

平成21年11月21日 静岡
静岡県立大学薬学部 第19回薬学卒後教育講座
特別講演

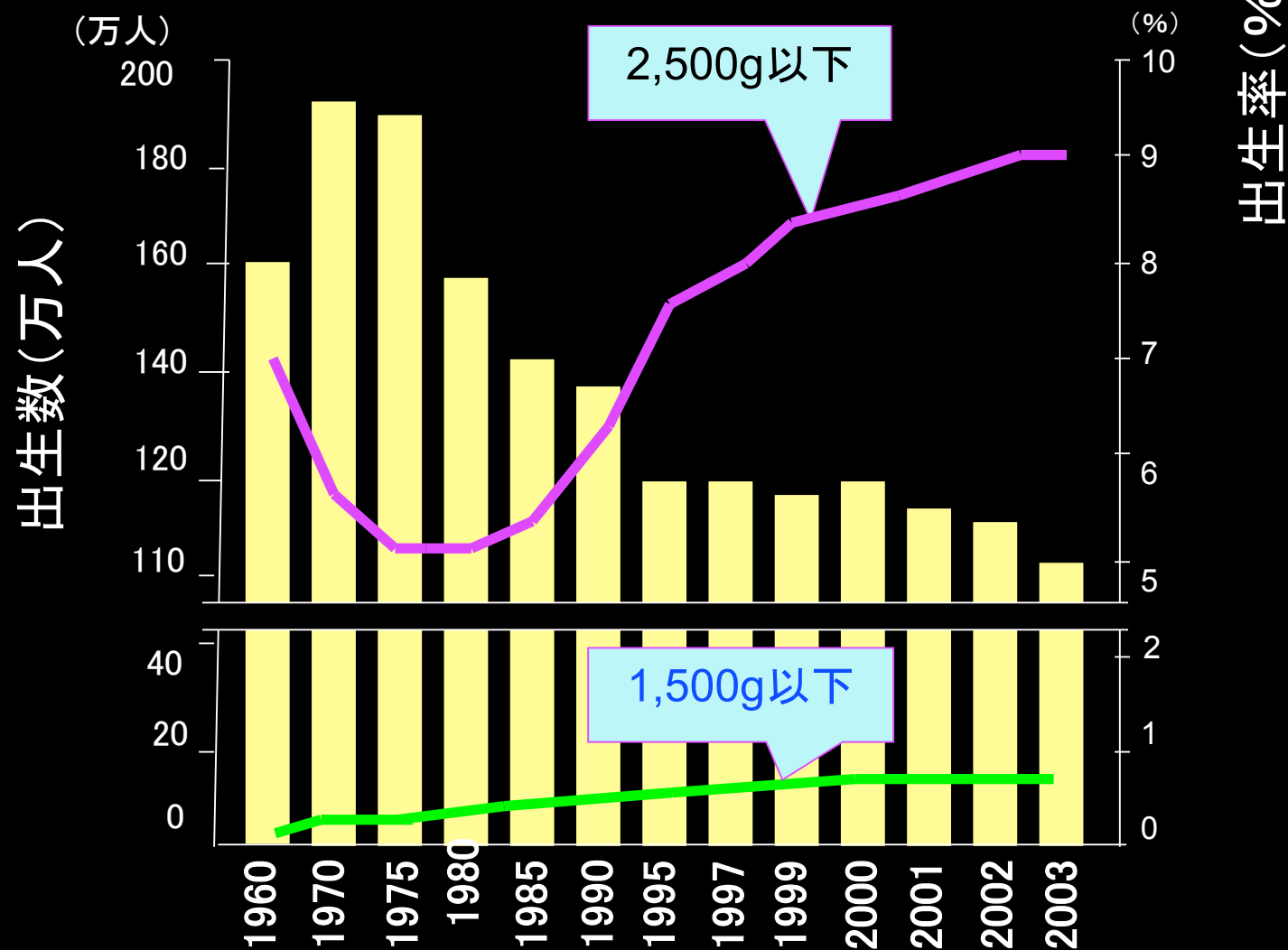
低出生体重児の長期予後 —疫学から学ぶこと、その限界と今後の展望—

浜松医科大学 周産母子センター 准教授

伊東 宏晃

我が国における低出生体重児の増加

出生数と出生体重2,500g以下の出生率



低出生体重児の長期予後

疫学から学ぶこと

疫学の限界

今後の課題

浜名湖遠景



低出生体重児の長期予後

疫学から学ぶこと

疫学の限界

今後の課題

浜名湖遠景



低出生体重児の長期予後に影響する因子

I 臓器障害（短期予後からの延長線上）

- ・ CP, MR, 未熟児網膜症, その他

臨床
レベル

II 適応不全（疫学研究から仮説を提唱）

- ・ 胎内環境
低栄養、高ストレス
- 
- ・ 現代の出生後環境に
適応不全をきたす
- ・ Barker仮説など

仮説

III 疫学研究のみ報告され機序は不明

- ・ 精神疾患, その他

未検証

低出生体重児の長期予後に影響する因子

I 臓器障害（短期予後からの延長線上）

- ・ CP, MR, 未熟児網膜症, その他

臨床
レベル

II 適応不全（疫学研究から仮説を提唱）

- ・ 胎内環境
低栄養、高ストレス
- 
- ・ 現代の出生後環境に
適応不全をきたす
- ・ Barker仮説など

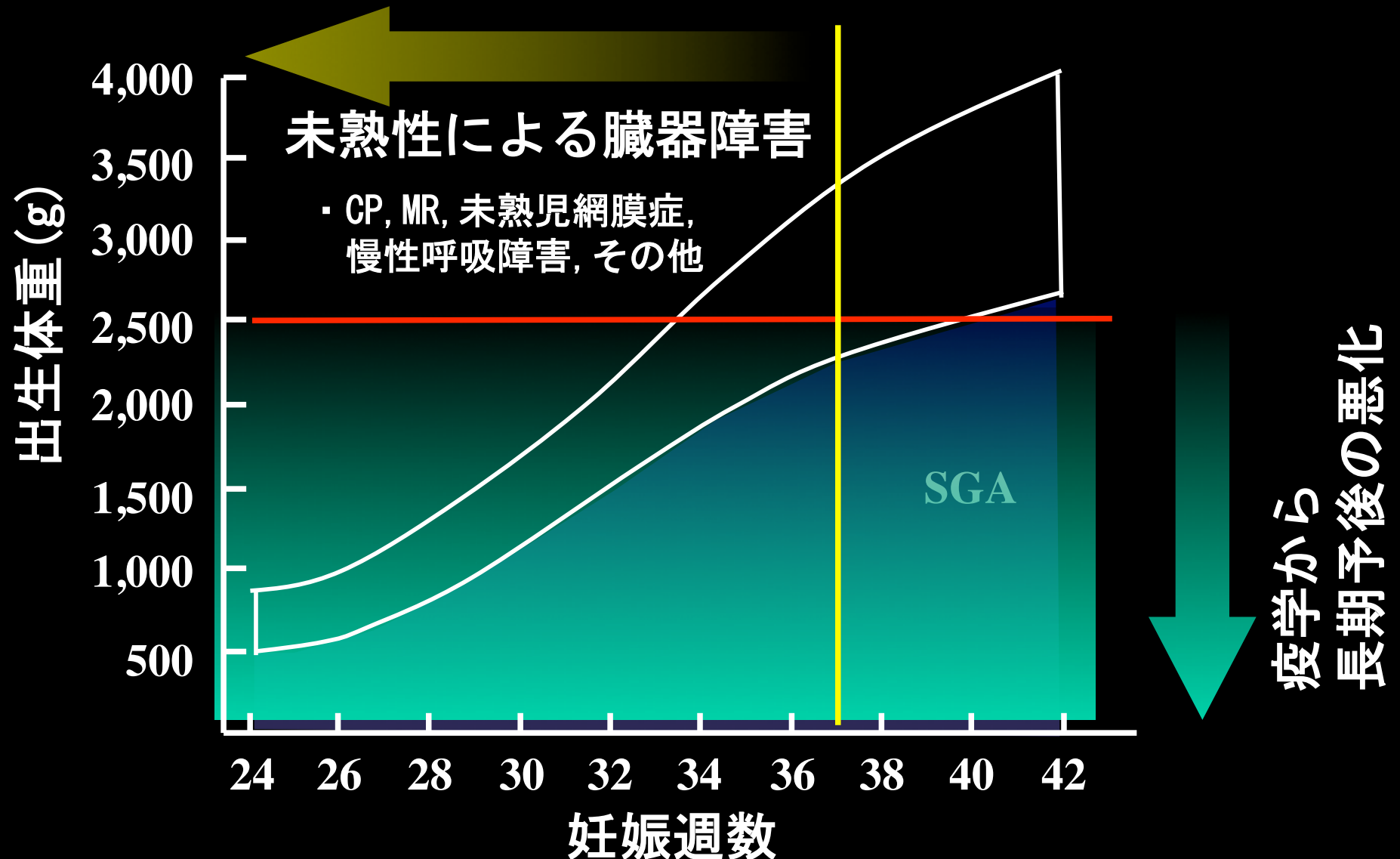
仮説

III 疫学研究のみ報告され機序は不明

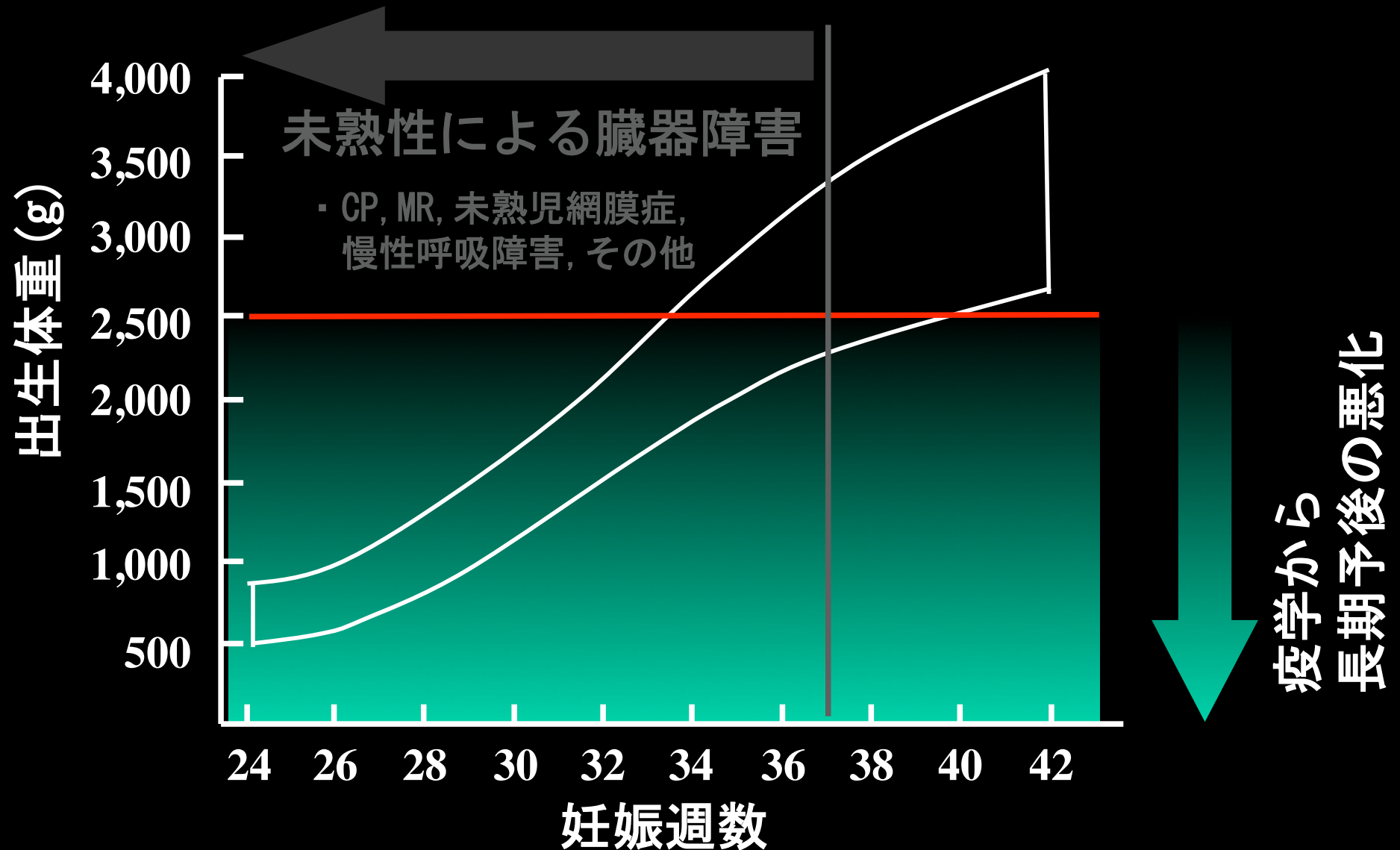
- ・ 精神疾患, その他

未検証

低出生体重と児の未熟性による臓器障害



低出生体重と児の未熟性による臓器障害



低出生体重児の長期予後に影響する因子

I 臓器障害（短期予後からの延長線上）

- ・ CP, MR, 未熟児網膜症, その他

臨床
レベル

II 適応不全（疫学研究から仮説を提唱）

- ・ 胎内環境
低栄養、高ストレス
- 
- ・ 現代の出生後環境に
適応不全をきたす
- ・ Barker仮説など

仮説

III 疫学研究のみ報告され機序は不明

- ・ 精神疾患, その他

未検証

疫学的背景

イギリスの疫学研究 : Barker 仮説

オランダの疫学研究 : Dutch Famine

疫学的背景

イギリスの疫学研究 : Barker 仮説

オランダの疫学研究 : Dutch Famine

Barker仮説

Barker DJ et al.

“Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales.”

Lancet 1:1077, 1986

EnglandとWalesにおいて

1921–25年の新生児死亡率が高い地域



1969–1978年の心血管障害の発症率が高い

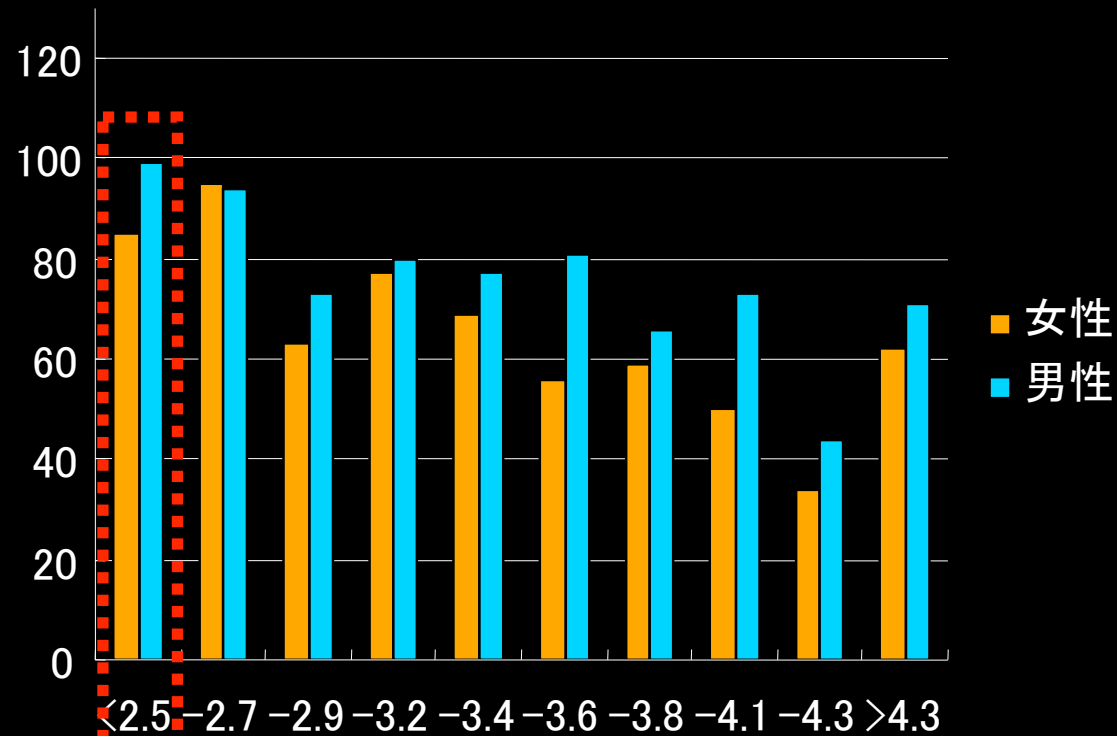


*David J Barker
Southampton University*

出生体重と心血管障害の関連

Hertfordshireで1911－1930に出生した15726人の統計

心血管障害による死亡率(対全国平均)



低出生時体児

出生体重

Osmond et al. BMJ 307:1519, 1993

Baker仮説と心血管障害のリスク因子

低出生体重児
(2,500g以下)



パラメーター



・肥満



動物実験による
疫学研究 証明は困難

・高脂血症

・高血圧



心血管障害



エンドポイント

出生時体重と成長後の肥満発症率の関連

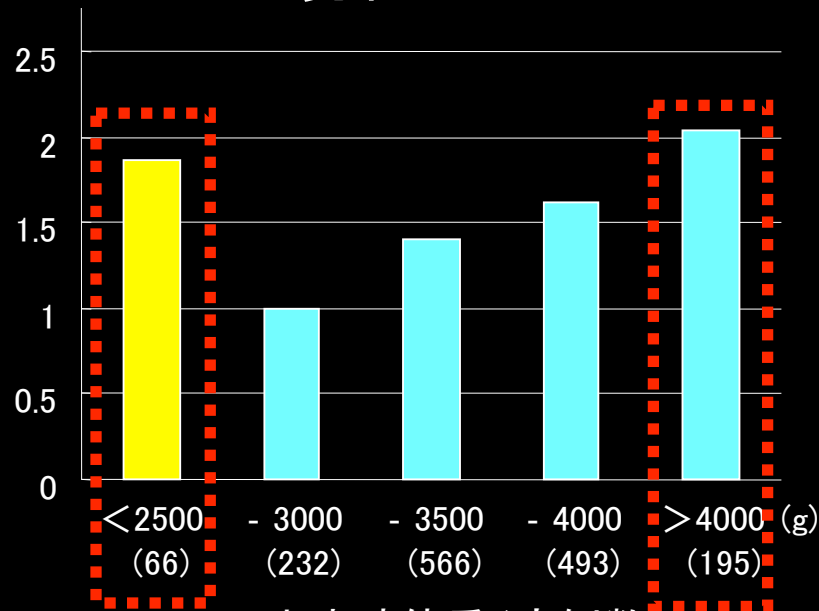
(64歳から73歳での検討)



肥満発症率

Odds比

<男性>



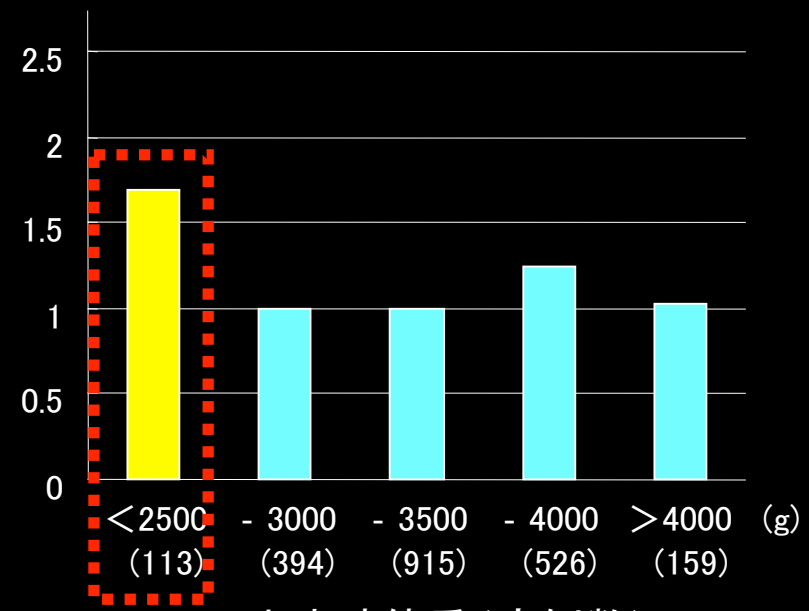
低出生時体重児

出生時体重(症例数)

肥満発症率

Odds比

<女性>

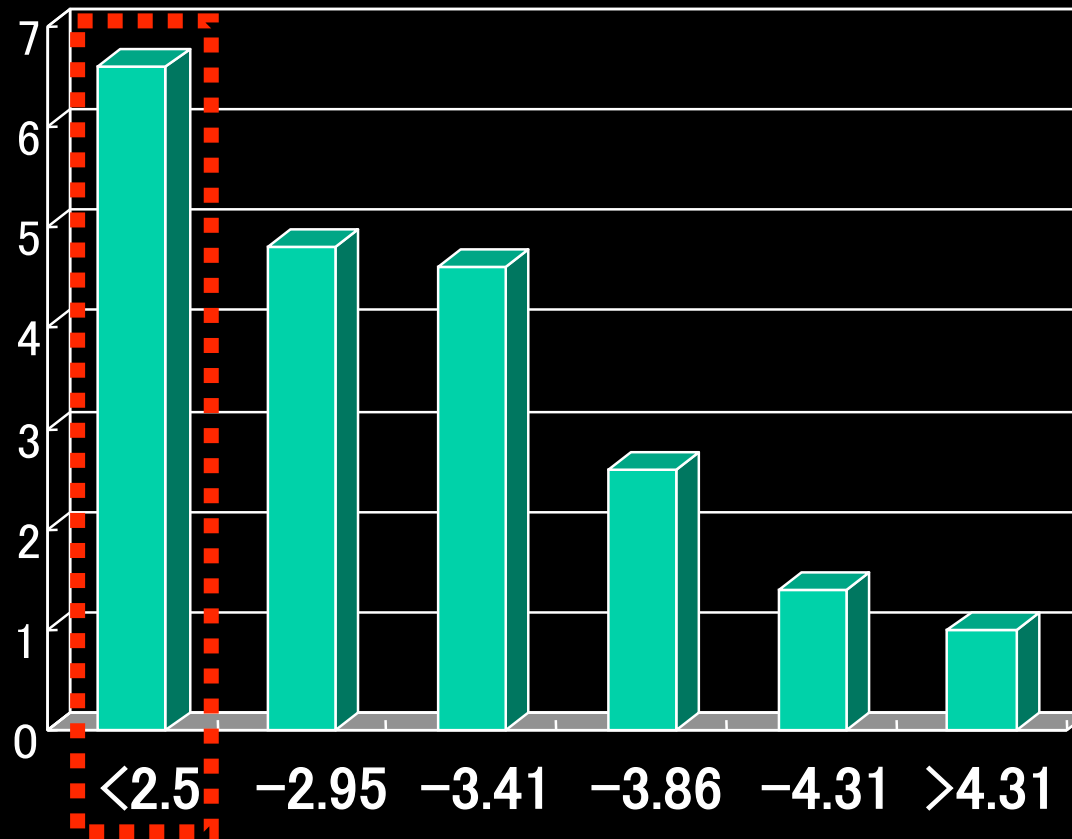


低出生時体重児

出生時体重(症例数)

59-70歳男子におけるⅡ型糖尿病および耐糖能異常発症頻度 - 出生時の体重別比較 -

Ⅱ型糖尿病あるいは
耐糖能異常いずれ
かが発症するOdds比



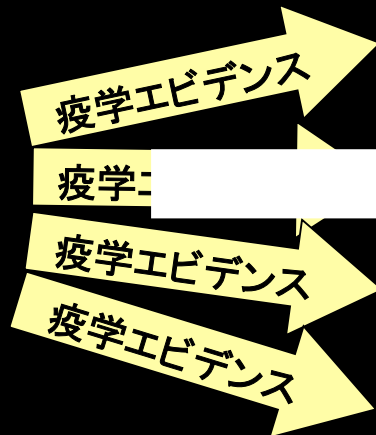
低出生時体児

Hales CN, et al., Br Med J, 303:1019-22, 1991

低出生体重児
(2,500g以下)



パラメータ



疫学エビデンス

疫学エビデンス

疫学エビデンス

疫学エビデンス

メタボリック
シンドローム

・肥満

Barker仮説

・高脂血症

・高血圧

中間パラメータ



リスク因子

心血管障害



エンドポイント

疫学的背景

イギリスの疫学研究 : Barker 仮説

オランダの疫学研究 : Dutch Famine

第2次大戦末期オランダの飢饉 (Dutch Famine)



第二次大戦末期の1944年秋から約半年間、ナチスドイツによる出入港禁止措置のため、オランダの一部の地域で、極度の食料難に陥った。

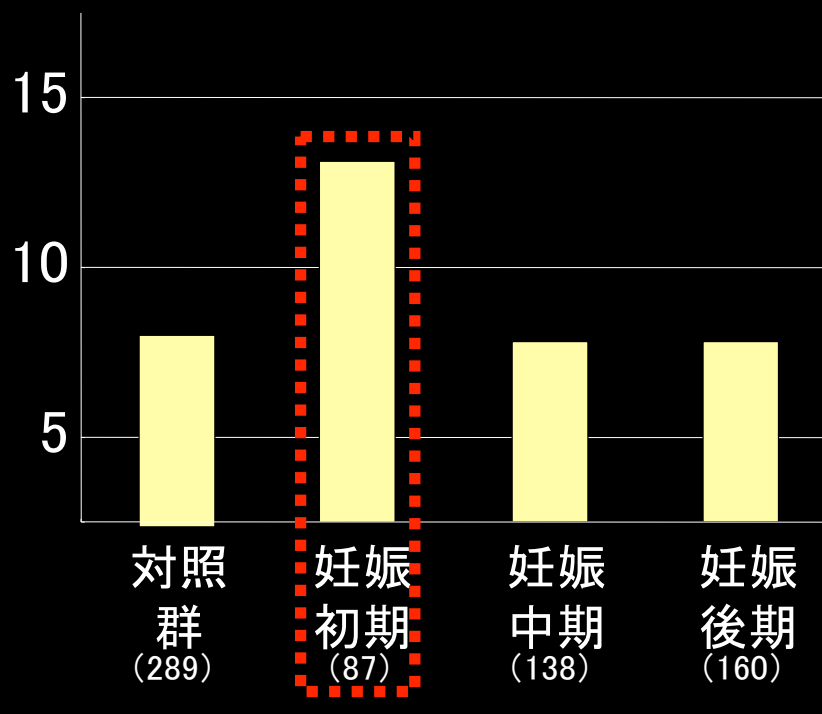
配給は、大人1人当たり**700キロカロリー**まで落ち込み、「オランダ飢饉」(Dutch famine)と呼ばれている

妊娠中の飢餓と出生児の成人後の心血管障害

第2次大戦末期オランダの飢饉(Dutch Famine)を経験した508人の50-58歳での検討

心血管障害発症率

(%)



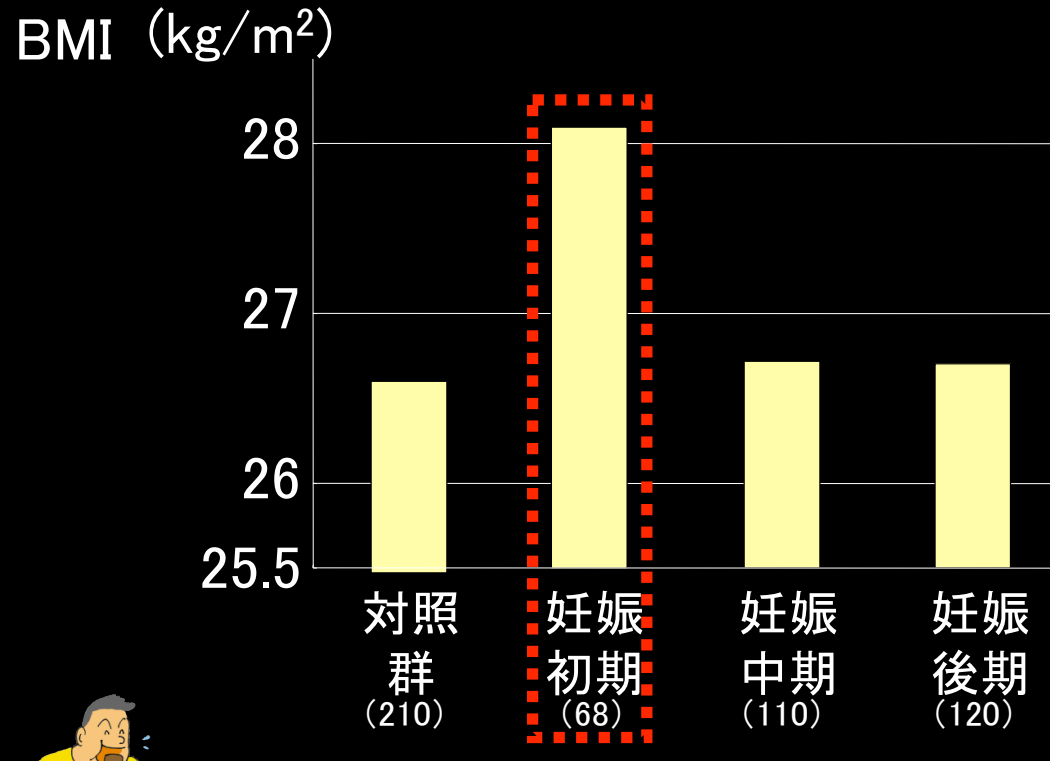
母体が飢餓に遭遇した時期



Painter RC, Am J Clin Nutr 2006

妊娠中の飢餓と出生児の成人後の肥満

第2次大戦末期オランダの飢饉(Dutch Famine)を経験した508人の50歳での検討



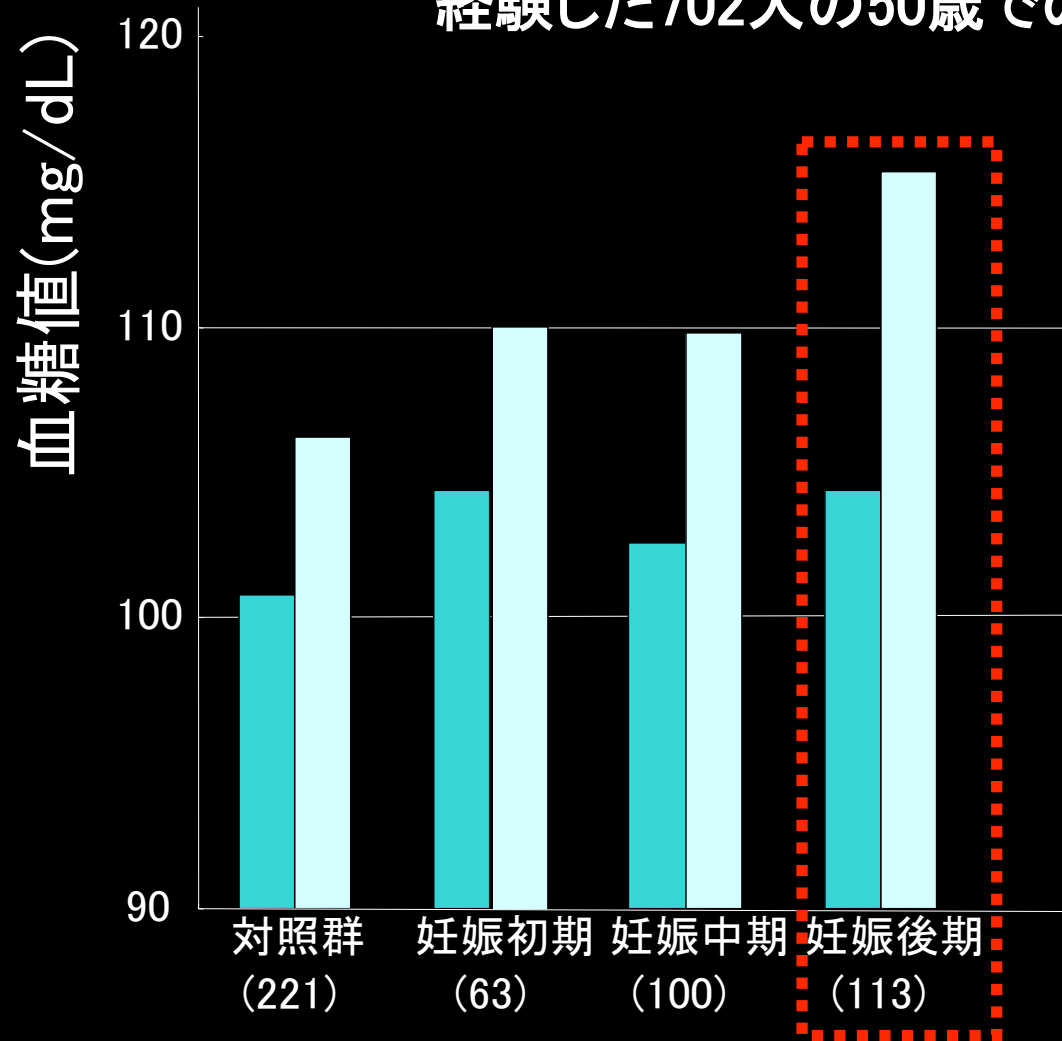
母体が飢餓に遭遇した時期



Ravelli, Am J Clin Nutr 1999

妊娠中の飢餓と出生児の成人後の耐糖能障害

第2次大戦末期オランダの飢饉(Dutch Famine)を
経験した702人の50歳での検討



ブドウ糖負荷試験

■ 負荷前値
■ 120分値

de Rooij, Diabetologica 2006

出産の 背景因子

胎児因子

- ・遺伝背景
- ・胎児異常

環境因子

- ・早産、多胎
- ・妊娠前のやせ
- ・妊娠中の低栄養
- ・母体ストレス
- ・母体疾患

治療因子

- ・薬剤投与

Dutch famine
極度の低栄養

妊娠初期

妊娠後期

糖尿病

エンドポイント

心血管障害

動物実験に近いエビデンス

通常妊婦の栄養管理の参考にはふさわしくない



背景因子

胎児因子

- ・遺伝背景
- ・胎児異常

環境因子

- ・早産、多胎
- ・妊娠中の低栄養
- ・妊娠前のやせ
- ・母体喫煙
- ・母体疾患

治療因子

- ・薬剤投与

パラメータ

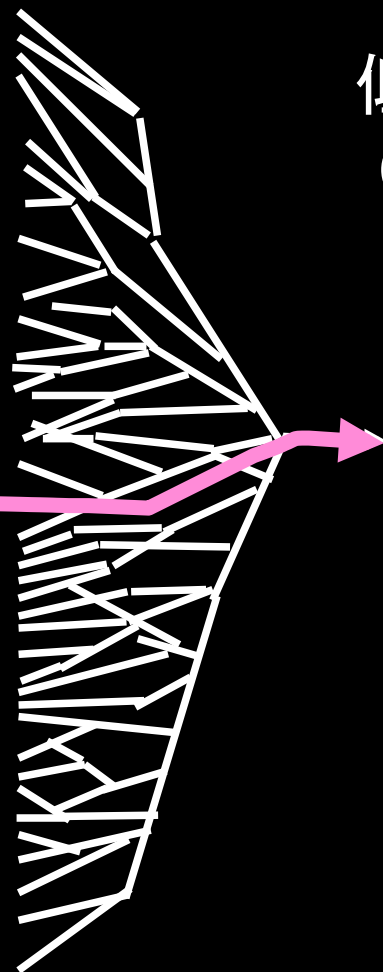
低出生体重児
(2,500g以下)



Barker仮説

エンドポイント

心血管障害



病態理論の提唱

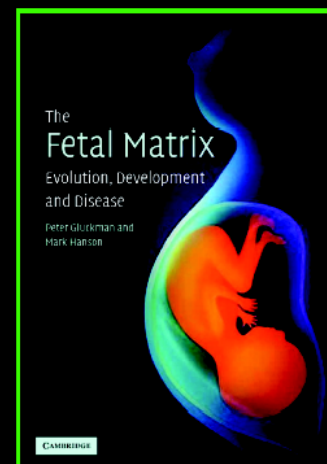
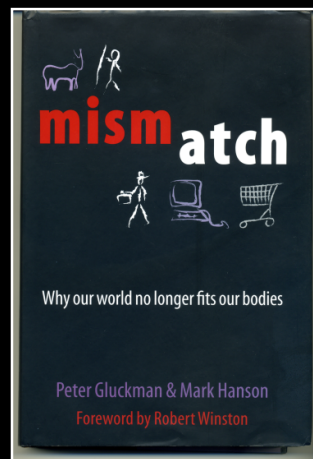
疫学に基づいた仮説の提唱



*Peter Gluckman
Auckland University
Director Liggins Institute*



*Mark Hanson
Southampton University
Director DOHaD Division*



適応不全仮説

—Mismatch Hypothesis— メタボリックシンドローム

低出生体重児の原因

- ・早産、多胎
- ・母体低栄養
- ・母体ストレス
- ・母体疾患
- ・胎児異常
- ・その他

母体環境が
胎児発達に
影響

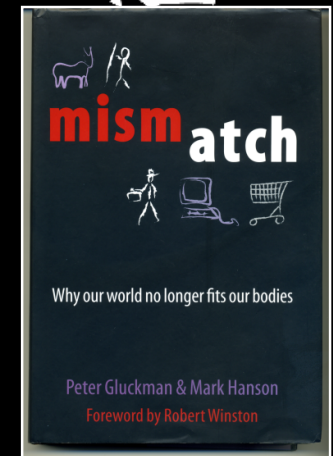


現代社会において
想定外の出生
後環境に適応不
全をきたす



Predictive Adaptive Responses (PARs) 仮説

母体環境は胎児発達に影響し、
予想される出生後環境に適応
すべく児の表現形 (phenotype)
を変化させる。



P Gluckman & M Hanson

適応不全のメカニズム(仮説)

- ・ 儉約表現型仮説

Hales CV & Barker DJP Diabetologia 35:595, 1992

Thrifty Phenotype Hypothesis

- ・ 母体低栄養 → 省エネルギー体質

- ・ 視床下部・下垂体・副腎系仮説

Hypothalamic Pituitary Adrenal (HPA) axis仮説

- ・ 母体ストレス → 児のストレス過敏反応

適応不全のメカニズム(仮説)

- ・ 儉約表現型仮説

Hales CV & Barker DJP Diabetologia 35:595, 1992

Thrifty Phenotype Hypothesis

- ・ 母体低栄養 → 省エネルギー体質

- ・ 視床下部・下垂体・副腎系仮説

Hypothalamic Pituitary Adrenal (HPA) axis仮説

- ・ 母体ストレス → 児のストレス過敏反応

儉約表現型仮説 Thrifty Phenotype Hypothesis

母体の低栄養

母体・胎児異常

胎児の低栄養

メタボリックシンドローム



低出生体重児
(低エネルギー環境への適応)



省エネルギー体質の獲得

胎生期から予想された饑餓
摂取カロリーの不足

飽食の時代
カロリーの過剰摂取

適者生存

肥満・2型糖尿病のハイリスク

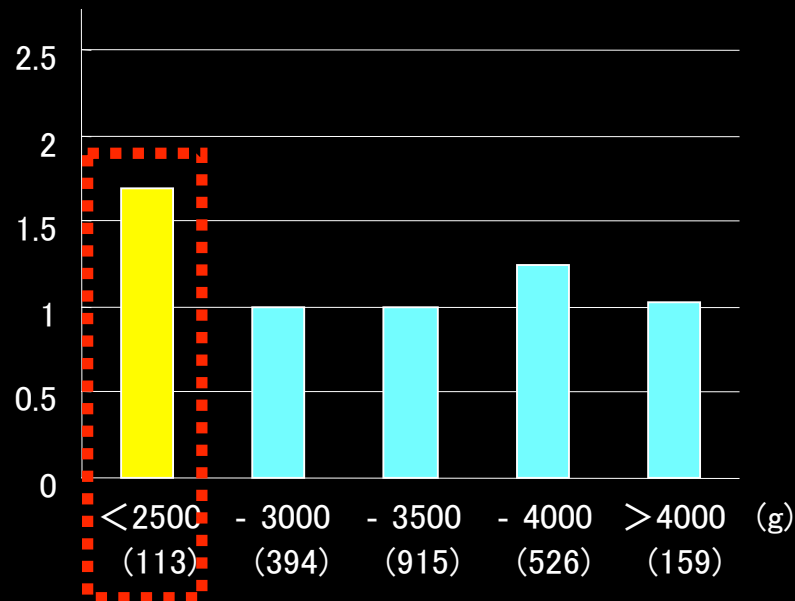
出生時体重と成長後の肥満発症率の関連

(64歳から73歳での検討)

肥満発症率

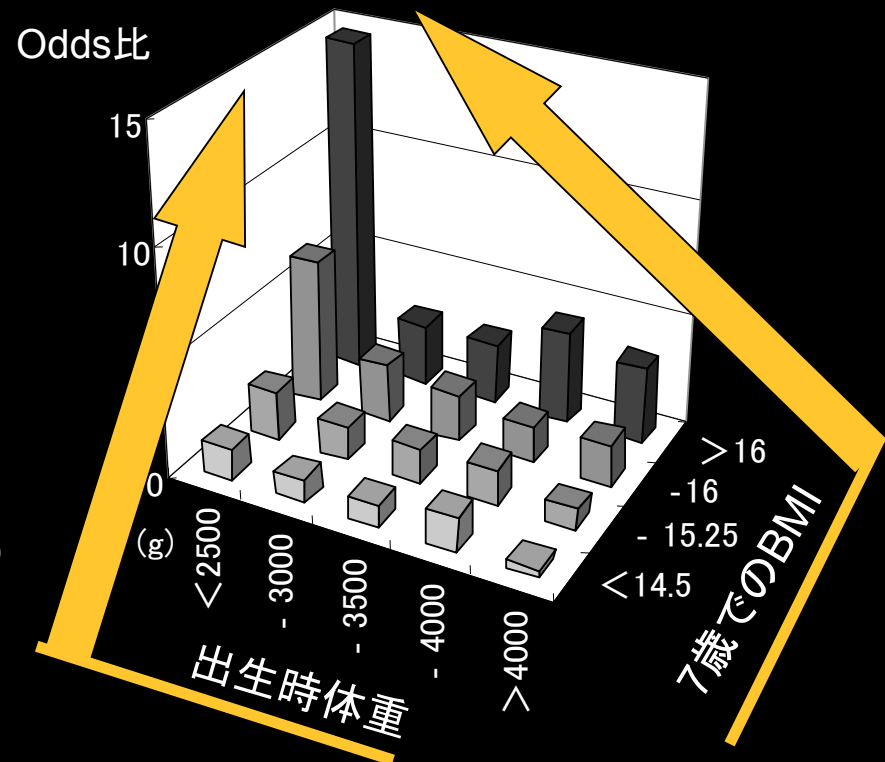
Odds比

<女性>



低出生時体重児

出生時体重(症例数)

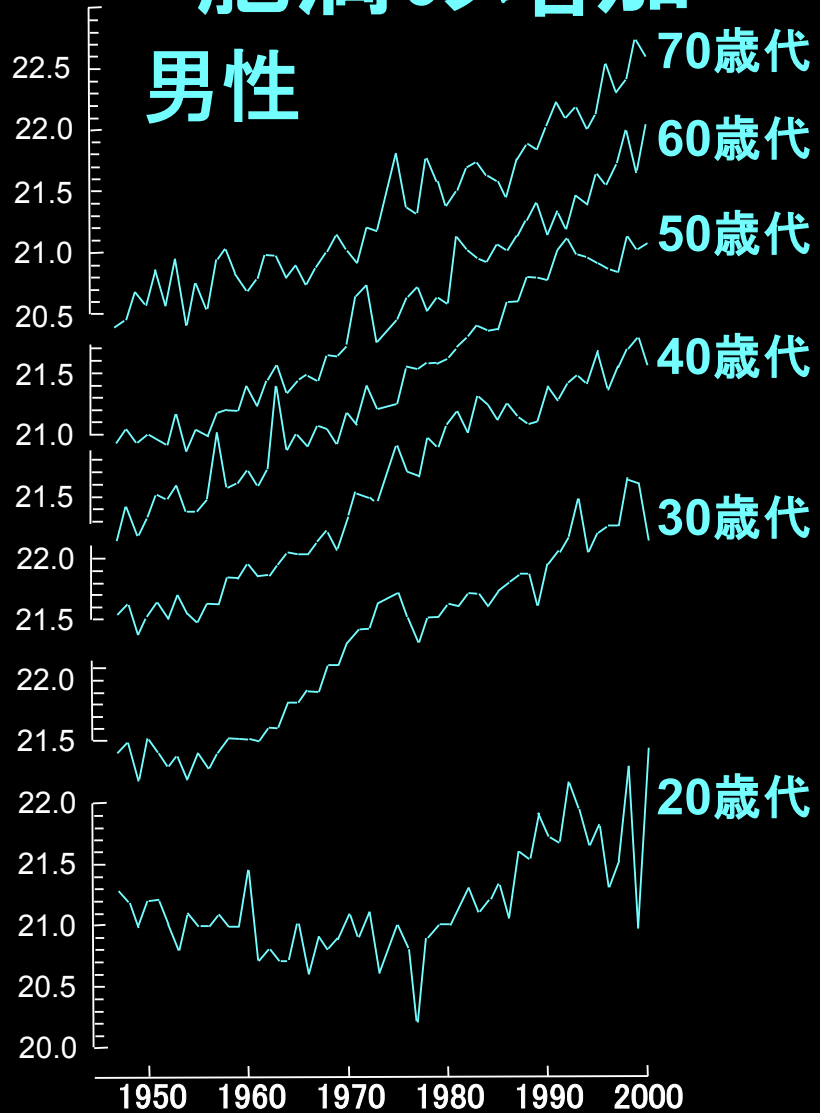


我が国における肥満の増加との関わりは？

日本人のBMIの年次変化

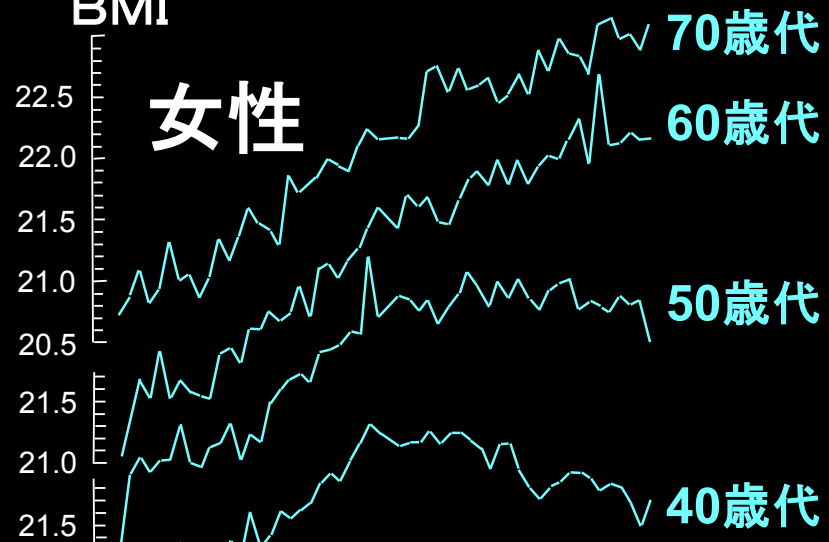
BMI 肥満の増加

男性

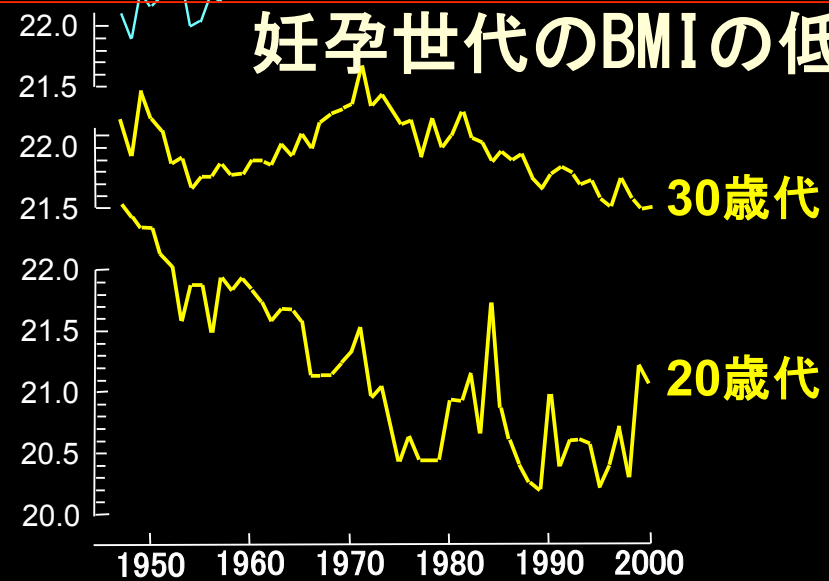


BMI

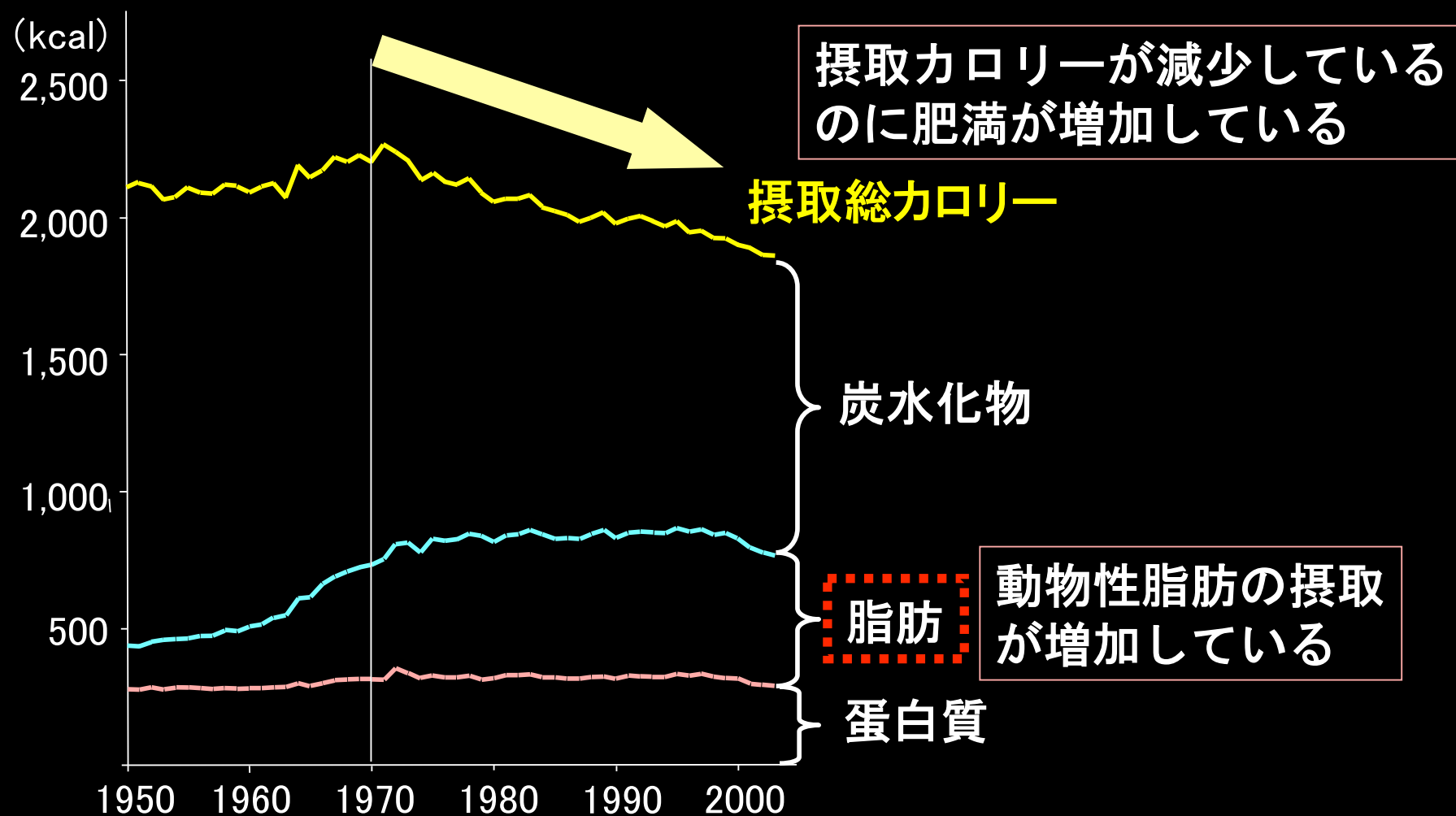
女性



妊孕世代のBMIの低下

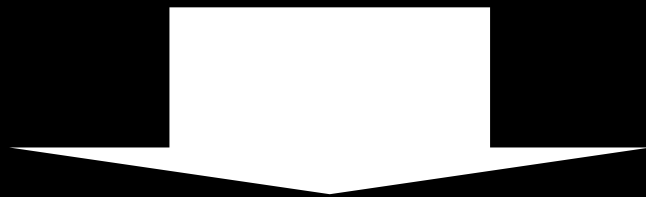


日本人1人あたりの摂取栄養素別エネルギーの年次推移



摂取エネルギーが減少しているのに肥満は何故増えるか

- 運動不足——特に非都市部における車社会の浸透
- 動物性脂肪摂取の増加——食生活による代謝の変化？
- 低出生体重児の増加



儉約表現型の増加？

未だ証明されていない

儉約表現型仮説 (Thrifty Phenotype) —動物実験によるメカニズムの提案

膵臓インスリン分泌低下仮説

Hales CV & Barker DJP *Diabetologia*

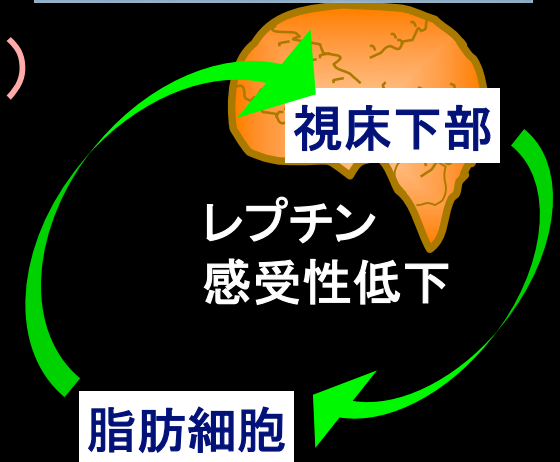
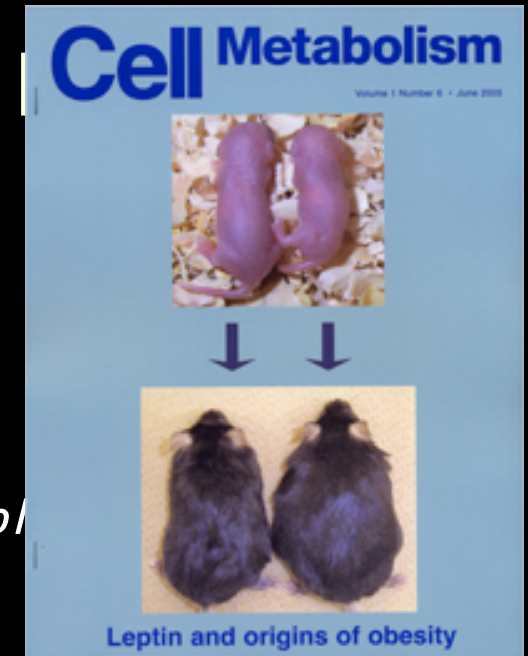
#肥満のリスクを充分説明できない

視床下部レプチン低感受性獲得仮説 (マウス)

Yura S et al. *Cell Metab* 1:371, 2005

新生仔期
シグナル

ヒトの儉約表現型は証明されていない



肥満発症のリスク因子

適応不全のメカニズム(仮説)

- ・**儉約表現型仮説**

Hales CV & Barker DJP Diabetologia 35:595, 1992

Thrifty Phenotype Hypothesis

- ・母体低栄養 → 省エネルギー体質

- ・**視床下部・下垂体・副腎系仮説**

Hypothalamic Pituitary Adrenal (HPA) axis 仮説

- ・母体ストレス → 児のストレス過敏反応

視床下部・下垂体・副腎系仮説 (HPA axis仮説)

母体ストレス環境 (血中コルチゾル値上昇)

母体コルチゾル

胎児

曝露

胎盤で不活性化

胎児に影響



エジンバラ大学

Jonathan R Seckl 教授

視床下部・下垂体・副腎系仮説 (HPA axis仮説)

母体ストレス環境 (血中コルチゾル値上昇)



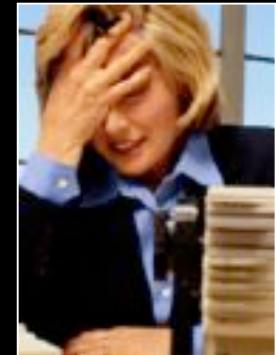
胎児の高コルチゾル被曝



ストレス反応性が亢進
(HPA axis 反応性の亢進)



胎生期から予想された
天敵などが多い環境



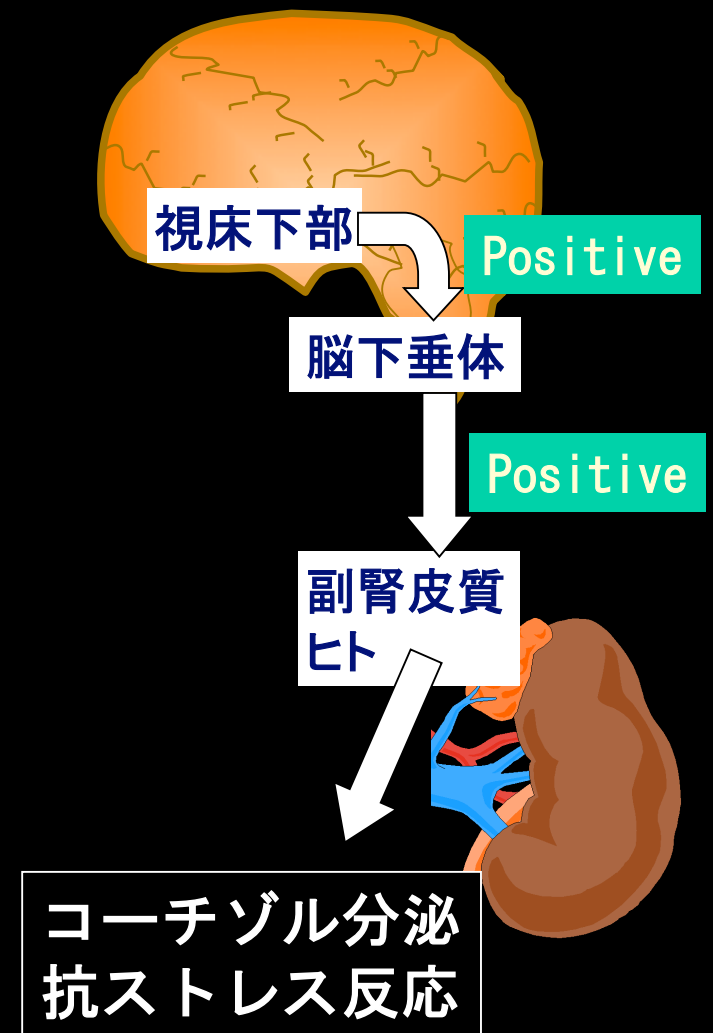
現代社会の種々
のストレス

適者生存

ストレス過敏反応

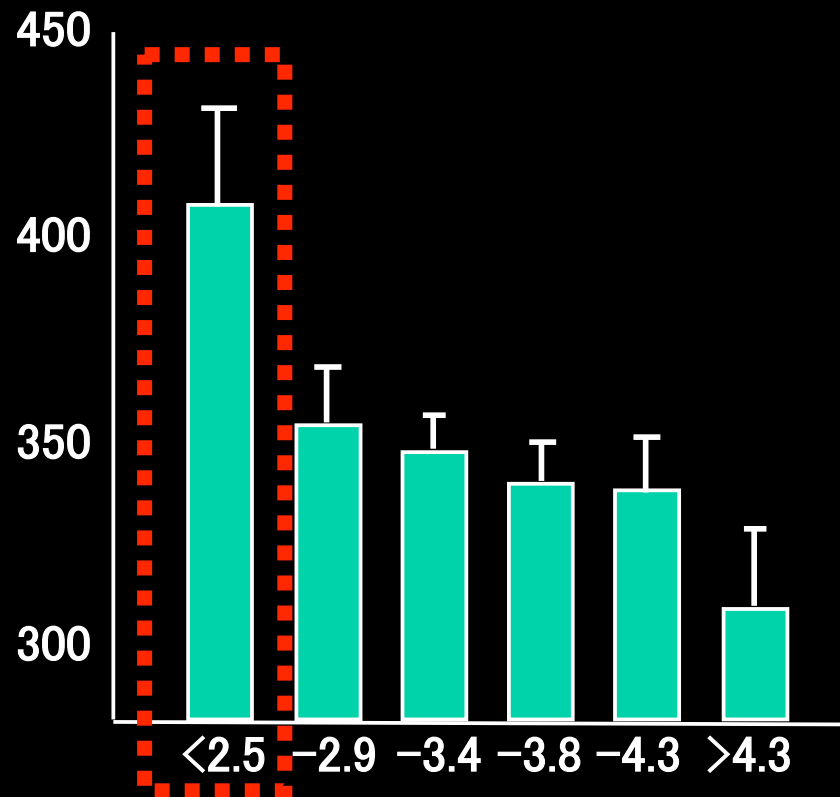
メタボリック症候群のリスク？

視床下部・下垂体・副腎系仮説 (HPA axis仮説)

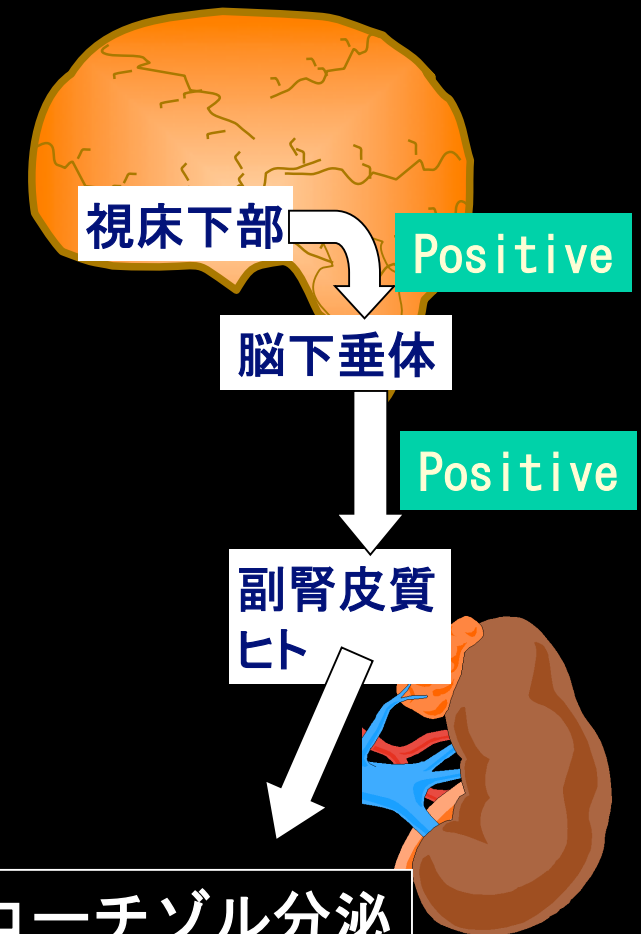


視床下部・下垂体・副腎系仮説 (HPA axis仮説)

空腹時血漿コルチゾル
濃度 (nmol/l)



低出生時体重児 出生体重 (kg)



コルチゾル分泌
抗ストレス反応

視床下部・下垂体・副腎系仮説(HPA axis仮説)のドグマ

母体ストレス（血中コルチゾル値上昇）



胎児の高コルチゾル被曝



海馬グルココルチコイド受容体の発現低下



Negative feedback抑制



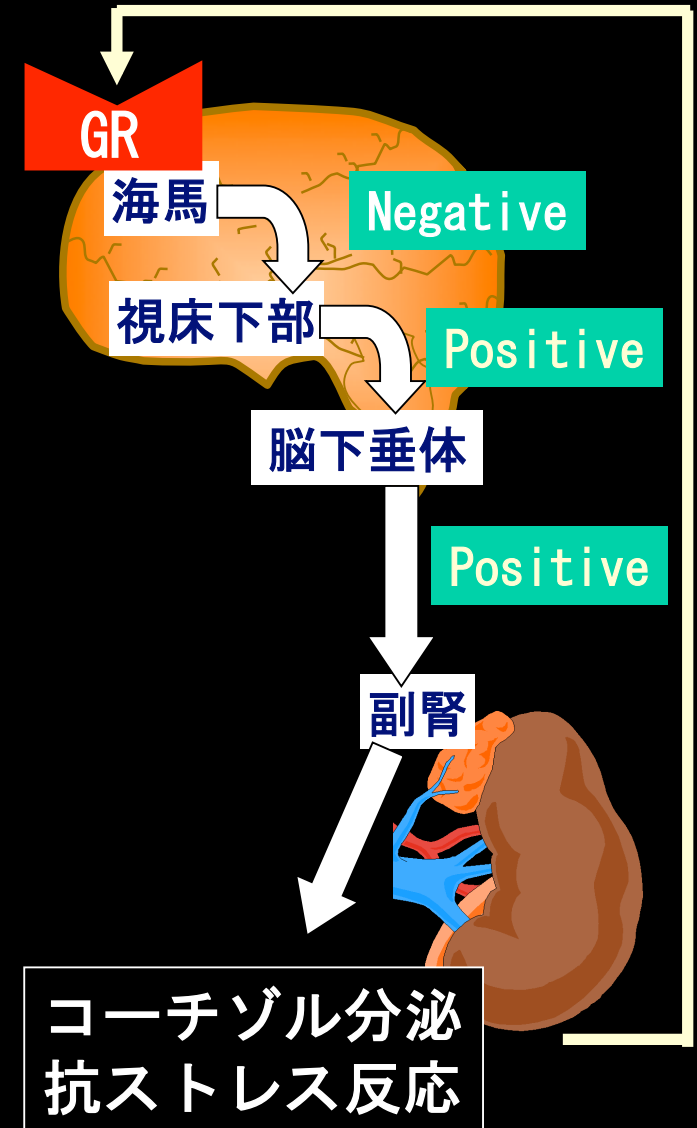
HPA axis反応性亢進



恒久的なストレス反応性の亢進

メタボリックシンドロームのリスク因子

Masuzaki H et al. Science 294:2166, 2001



胎生期低栄養による視床下部の変化の影響

Hypothalamic-Adipose
(HA) Axis

Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
(HPA) Axis



脂肪細胞

・肥満のリスク因子

視床下部

脳下垂体

発達期における
視床下部の可塑性

副腎

・ストレス過敏反応
・メタリックシンドロームのリスク因子

低出生体重児の長期予後に影響する因子

浜松城の桜



メカニズムの仮説が十分に
確立していない疫学研究

低出生体重児の長期予後に影響する因子

I 臓器障害（短期予後からの延長線上）

- ・ CP, MR, 未熟児網膜症, その他

臨床
レベル

II 適応不全（疫学研究から仮説を提唱）

- ・ 胎内環境
低栄養、高ストレス
-
- ・ 現代の出生後環境に
適応不全をきたす
- ・ Barker 仮説など

仮説

III 疫学研究のみ報告され機序は不明

- ・ 精神疾患, その他

未検証

低出生体重児と精神疾患の関わり

I 統合失調症

II 注意欠陥/多動性障害(ADHD)
Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD)

III 自閉症

IV その他

低出生体重児と精神疾患の関わり

I 統合失調症

II 注意欠陥/多動性障害(ADHD) Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD)

III 自閉症

IV その他

統合失調症の神経発達仮説

–Neurodevelopmental Hypothesis–

Levis SW and Murray RM.

“Obstetrical Complications, Neurodevelopmental Deviance, and
Risk of Schizophrenia.”
J Psychiatr Res 21:413, 1987

周産期の合併症が出生後の神経発達に影響を及ぼし、統合失調症発症のリスク因子



ロンドン精神医学研究所 所長
Robin M Murray教授

疫学による統合失調症発症の周産期リスク因子

Clarke MC et al., Schizophrenia Bulletin 32:3, 2006

1. 妊娠中の感染症

- ・インフルエンザ
- ・他のウイルス感染症など

2. 妊娠中の治療

- ・鎮痛加療
- ・降圧剤、利尿剤など

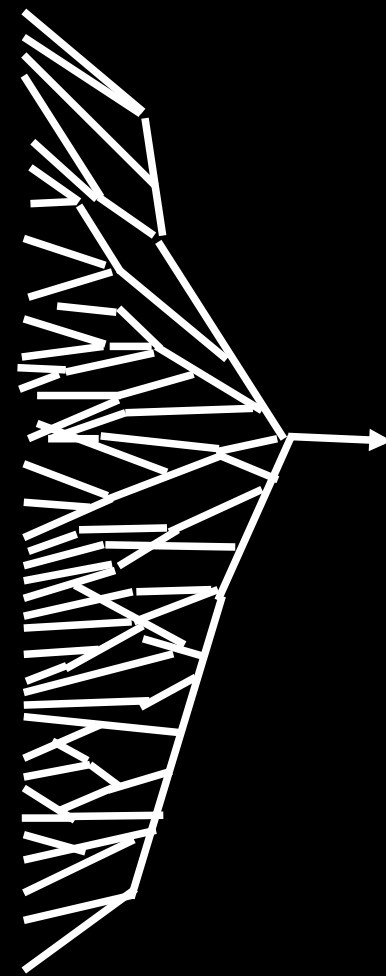
3. 妊婦の栄養摂取障害

- ・ Dutch famineの追跡調査など

4. 妊婦のストレス

- ・災害、戦争、配偶者の死

5. Rh 不適合妊娠



パラメータ

低出生体重児
(2,500g以下)



低出生体重児の統合失調症発症発症リスク

Nilsson E et al., Twin Research and Human Genetics 8;602, 2005

出生体重	罹患者	総数	Odds比
≪1,999	13	1,122	1.67
2,000～ 2,299	20	1,710	1.79
≫2,300	55	8,518	1

低出生体重児と精神神経疾患の関わり

I 統合失調症

II 注意欠陥/多動性障害(ADHD)
Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD)

III 自閉症

IV その他

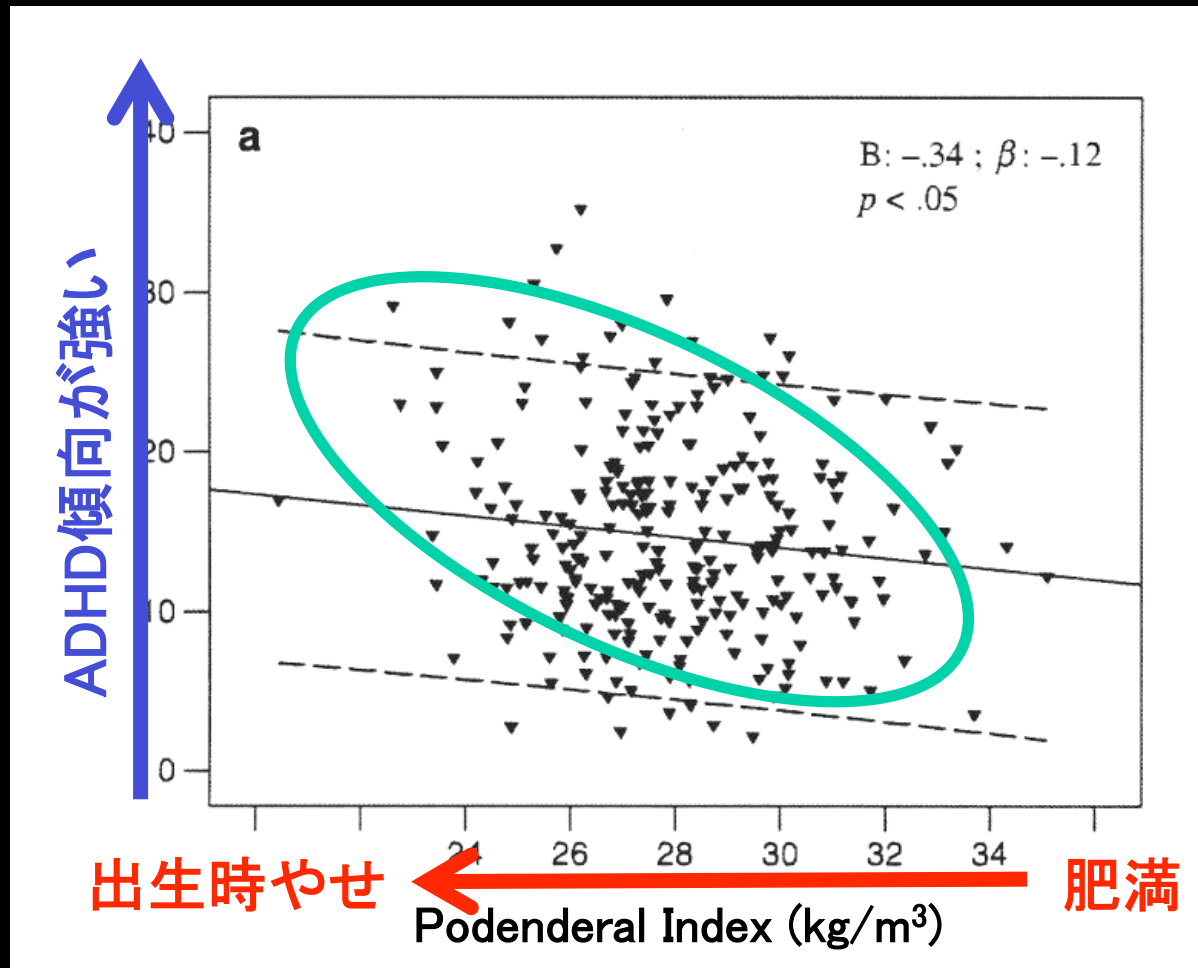
低出生体重児のADHDリスク

Stein REK et al., Pediatrics 118:217, 2006

出生体重	罹患者%	総数	Odds比
≪1,499	11.82 %	115	2.761
2,499～ 1,500	9.38 %	467	1.389
≫2,500	5.37 %	7,235	1

生体時のPonderal Indexと4歳のADHDスコア

Lahti J et al., J Child Psychol Psychiatry 47:1167, 2006



低出生体重児と精神神経疾患の関わり

I 統合失調症

II 注意欠陥/多動性障害(ADHD)

Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD)

III 自閉症

IV その他

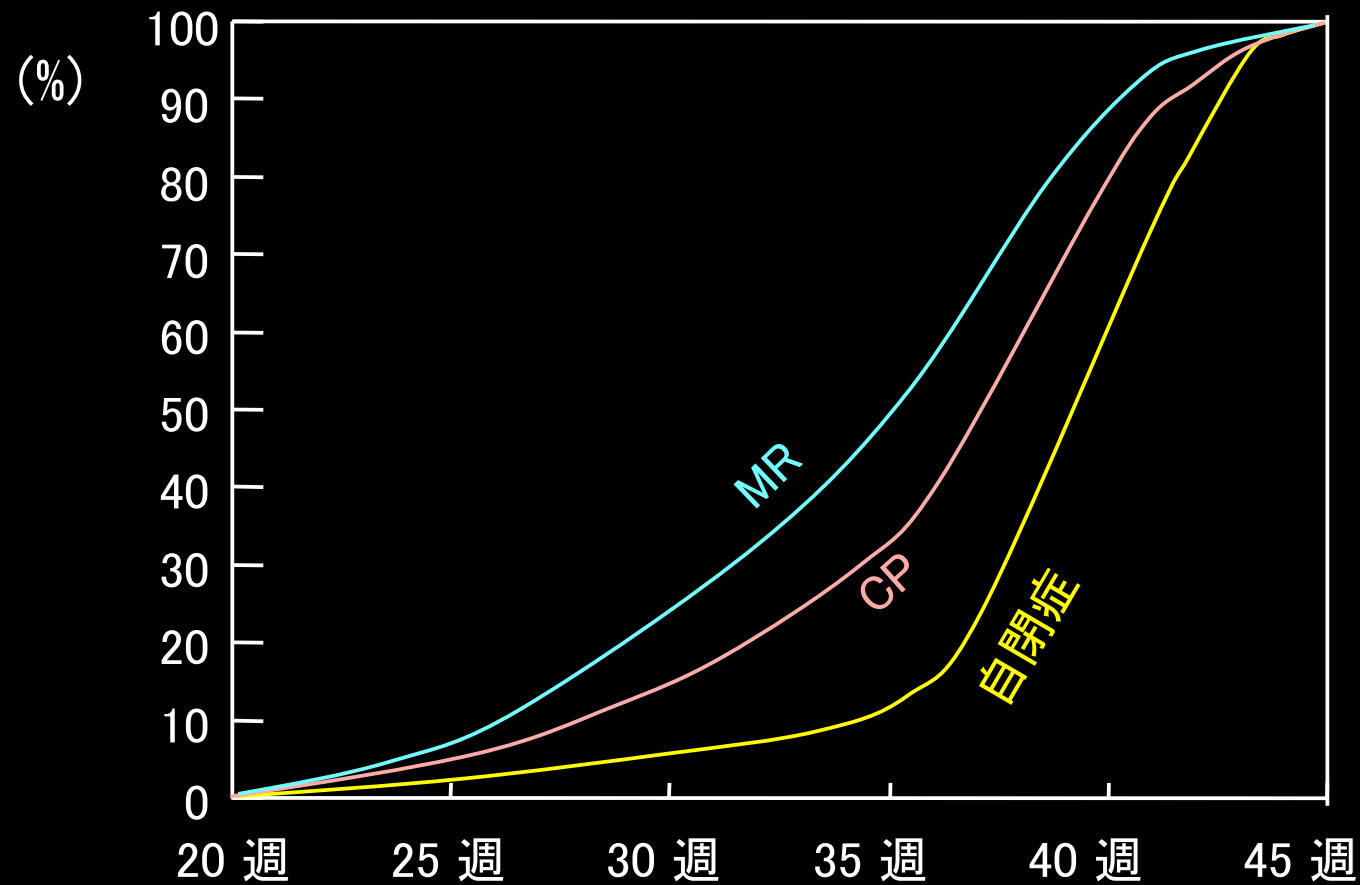
低出生体重児と自閉症のリスク

Maimburg RD et al., Acta Psychiatr Scand 114:257, 2006

出生体重	罹患数	総数	Odds比
≪2,500	46	203	3.0
2,499～ 4,499	398	4,274	1.0
≫4,500	21	175	1.3

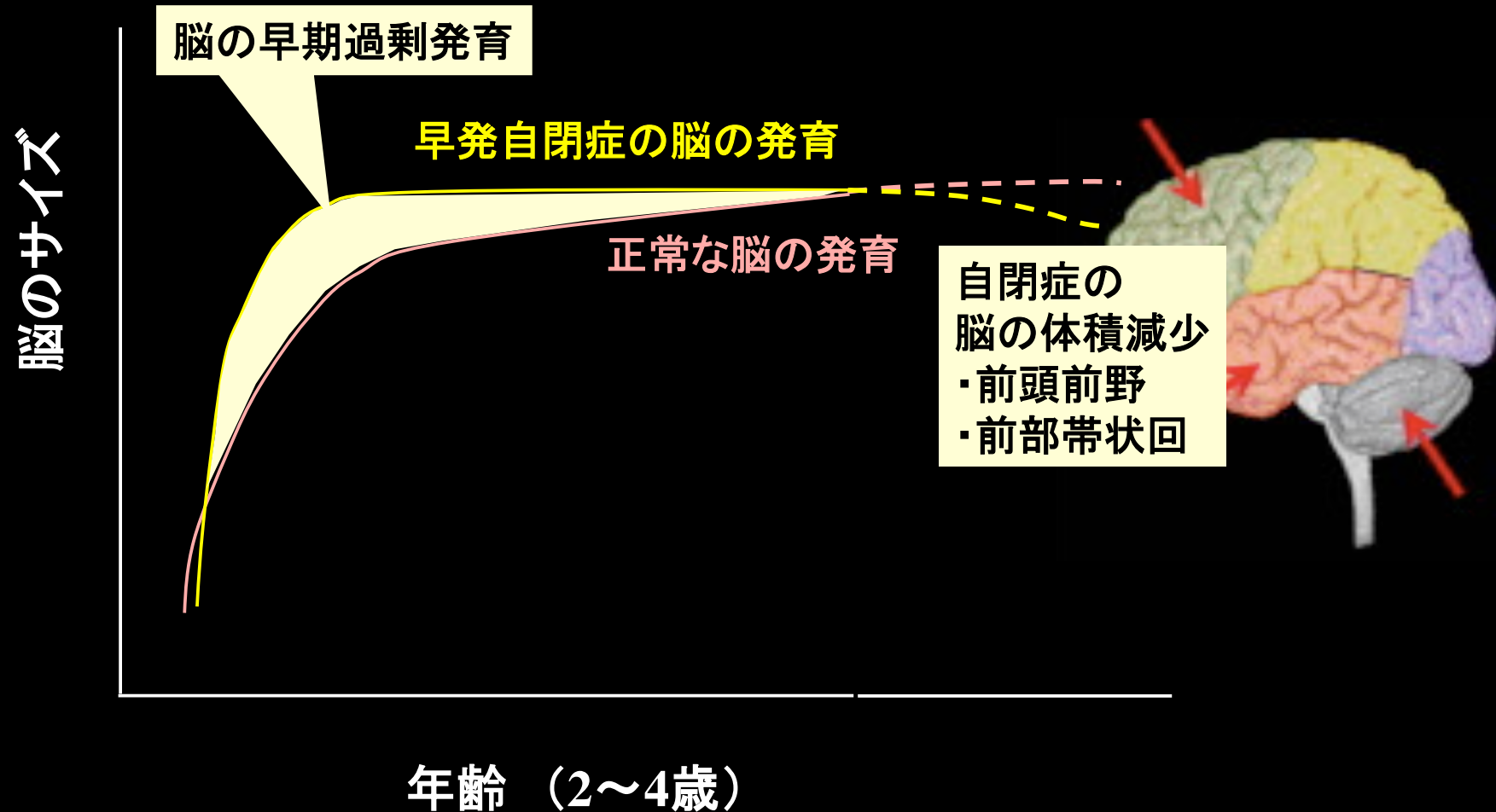
分娩週数別自閉症の積算発症曲線 CP, MRとの比較

Schendel D et al., Pediatrics 121:1155, 2008



早発自閉症における脳の早期過剰発育

Courchesene E et al., Newron 56:339, 2007



メカニズム解明の試み

I 統合失調症

II 注意欠陥/多動性障害(ADHD)
Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD)

III 自閉症

IV その他

胎生期・新生児期における 低酸素・虚血病因仮説

Gwen L Zornberg et al., Am J Psychiartry 157:196, 2000

周産期、新生児合併症を一律にスコアとして集計
(SFD, PIH、過期産、産褥出血、など)

1959-1966年出生

	合併 あり	合併 なし	P値	相対 リスク
総数	174	519		
統合失調症と類 縁疾患発症	10	2	$P < 0.0004$	2.06

背景因子

胎児因子

- ・遺伝背景
- ・胎児異常

環境因子

- ・早産、多胎
- ・妊娠前のやせ
- ・妊娠中の低栄養
- ・母体喫煙
- ・母体疾患

治療因子

- ・薬剤投与

パラメータ

低出生体重児
(2,500g以下)



神経発達
仮説

エンドポイント

精神疾患



メカニズムは解明されていない

疫学から学ぶことをまとめると

疫学研究

背景因子

胎児因子

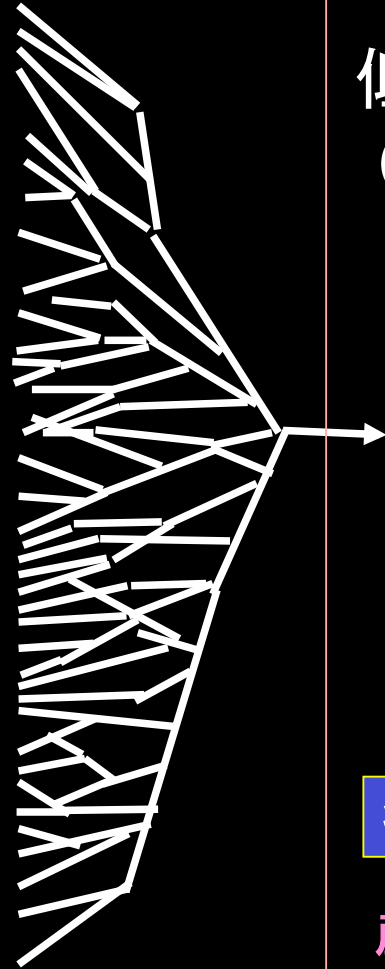
- ・遺伝背景
- ・胎児異常

環境因子

- ・早産、多胎
- ・妊娠中の低栄養
- ・妊娠前のやせ
- ・母体喫煙
- ・母体疾患

治療因子

- ・薬剤投与



パラメータ

低出生体重児
(2,500g未満)

病態理論の提唱

- ・PARs
- ・儉約型表原型
- ・HPA axis

Barker仮説

神経発達
仮説

病態理論は今後の課題

産婦人科・小児科と精神
科の研究連携が必要

エンドポイント

心血管障害



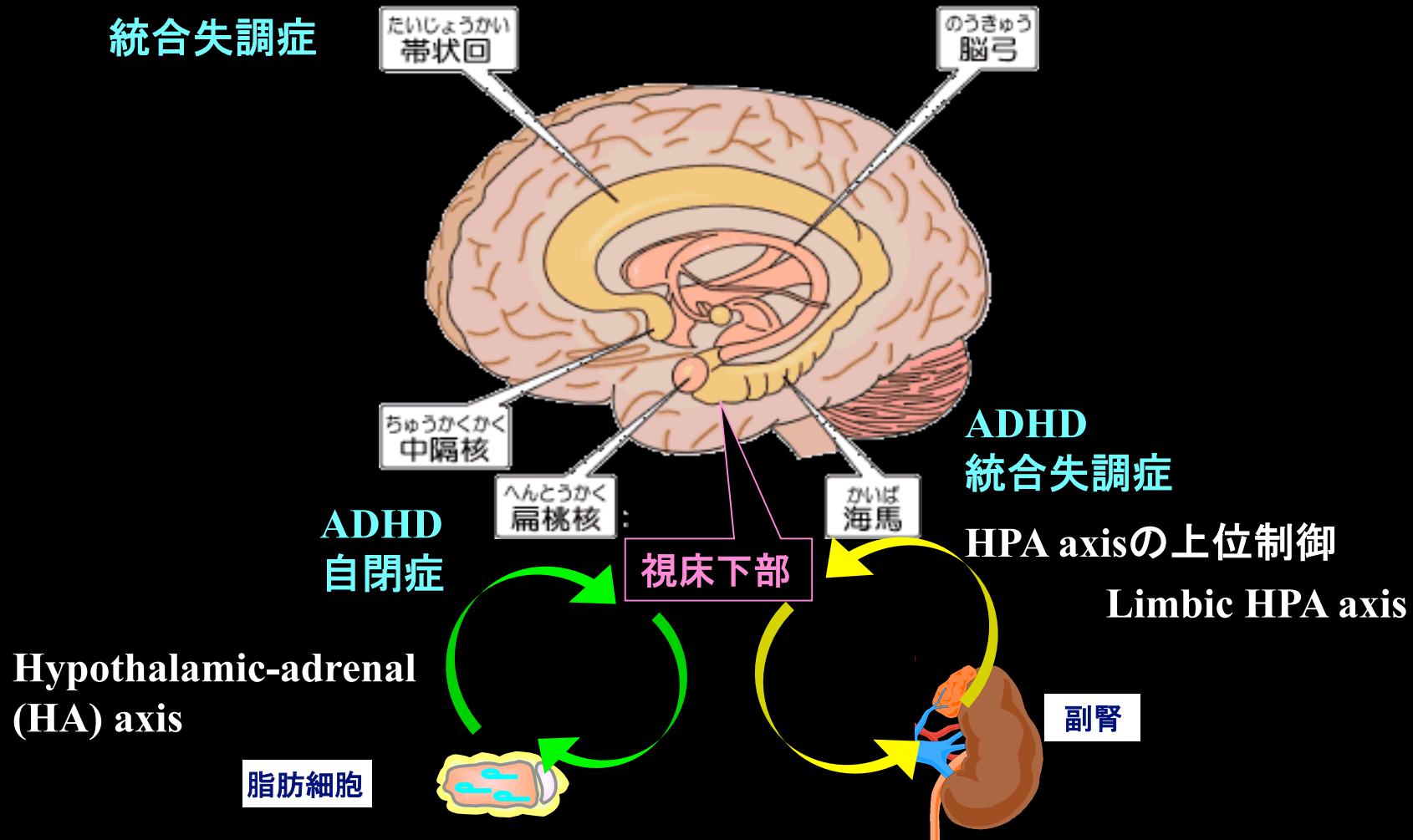
精神疾患



今後の研究への展望

—神経発達仮説とBarker仮説の架け橋を目指して—

大脳辺縁系 (Limbic system)



進化の視点から



人類は幾達期の環境変化の歴史の中で、最終環境変現型では地殻変動体質の急激な環境変化に対変化種の存続を精獲得する適応を、急激な環境変化に適応し、生存を勝ち取ってきたと考えられる。

疫学の視点から過去、現在、そして未来への警鐘

古代

(飢餓や天敵との戦い)

近代

(戦争と貧富の時代)

現代

(飽食の時代)

未来

(高齢化社会)

胎生期における適応

儉約型表現型
HPA axis活性化
中枢神経の変化？

疫学的な調査研究
戦争による局地的
飢餓
貧富の地域格差

(低出生体重児の増加)

適応不全による
メタボリックシンド
ローム発症リスク
の増加
精神疾患発症リ
スクの増加

成人、老年世代
の有病率が増
加することが懸
念される
種々のリスク因
子の増加

概念の変遷

Fetal Programming



Fetal Origins of Adult Diseases (FOAD)



**Developmental Origins of Health and
Diseases (DOHaD)**

P Gluckman & M Hanson



DOHaD

International Society
for Developmental
Origins of Health
and Disease

DOHaD 2011

7th World Congress on
Developmental Origins of Health and Disease

September 18-21, 2011

Portland, Oregon, U.S.A.

Marriott Portland, Downtown Waterfront



Oregon Health & Science University
March of Dimes

CAMBRIDGE

JOURNALS

Online
submission
LIVE

JOURNAL OF
**DEVELOPMENTAL
ORIGINS OF HEALTH
AND DISEASE**



CAMBRIDGE
UNIVERSITY PRESS

低出生体重児の長期予後

疫学から学ぶこと

疫学の限界

今後の課題

浜名湖畔 浜松市フラワーパーク



低出生体重児の疫学研究成果を、今日の周産期・新生児臨床にそのままあてはめて良いのか？

低出生体重というパラメータ

我が国の乳児死亡率の年次推移



(死亡数/1000出生)

76

Baker仮説の乳児死亡率

乳児死亡率(1歳未満)

70
60
50
40
30
20
10
0

1925

1950

1955

1960

1965

1970

1975

1980

1985

1990

1995

2000

2005

西暦

Baker仮説の根拠となった低出生体重児の医療費は現代医療幅に異なる
Baker仮説を現在の医療幅で再現することができるか検証が必要である

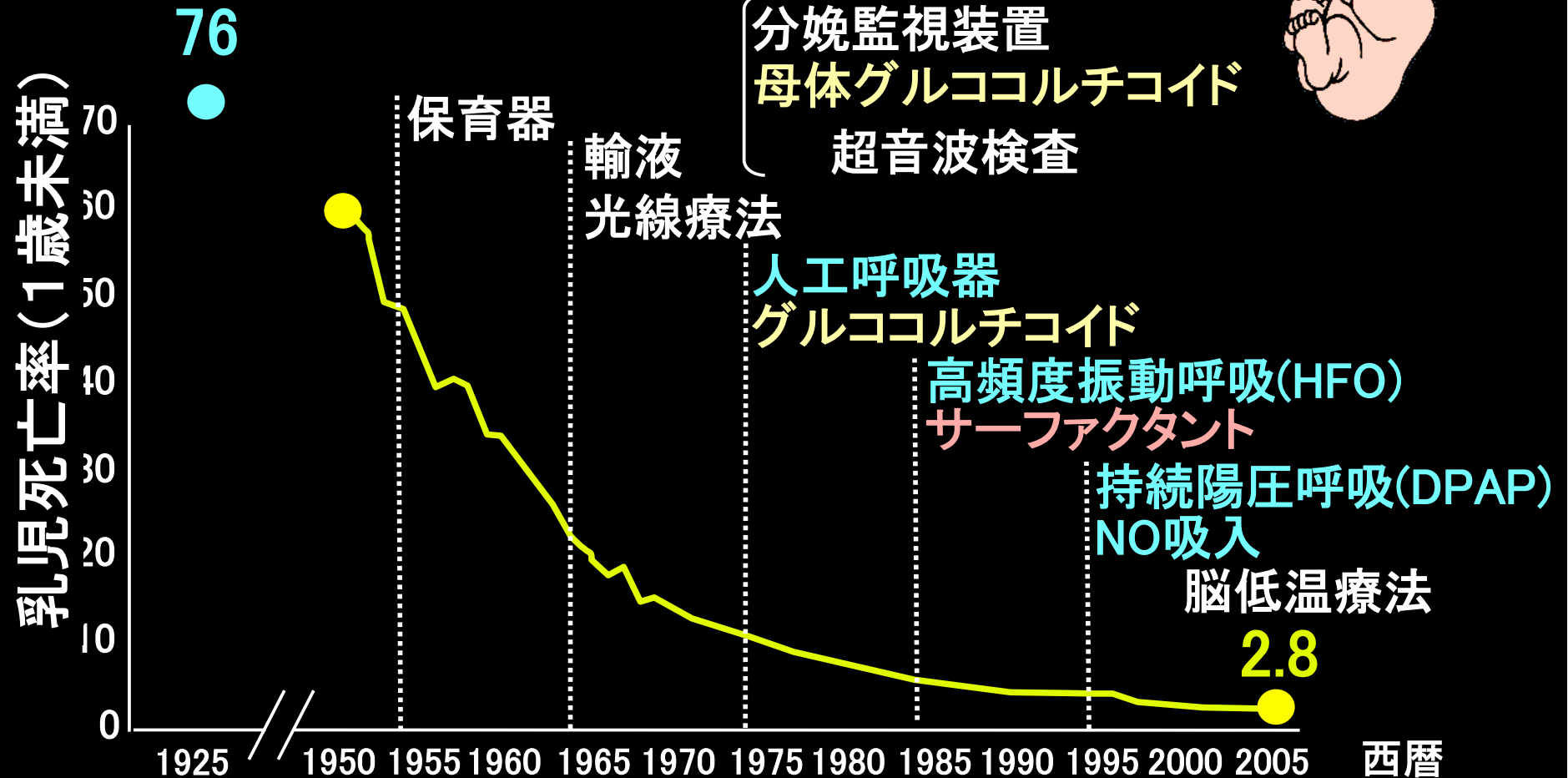
現代の乳児死亡率

2.8

我が国の乳児死亡率の年次推移



(死亡数/1000出生)



世代によって成人期への影響が異なる可能性

低出生体重児における発育の多様性

出生時体重と成長後の肥満発症率の関連

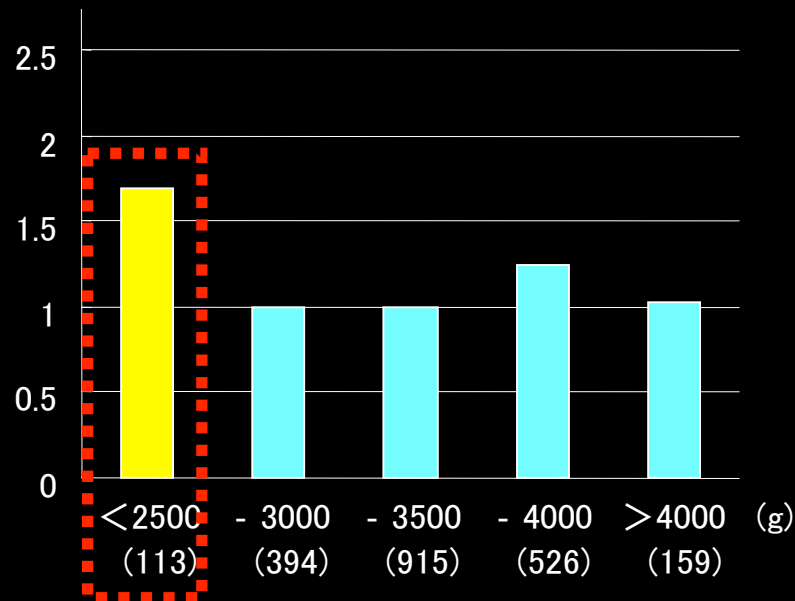
(64歳から73歳での検討)



肥満発症率

Odds比

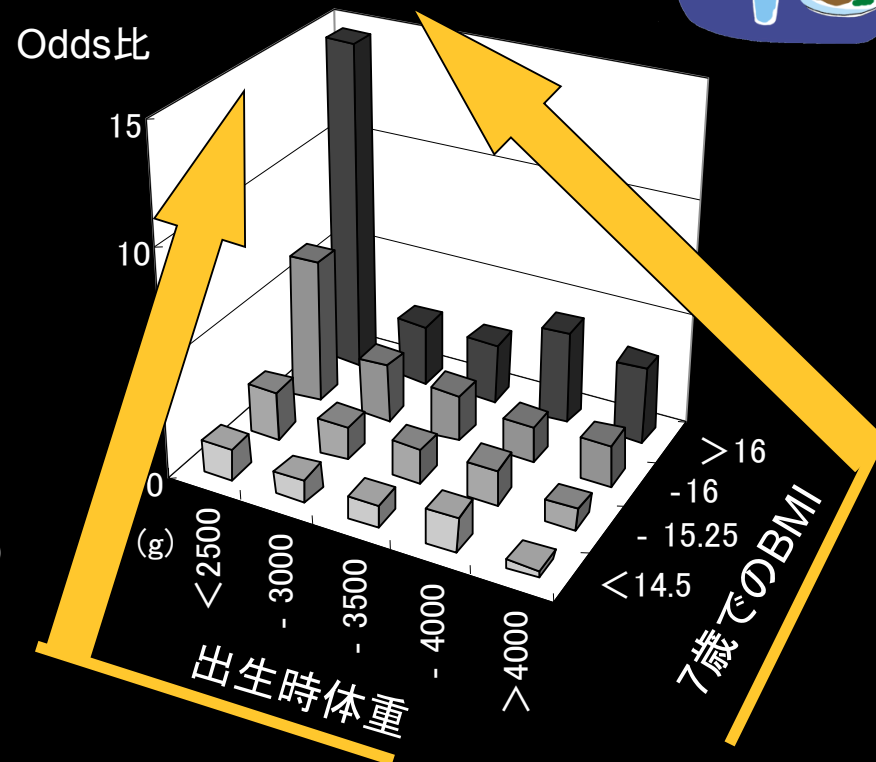
<女性>



低出生時体重児

出生時体重(症例数)

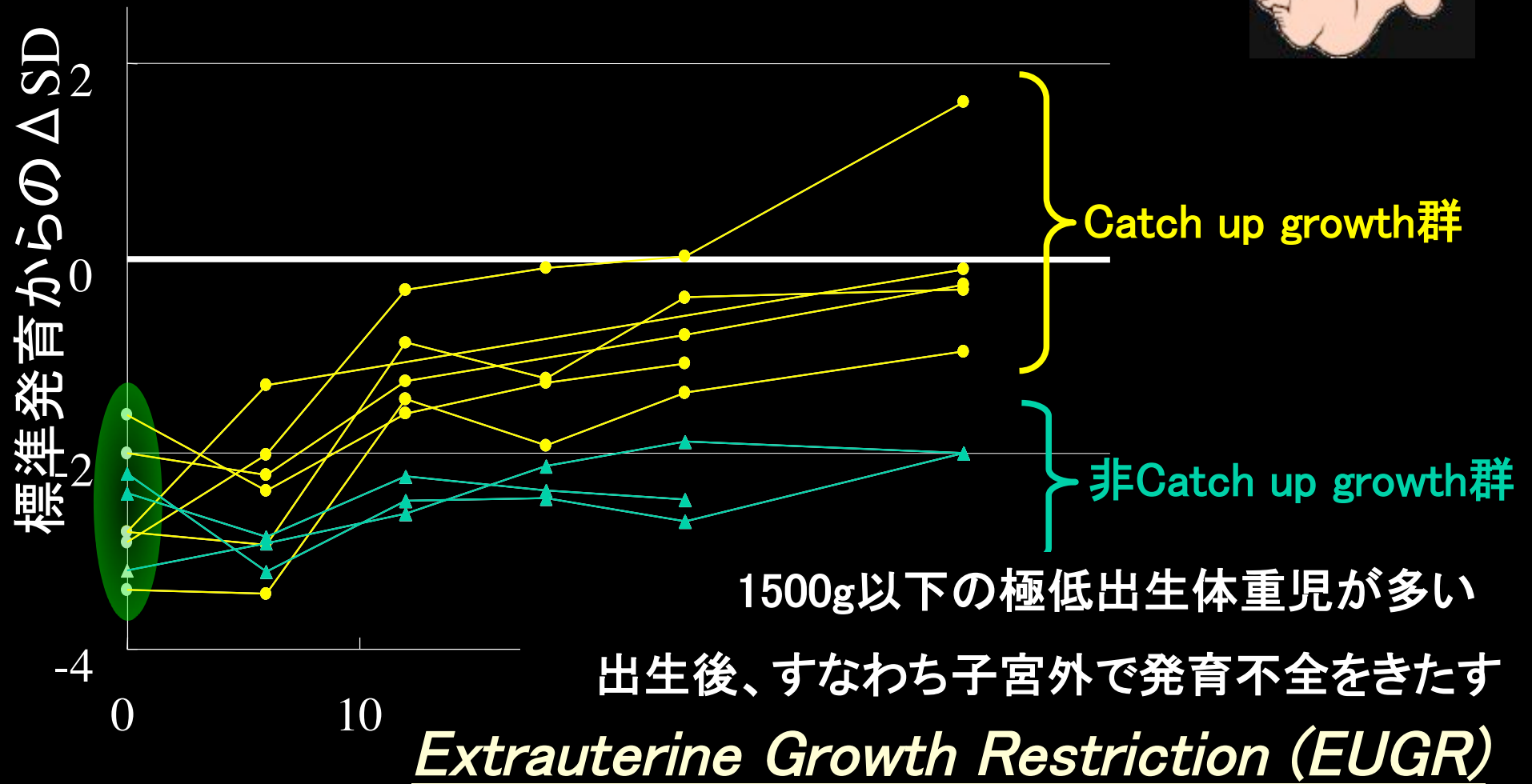
Odds比



Eriksson et al., Int J Obes Relat Metab Disord. ;25:735, 2001

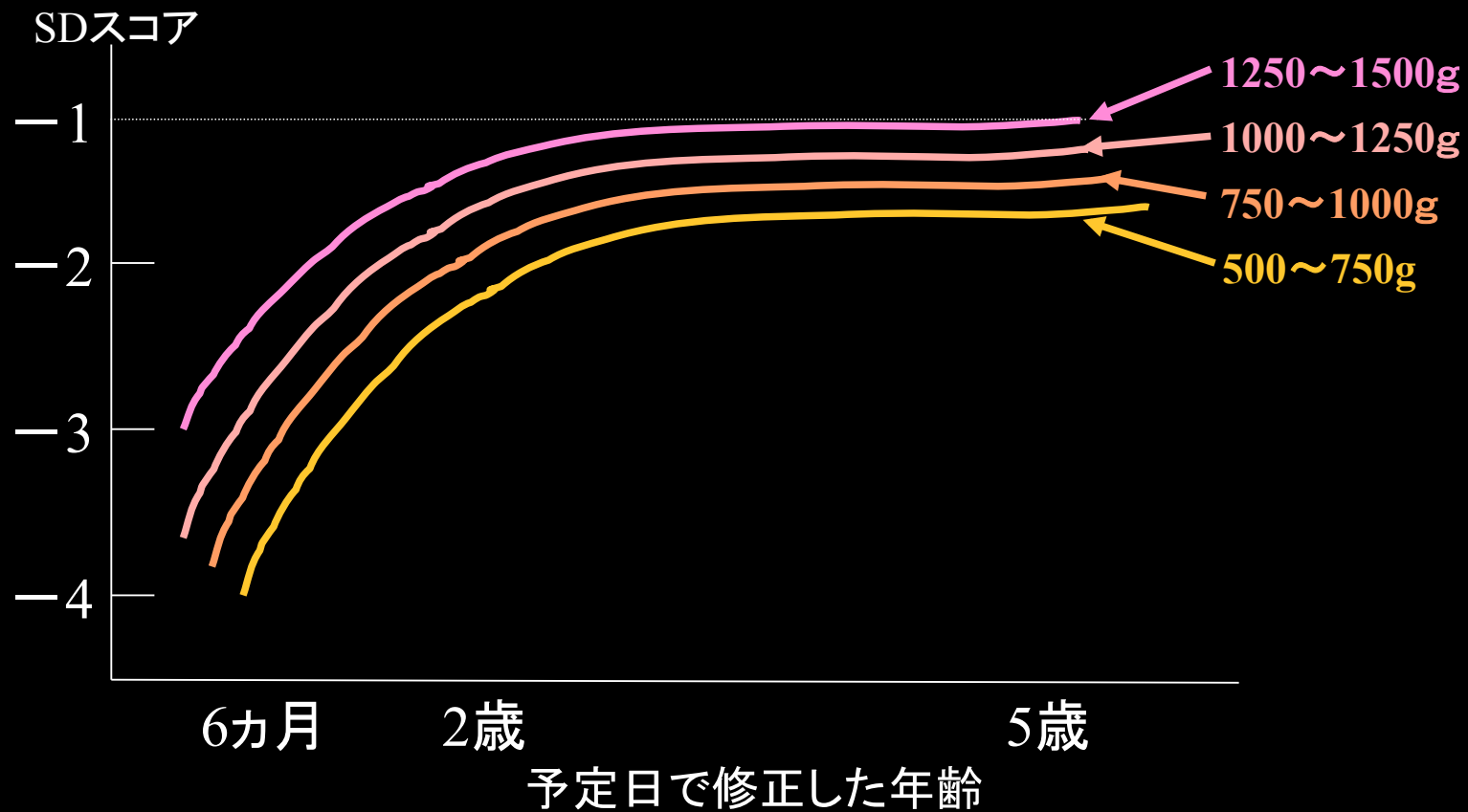
低出生体重児の出生後発育

一標準発育との比較一



Sakurai M, Itabashi K et al, *Pediatr Int* 50:70, 2008

EUGR児は長期発育不全のハイリスクである



Itabashi K et al. Prenat Neonat Med1997;2:135-9.

低出生体重児の成長曲線（概念図）

成長後のメタボリックシンドローム
発症ハイリスク群（疫学）

Catch up growth

正常体重児

低出生体重児

低出生体重児

EUGR児

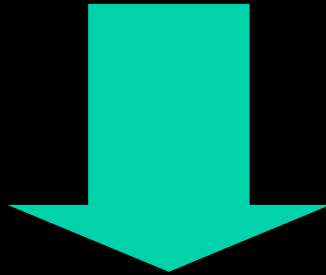
Aggressive Parenteral Nutrition
（積極的経静脈栄養管理）

長期発育不全の
ハイリスク群

低出生体重児は多彩な発育パ
ターンを示し、至適な栄養管理
について見解は異なる。



低出生体重児の長期予後を改善するために
どのような新生児医療を行うべきか統一し
た見解は得られていない。



低出生体重児出産の背景因子を解析してそ
の減少をはかる

— 低出生体重児とオッズ比 —



低出生体重児の出産を減少さえさせれば良いのか？

背景因子が直接エンドポイントに影響する可能性

背景因子

胎児因子

- ・遺伝背景
- ・胎児異常

環境因子

- ・早産、多胎
- ・妊娠中の低栄養
- ・妊娠前のやせ
- ・母体喫煙
- ・母体疾患

治療因子

パラメータ

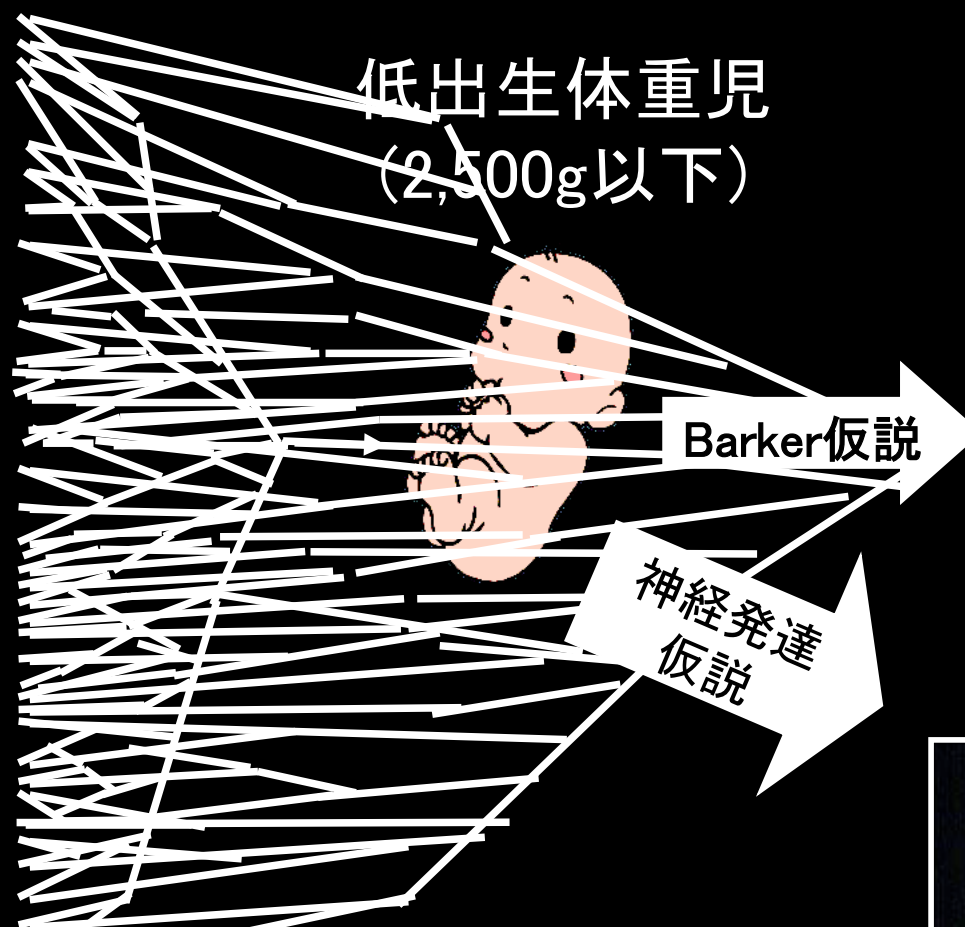
低出生体重児
(2,500g以下)

エンドポイント

心血管障害



精神疾患



背景因子を同定して予防戦略を立案する必要性

低出生体重というパラメータの限界

低出生体重児というパラメータの限界

背景因子

胎児因子

- ・遺伝背景
- ・胎児異常

環境因子

- ・早産、多胎
- ・妊娠前のやせ
- ・妊娠中の低栄養
- ・母体ストレス
- ・母体疾患

治療因子

- ・薬剤投与

パラメータ

低出生体重児
(2,500g以下)

エンドポイント

心血管障害

精神疾患

多彩な因子を背景とする
パラメータに過ぎない。

多様な発育パターンをたどる。

周産期・新生児
医療の変遷の影
響を強く受ける

エンドポイントにおいて半世紀
前の周産期・新生児医療の影
響を評価することになる。

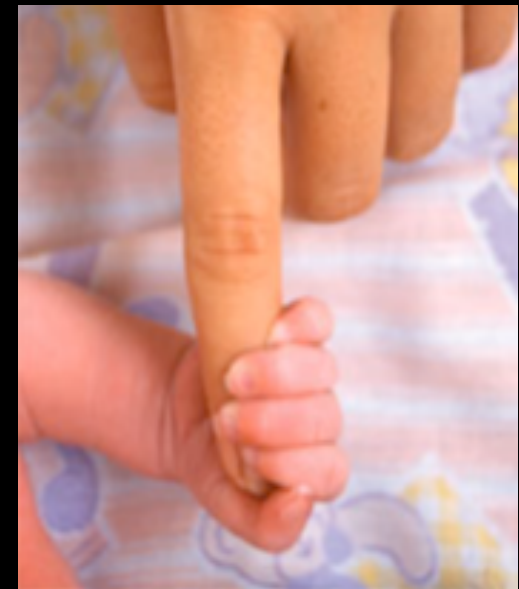
現在の医療に成果をフィードバックすることは容易ではない

低出生体重児の長期予後

疫学から学ぶこと

疫学の限界

今後の課題



今後の課題

背景因子

胎児因子

環境因子

治療因子

パラメータ

低出生体重児
(2,500g以下)

エンドポイント

心血管障害



エンドポイントである成人期の所見から背景因子との因果関係を解析することは極めて困難

妊娠前の背景から成人期までの前向きコホート研究を行う



SPL

Southampton Women's Survey

妊娠前の
背景因子

20-34歳
12,500人

胎児発育
妊婦の変化

3,000妊婦



成人・老年期の評価

成人期の調査
(内科・精神科)

周産期・新生児の調査
(産科・新生児科)

小児期の調査
(小児科)

運動

基準を共有した共同プロジェクト

生活習慣

1. ハイリスク群を特定する新たな臨床パラメータの同定
2. より個別化した予防戦略の立案を目指す
→ターゲットの1つとして妊娠中の栄養管理がある

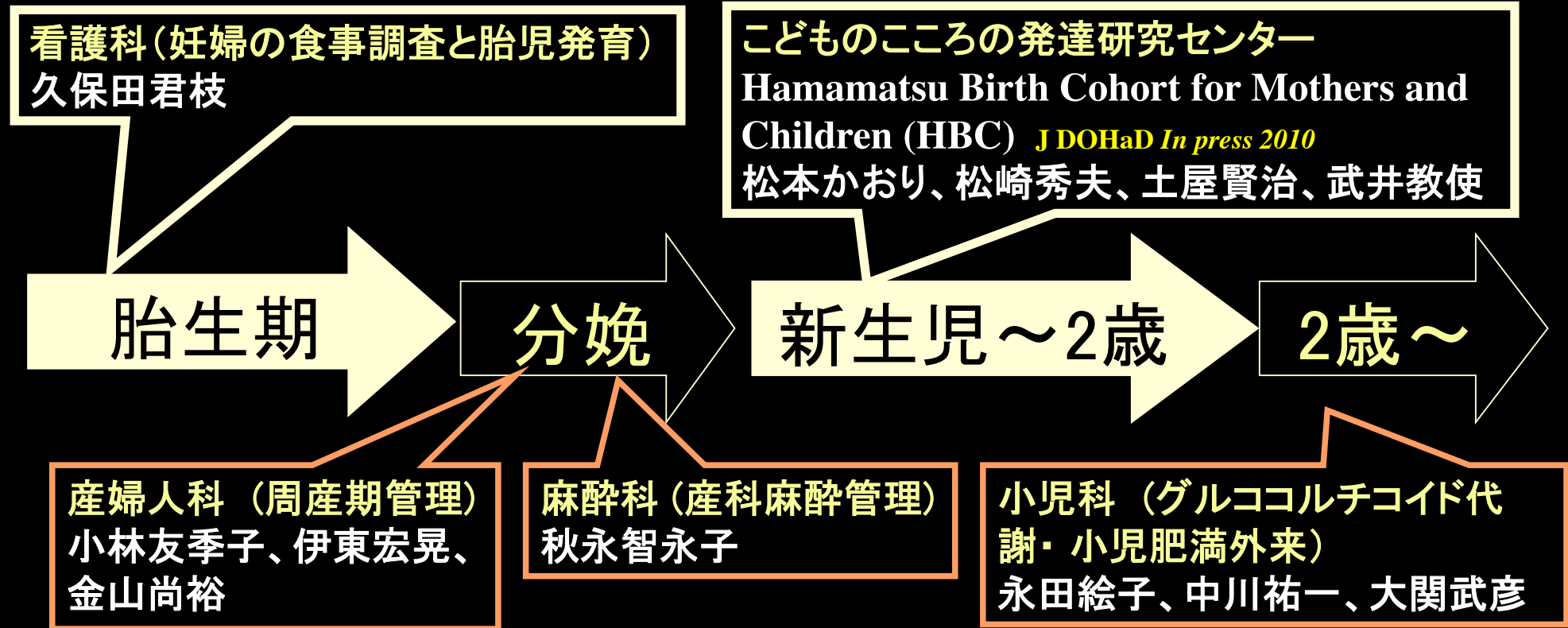
妊娠歴

出生体重

20世紀
前の周産期・新生児医療の影響を評価することになる。

我が国独自の前向きコホート研究が必要である

浜松医科大学におけるコホート連携の試み



連結可能非特定化によるデータの相互利用

結 語

今日の周産期・新生児医療と後方視的疫学研究をもとめた児の長期予後に関する知見との因果関係は必ずしも十分に証明されていない。

我が国独自に前向きコホート研究を行い、科学的根拠に基づいた介入戦略を立案することが期待される。

謝 辞

発表の機会を与えていただきました静岡県立大学薬学部長奥直人教授、
静薬学友会若尾直司会長、座長の労をお執りいただきました山田静雄教
授、共同研究者の皆様に深謝いたします。

浜松医科大学 産婦人科

小林友季子、中村友紀、平井久也、

内田季之、鈴木一有、杉原一廣、金山尚裕

浜松医科大学 浜松DOHaD勉強会

看護科、小児科、麻酔科、

子どもとこころの発達研究センター

京都大学医学部 婦人科学産科学教室
由良茂夫

三重大学 産婦人科教室
佐川典正

京都大学医学部 第二内科
中尾一和

琉球大学医学部 第二内科
益崎裕章

東京医科歯科大学 難治疾患研究所
小川佳宏

国立循環器病センター動脈硬化・代謝内科
宮本恵宏

浜松医科大学 新病棟



浜松市中心街夜景



ご静聴ありがとう
ございました