MA, Sakata K (22人中2番目), Yamagishi M (22番目). Impact of combined lipid lowering with blood

pressure control on coronary plaque regression: rationale and design of MILLION study. *Heart Vessels.* 2015;30:580-586. 査読有

17. Gamou T, Sakata K (11人中2番目), Yamagishi M (11番目). Impact of thin-cap fibroatheroma on predicting deteriorated coronary flow during interventional procedures in acute as well as stable coronary syndromes: insights from optical coherence tomography analysis. *Heart Vessels.* 2015;30:719-727. 査読有

18. Sakata K (13人中1番目). A Y-Shaped bifurcation-dedicated stent for the treatment of de novo coronary bifurcation lesions: An IVUS analysis from the BRANCH trial. *EuroIntervention.* 2015;10:e1-8. 査読有

19. Takabatake S, Sakata K (8人中5番目), Yamagishi M (8番目). Vascular endothelial growth factor-bound stents: Application of in situ capture technology of circulating endothelial progenitor cells in porcine coronary model. *J Interv Cardiol.* 2014;27:63-72. 査読有

20. Sakata K (9人中1番目), Yamagishi M (9番目). Repeated occurrence of slow flow phenomenon during and late after sirolimus-eluting stent implantation. *Heart Vessels.* 2014;30:406-409. 査読有

21. Tanaka Y, Sakata K (10人中2番目), Yamagishi M (10番目). Impact of fluoroscopically visible fluttering-flap on clinical diagnosis of acute aortic dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:e31. 査読有

22. Konno T, Sakata K (10人中7番目), Yamagishi M (10番目). High sensitivity of late gadolinium enhancement for predicting microscopic myocardial scarring in biopsied specimens in hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One.* 2014;9:e101465. 査読有

23. Kawashiri M, Sakata K (22人中2番目), Yamagishi M (22番目). Impact of lesion morphology and associated procedures for left main coronary stenting on angiographic outcome after intervention: sub-analysis of Heart Research Group of Kanazawa, HERZ, study. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics.* 2014;29:117-122. 査読有

〔学会発表〕(計 5 件)

1. 坂田憲治, 高畠 周, 森 雅之, 与川順一郎, 中橋卓也, 中西千明, 川尻剛照, 林 研至, 山岸正和. 血管内皮前駆細胞捕捉 VEGF 固定化ステント及び生体分解性ポリマー薬剤溶出性ステントのステント内早期内皮化: プタモデルによる検討. 第 63 回日本心臓病学会学術集会シンポジウム: Beyond DES の現状と可能性 (横浜) 2015 年 9 月 18 日-20 日

2. Sakata K, Gamou T, Kawashiri M, Kanaya H, Ino H, Nitta Y, Okeie K, Namura M, Yamagishi M. Impact of baseline high-sensitive C-reactive protein on the regression of coronary atherosclerosis in patients treated with combined lipid and

blood pressure-lowering therapy: Insight from MILLION study. American Heart Association Scientific Sessions 2015, Orlando, Nov.7-11, 2015

3. Sakata K, Kawashiri M, Terai H, Takagi T, Tama N, Uchiyama K, Inoki I, Horita Y, Ikeda M, Namura M, Yamagishi M. Impact of Patients' Characteristics and Procedural, Angiographic, and IVUS Findings on Neointimal Hyperplasia After Stent Implantation: Insights from an Optical Coherence Tomography Study. European Society of Cardiology Congress, Barcelona, Spain, Aug.30-Sep.3, 2014

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂田憲治 (SAKATA KENJI)
金沢大学・附属病院・講師
研究者番号：20456411

(2)研究分担者

山岸正和 (YAMAGISHI MASAKAZU)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号：70393238

(3)連携研究者

森 三佳 (MORI MIKA)
金沢大学・附属病院・特任助教
研究者番号：80467109

蒲生忠継 (GAMOU TADATSUGU)
金沢大学・附属病院・助教
研究者番号：10579634

(4)研究協力者

なし