

3

副甲状腺機能の内科的管理

POINT

- 二次性副甲状腺機能亢進症はカルシウム感知受容体 (CaSR) やビタミンD受容体 (VDR) の発現・機能異常が深く関与している。
- 近年ではリン代謝調節因子である、FGF23 (fibroblast growth factor-23) の関与も注目されている。
- 内科的管理対策はリン吸着薬、活性型ビタミンD製剤、シナカルセトがその中心であり、各種新規治療薬の開発も進んでいる。

はじめに

副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌促進と副甲状腺細胞増殖を主徴とした二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism; SHPT) は、CKD-MBD の主要な一病態として捉えられるようになった。SHPT の進展に伴い、副甲状腺細胞のカルシウム (Ca) 感知受容体 (calcium sensing receptor; CaSR) やビタミンD受容体 (vitamin D receptor; VDR) の発現や機能が低下することで、血中 Ca や $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度に対する反応性が低下するため PTH の分泌がさらに促進する。細胞増殖能の亢進による SHPT の進展とこれら受容体の発現低下や機能障害との因果関係はいまだ十分には解明されていないものの、これまで病態解明には、CaSR や VDR と、PTH 分泌や副甲状腺細胞増殖との関連性に主眼がおかれてきた。

一方で、リン (P) が直接 PTH の分泌を刺激することや高 P 食負荷により CaSR や VDR の発現が低下することなどから、P 代謝異常と SHPT との関連性も注目されてきた。近年では P 代謝調節因子である FGF23

(fibroblast growth factor-23) や FGF 受容体 (FGFR), Klotho の SHPT への関与が示され、P 代謝の SHPT への関与がさらに重要視されるに至っている。本稿では、SHPT の近年注目されつつある病態メカニズムや、その内科的管理について概説する。

I. 二次性副甲状腺機能亢進症の発症機序

PTH 分泌促進と副甲状腺細胞増殖を主徴とした SHPT の古典的な病因は、腎機能低下に伴う①P 貯留、②低 Ca 血症、③腎での $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生低下である¹⁾。低 Ca 血症は副甲状腺の PTH の合成 (遺伝子発現)・分泌や副甲状腺細胞増殖 (過形成) を促進する。副甲状腺過形成は SHPT の進行とともにびまん性から結節性過形成へと進展する。低 Ca による PTH 遺伝子発現は転写後修飾により制御されている²⁾。細胞外 Ca 濃度の上昇による PTH 分泌抑制は副甲状腺細胞表面に発現している CaSR を介して発揮される。進行した SHPT では副甲状腺の CaSR 発現が低下しており、この発現低下が副甲状腺の細胞外 Ca 濃度に対する反

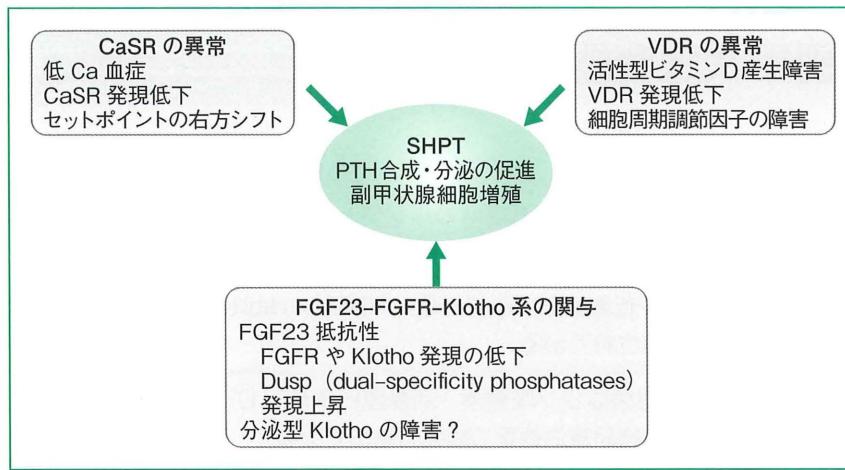


図4-3-1 二次性副甲状腺機能亢進症の病態メカニズム

CaSR, VDRの異常に加えて、FGF23-FGFR-Klotho系の関与が示唆されている。

応性的減弱や、PTH分泌能の促進に深く関与している。

またCaSRの発現低下は副甲状腺細胞増殖に追随するため、細胞増殖を制御する因子とCaSR発現低下の関連性が示唆されている³⁾。活性型ビタミンD₃のカルシトリオールもPTH遺伝子の主要な制御因子である⁴⁾。薬理学的高濃度のカルシトリオールはVDRと複合体を形成し、PTH遺伝子のプロモータ領域に存在するビタミンD応答配列に結合することにより転写レベルでPTH遺伝子発現を抑制する⁵⁾。また細胞周期調節因子であるp21遺伝子にもVDREが存在しており、活性型ビタミンDによる副甲状腺細胞増殖抑制には細胞周期の促進阻害の関与が示されている⁶⁾。CaSRと同様に進行したSHPTでは副甲状腺VDRの発現が低下しており、またカルシトリオールのVDRへの親和性が低下しているために、カルシトリオールの生理活性が十分に発揮されない⁷⁾。高P血症は血中Ca濃度を低下させるばかりでなく、Ca非依存性に直接PTH分泌を刺激することが副甲状腺細胞を用いた実験により示されているが⁸⁾、Pの副甲状腺細胞への作用機序の解明

には至っていない。

近年では後述するP代謝調節因子のFGF23のSHPT病態への関与も注目されている(図4-3-1)。

II. FGF23-FGFR-Klotho系の副甲状腺への作用

1. FGF23によるPTH抑制

副甲状腺にはFGFR1やKlothoが発現していることから、副甲状腺はFGF23の標的臓器と考えられている。正常ラットにFGF23を投与すると、血中Ca濃度は変化せずに、血中1,25(OH)₂DとP濃度が低下する。FGF23は副甲状腺において、MAPキナーゼであるERK1/2のリン酸化を促進し、MAPキナーゼ阻害薬により、FGF23によるPTH抑制が阻害されることから、FGF23はMAPキナーゼの活性化を介してPTHを抑制していると考えられる⁹⁾。この際FGF23は、PTH分泌のみならずPTH合成も抑制する。一方、腎不全ラットではFGF23によるMAPキナーゼの活性化やPTHの抑制が減弱する。これは、副甲状腺のFGFR1やKlothoの発現が低

下しており、FGF23 に対する反応性が低下している（FGF23 抵抗性）ためと考えられている^{10), 11)}。SHPT 患者においても、増殖能の高い副甲状腺において FGFR や Klotho の発現が低下していることが報告されている^{12), 13)}。さらに最近では、ERK1/2 を脱リン酸化する Dusp (dual-specificity phosphatase) の発現が細胞増殖のさかんな副甲状腺では上昇しており、FGF23 による ERK1/2 の活性化に拮抗することが、FGF23 抵抗性に関与していることも報告された¹⁴⁾。また、抗 GBM 抗体投与により作製した腎障害モデルラットは高 PTH、高 P、高 FGF23、低 1,25(OH)₂D 血症を呈するが、FGF23 中和抗体の投与により、PTH は抑制される。これは、FGF23 の阻害により、血中 1,25(OH)₂D や Ca 濃度が上昇したためと考えられ、PTH の抑制作用は FGF23 よりも Ca や 1,25(OH)₂D が強いことを示唆している¹⁵⁾。

2. FGF23 による PTH 分泌促進作用

このように FGF23 が PTH 抑制作用を示す一方で、PTH 分泌促進を示唆する報告も存在する。FGF23 トランスジェニックマウスは PTH を上昇させ、FGF23 ノックアウトマウスは PTH 低値を示す^{16), 17)}。また、FGF23 は Klotho 発現を負に、1,25(OH)₂D は Klotho 発現を正に制御するため、CKD では FGF23 の上昇により 1,25(OH)₂D の低下と Klotho 発現低下が相俟って、後述の Klotho による PTH 分泌刺激が減弱するとも考えられている。FGF23 ノックアウトマウスにヒト FGF23 遺伝子を導入すると、正 Ca およびビタミン D 血症、低 P 血症を示すが PTH が上昇することから FGF23 が PTH 分泌を直接刺激する可能性も示されている¹⁸⁾。

3. PTH の FGF23 への影響

PTH の FGF23 への影響も検討されている。腎不全の進行とともにラットの血中 FGF23 濃度は上昇するが、副甲状腺を摘出したラットでは腎不全が進行しても FGF23 は上昇しない。また腎不全ラットの副甲状腺を摘出すると FGF23 が低下することなどから、PTH により FGF23 は上昇すると考えられる¹⁹⁾。さらにラット骨芽細胞において PTH は FGF23 mRNA 発現を亢進させ、そのメカニズムには PKA や Wnt シグナルが関与しており、PTH の FGF23 上昇作用は直接的であることが示唆される¹⁹⁾。

4. Klotho による PTH 分泌制御作用

FGF23 の生理作用発揮のためには、Klotho と FGFR の共受容体への結合が必要と考えられている。一方で、FGF23 非依存性の Klotho による PTH 分泌刺激作用も示されている。Klotho は膜貫通部位近傍で切断され、N 端部が分泌される（分泌型 Klotho）。副甲状腺細胞における細胞外 Ca 濃度の低下による PTH 分泌に際して、Klotho の分泌とともに細胞膜へ Na⁺/K⁺-ATPase がリクルートされる。反対に高 Ca では細胞膜の Na⁺/K⁺-ATPase 発現は抑制される²⁰⁾。一方で、正常ラットを EGTA 投与により低 Ca 血症を引き起こした際に、Na⁺/K⁺-ATPase 阻害薬のウアバインを投与しても、PTH 分泌が阻害されないことから、急性の低 Ca 刺激に対する PTH 分泌刺激は Na⁺/K⁺-ATPase 非依存性であることも示されている²¹⁾。この分泌型 Klotho の Na⁺/K⁺-ATPase を介した PTH 分泌制御作用の SHPT での役割は今後の重要な検討課題である。

さらに近年、5/6 部分腎摘ラットを高 P 食飼育した CKD-MBD モデルラットに FGF23 中和抗体を投与すると、PTH は低下

するが、高Ca、高P血症をきたし大動脈石灰化により死亡率を上昇させるという、FGF23の生理作用について示唆に富む報告がなされた²²⁾。

III. 二次性副甲状腺機能亢進症の評価と管理

2012年に日本透析医学会より発表された、CKD-MBDの診療ガイドラインにおける副甲状腺機能管理の指針では、intact PTHは60～240 pg/mL (whole PTHでは35～150 pg/mL)に管理する、ただし血清P、Ca濃度の管理はPTHの管理に優先することが望ましい、と示されている。これは、管理目標値が従来同様に生命予後の観点から設定されており、管理の重要度はP、Ca、PTHの順であることが所以となっている。

PTHは、通常3カ月に1回測定することとし、管理目標値から逸脱した場合、治療の変更時や、静注活性型ビタミンD製剤、シナカルセト、インターベンションを施行中は、安定するまで月1回の測定が推奨されている。副甲状腺機能の管理を目的とした内科的治療手段には、①透析処方や食事療法、P吸着薬によるPおよびCa代謝管理、②活性型ビタミンD製剤、③シナカルセト塩酸塩（シナカルセト）、④副甲状腺インターベンションがある。ここでは活性型ビタミンD製剤とシナカルセトについて述べる。

1. 活性型ビタミンD製剤

活性型ビタミンDは、腸管に作用し、P、Caの吸収を促進するとともに、副甲状腺に作用しPTHの合成・分泌を抑制する。そのため活性型ビタミンD製剤は、低Ca血症やSHPTの治療に用いられる。現在、本邦で使用可能な活性型ビタミンD製剤は、活性型

ビタミンD₃であるカルシトリオール、カルシトリオールのプロドラッグであるアルファカルシドール、活性型ビタミンD₃アナログのマキサカルシトールおよびファレカルシトリオールがある。

活性型ビタミンD製剤は副甲状腺機能抑制以外にもレニン-アンジオテンシン系抑制効果や抗炎症作用など多様な生物学的作用（多面的作用）を有し、透析患者の生命予後改善との関連性も報告されている²³⁾。そのため、副甲状腺機能抑制の必要がない症例に対しても積極的な適応があるとする意見があるが、現行のガイドラインでは、P、Ca対策が最優先されており、活性型ビタミンD製剤の使用時にPやCa濃度が管理目標値を超えた場合には、減量もしくは中止するのが望ましい。

2. シナカルセト塩酸塩

シナカルセトは、副甲状腺Ca受容体にアロステリックに作用し、PTH分泌を速やかに低下させるPTH低下薬として2008年より本邦でも臨床応用されているが、その大きな特徴の一つにPTHだけでなく、血清Ca、P濃度を同時に低下させる作用があげられる²⁴⁾。わが国で行われた、前向きコホート研究（MBD-5D研究）の中間報告でも、シナカルセトはPTHの抑制のみならず、Ca、P管理の向上とも関連したことが示された²⁵⁾。このため、高Ca血症や高P血症を併発した副甲状腺機能亢進症患者には良い適応となり、血管壁を含む異所性石灰化病変に対してミネラル代謝改善を介した抑制効果が期待されている。

静注用ビタミンD製剤単独とシナカルセト併用を比較したランダム化比較試験のADVANCE試験では、ビタミンD製剤単独治療と比較して、シナカルセトと低用量ビタ

ミンD 製剤の併用群で、心臓弁や冠動脈の石灰化の進行が抑制される傾向がみられた²⁶⁾。約20,000人の静注用活性型ビタミンD 製剤治療を受けている透析患者を対象とした米国の観察研究では、シナカルセトの併用が総死亡や心血管系疾患による死亡の減少と有意に関連した²⁷⁾。

また、22カ国3,800名が参加したEVOLVE 試験は、従来のMBD治療（ビタミンD 製剤およびP吸着薬）にプラセボあるいはシナカルセトを用いて介入し、約4年間の死亡および非致死性心血管系イベント発生率を検討したランダム化比較試験である。本試験のITT（intention to treat）解析からは、シナカルセトの有効性はみられなかつたが、サブ解析ではシナカルセトのイベント抑制効果が明らかにされた²⁸⁾（図4-3-2）。

SHPT関連病態（CKD-MBD）の内科的治療に用いられる各種薬剤の投与量や投与法について表4-3-1に示す。

IV. 二次性副甲状腺機能亢進症 治療薬のFGF23への影響

活性型ビタミン製剤や塩酸シナカルセトの血中FGF23濃度や可溶性Klotho濃度への影響も検討されている。57名の血液透析患者を対象とした、アルファカルシドールとパリカルシトールの16週間のクロスオーバー投与試験では、いずれのビタミンD 製剤もFGF23を同等に上昇させた。このFGF23の上昇作用と血中CaやP濃度の上昇や総投与量は正の相関を示し、投与前のFGF23レベルは負の相関を示した²⁹⁾。

一方で、55名のSHPT患者へのシナカルセトの52週間投与では、シナカルセトは活性型ビタミンD 製剤に依存することなくFGF23を低下させた（表4-3-2）。FGF23の低下と強く関連したのは血中P濃度の低下で、PTHの低下とは関連しなかつた³⁰⁾。

静注活性型ビタミンD療法によりFGF23濃度は高値を示すなどの報告もあり³¹⁾、SHPT治療薬のFGF23濃度への影響の作用メカニズムや臨床的意義の解明が待たれる。

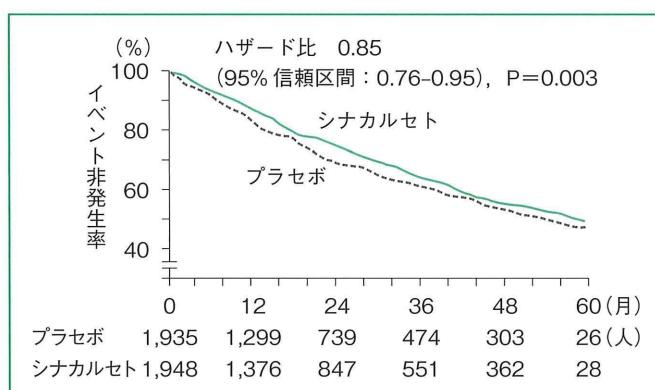


図4-3-2 シナカルセトの心血管イベントへの影響（EVOLVE 試験）

〔文献28)より引用〕

EVOLVE 試験のサブ解析では、シナカルセトのイベント抑制効果が明らかにされた。

表4-3-1 CKD-MBD治療薬の概要

薬剤	商品名	1日最大投与量
経口薬		
1) P吸着薬		
炭酸Ca	沈降炭酸カルシウム、カルタンなど	3g
塩酸セベラマー	レナジェル、フォスプロック	9g
炭酸ランタン	ホスレノール	2,250mg
ビキサロマー	キックリン	7,500mg
2) 活性型ビタミンD		
アルファカルシドール	アルファロール、ワンアルファ	1.0μg
カルシトリオール	ロカルトロール	0.75μg
ファレカルシトリオール	ホーネル、フルスタン	0.3μg
3) Ca受容体作動薬	レグパラ	100mg (增量は25mgずつ)
静注活性型ビタミンD		
カルシトリオール	ロカルトロール注	初期：1回1μg 維持：1回1.5μgまで
マキサカルシトール	オキサロール	初期：1回5μg (i-PTH<500pg/mL) 1回10μg (i-PTH>500pg/mL) 維持：1回20μgまで

ロカルトロール注：i-PTH≤150 pg/mLで休薬もしくは減量

オキサロール：i-PTH≤150 pg/mLで中止

表4-3-2 活性型ビタミンD製剤やシナカルセトのFGF23への影響

	活性型ビタミンD	シナカルセト
PTH	↓	↓
Ca	↑	↓
P	↑	↓
FGF23	↑	↓

シナカルセトの血中可溶性Klotho濃度への影響についての検討では、可溶性Klotho濃度はシナカルセト投与12週後にわずかながら有意に低下したが、以後52週までは試験開始時のレベルと差がなかった。投与後12週間の可溶性Klotho濃度の低下と、CaやP、PTHなどのミネラル代謝マーカーとの間に関連性はみられなかった³²⁾。CKD患者における血中可溶性Klotho濃度の役割と測定の意義についてもさらなる検討を要する。

おわりに

CKD-MBDの主要な病態であるSHPTの病態にFGF23の関与が示唆されるようになった。腎機能正常時にはFGF23はMAPキナーゼ(ERK1/2)を介してPTHの合成・分泌を抑制し、PTHはFGF23を上昇させる。一方CKDでは、PTHのFGF23刺激作用は維持されるが、FGF23のPTH抑制作用は減弱することが示唆され、FGFR-Klotho複合体の発現低下やDuspなどが報告されているが、病態解明にはさらなる検討を要する。また、新たなSHPT治療薬の開発も進んでおり、これらの治療薬と臨床アウトカムの検証が蓄積され、患者に福音がもたらされることに期待したい。

文 献

- 1) Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M : Secondary hyperparathyroidism : pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 913–921
- 2) Moallem E, Kilav R, Silver J, et al : RNA–Protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 5253–5259
- 3) Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA, et al : Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1737–1744
- 4) Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, et al : Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1986 ; 78 : 1296–1301
- 5) Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF, et al : Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 8097–8101
- 6) Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, et al : Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 1196–1207
- 7) Korkor AB : Reduced binding of [3H] 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1573–1577
- 8) Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al : Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 2534–2540
- 9) Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al : The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 4003–4008
- 10) Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, et al : FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1125–1135
- 11) Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, et al : Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 211–218
- 12) Kumata C, Mizobuchi M, Ogata H, et al : Involvement of alpha-klotho and fibroblast growth factor receptor in the development of secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 2010 ; 31 : 230–238
- 13) Komaba H, Goto S, Fujii H, et al : Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 232–238
- 14) Roman-Garcia P, Carrillo-Lopez N, Naves-Diaz M, et al : Dual-specificity phosphatases are implicated in severe hyperplasia and lack of response to FGF23 of uremic parathyroid glands from rats. *Endocrinology* 2012 ; 153 : 1627–1637
- 15) Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, et al : Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 975–980
- 16) Bai X, Miao D, Li J, et al : Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology* 2004 ; 145 : 5269–5279
- 17) Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al : Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 561–568
- 18) DeLuca S, Sitara D, Kang K, et al : Amelioration of the premature ageing-like features of Fgf-23 knockout mice by genetically restoring the systemic actions of FGF-23. *J Pathol* 2008 ; 216 : 345–355
- 19) Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, et al : PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure : a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 299 : F882–889
- 20) Drueke TB : Klotho, FGF23, and FGF receptors in chronic kidney disease : a yin-yang situation? *Kidney Int* 2010 ; 78 : 1057–1060

- 21) Martuseviciene G, Hofman-Bang J, Clausen T, et al : The secretory response of parathyroid hormone to acute hypocalcemia in vivo is independent of parathyroid glandular sodium/potassium-ATPase activity. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 742–748
- 22) Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, et al : FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 2543–2553
- 23) Valdivielso JM, Cannata-Andia J, Coll B, et al : A new role for vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 ; 297 : F1502–1509
- 24) Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, et al : Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 328–335 **RCT**
- 25) Akizawa T, Kido R, Fukagawa M, et al : Decreases in PTH in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism : associations with changing practice patterns. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2280–2288 **観察研究（前向き）**
- 26) Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al : The ADVANCE study : a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1327–1339 **RCT**
- 27) Block GA, Zaun D, Smits G, et al : Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 578–589 **観察研究（後向き）**
- 28) Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al : Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2482–2494 **RCT**
- 29) Hansen D, Rasmussen K, Pedersen SM, et al : Changes in fibroblast growth factor 23 during treatment of secondary hyperparathyroidism with alfacalcidol or paricalcitol. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 2263–2269 **RCT以外の介入研究**
- 30) Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, et al : Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 784–790 **RCT以外の介入研究**
- 31) Nishi H, Nii-Kono T, Nakanishi S, et al : Intravenous calcitriol therapy increases serum concentrations of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 2005 ; 101 : c94–99 **RCT以外の介入研究**
- 32) Komaba H, Koizumi M, Tanaka H, et al : Effects of cinacalcet treatment on serum soluble Klotho levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 27 : 1967–1969 **RCT以外の介入研究**

(溝渕正英)