

様式A(4)

厚生科学研究費補助金研究報告書

平成 14 年 4 月 10 日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

住 所

フリガナ タケイ イズミ

氏 名 武 井 泉

(所属施設 慶應義塾大学医学部)

平成 13 年度厚生科学研究費補助金 (長寿科学総合 研究事業) に係る研究事業を完了したので
次のおり報告する。

研究課題名 (課題番号) : 高齢者糖尿病の漢方薬による合併症予防の研究 (H11-長寿-047)

国庫補助金精算所要額 : 金 8,000,000 円也

1. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版及びこれを入力したフロッピーディスク
(別添1のとおり)
2. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書 (別添2のとおり)
3. 厚生科学研究費補助金分担研究報告書 (別添3のとおり)
4. 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは 雑誌名、巻号数、論文名)	刊 行 年 月 日	刊 行 書 店 名	執 筆 者 氏 名
なし	なし	なし	なし

5. 研究成果による特許権等の知的財産権の取得状況

なし

別添 1

厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版

研究費の名称=厚生科学研究費補助金

研究事業名=長寿科学総合研究事業

研究課題名=高齢者糖尿病の漢方薬による合併症予防の研究（総括研究報告書）

国庫補助金精算所要額（円）8,000,000

研究期間（西暦）=1999-2001

研究年度（西暦）=2001

主任研究者名=武井泉（慶應義塾大学医学部）

分担研究者名=大前和幸（慶應義塾大学医学部）, 島田朗（慶應義塾大学医学部）

研究目的=高齢者糖尿病に対して漢方薬（牛車腎気丸）を投与することにより糖尿病合併症の進展防止もしくは予防が可能かどうかを検討する。

研究方法=慶應義塾大学病院内科および関連病院通院中の糖尿病患者のうち、40-75歳の2型糖尿病患者でHbA1c 6.5%以上の患者を対象とする。対象人数は300人とし、牛車腎気丸投与群200名、非投与群100名とする。研究は無作為割付によるコホート研究とする。観察項目は、代謝指標（血糖、HbA1c、血清脂質）、合併症に関する評価項目（眼底検査、尿中微量アルブミン、アキレス腱反射等、神経障害評価アンケート）を、6-12ヶ月毎に行い、追跡調査を行うものとする。

結果と考察=平成11年度から準備を進めてきた研究計画および研究協力体制をにより平成12年度から実際のエントリーが開始され、平成14年3月31日現在 慶應義塾大学病院、済生会中央病院はじめ9施設から291例のエントリーが終了し、うち牛車腎気丸服薬例は180例、非投与例が111例である。そのうち20例が転居等に伴い脱落した。このうち現在までに患者情報、検査データ等が整い、解析が終了した者は219名（男性138例、女性81例）で年齢は男性 61.2 ± 7.6 歳、女性 60.3 ± 7.8 歳であり、割付人数は男性牛車腎気丸投与群82例、非投与群56例、女性牛車腎気丸投与例47例、非投与例34例であった。投与群・非投与群に分けてベースラインデータを比較したところ、無作為化が十分行われていることが確認された。現時点で6ヶ月間追跡できた187例では非投与群では血糖値の有意な悪化（ $158.4 \pm 47.8 \rightarrow 169.1 \pm 46.2$ mg/dl）総コレステロール値の有意な悪化（ $205.3 \pm 35.7 \rightarrow 212.8 \pm 34.3$ mg/dl）、中性脂肪値の有意な悪化（ $106.4 \pm 51.0 \rightarrow 122.2 \pm 66.1$ mg/dl）が見られたのに対し、投与群では中性脂肪値の有意な悪化（ $204.7 \pm 32.9 \rightarrow 211.3 \pm 35.6$ mg/dl）が見られたものの、アキレス腱反射の有意な改善、神経障害に関するアンケート2項目（立ちくらみ、足がつる）の有意な改善が見られた。1年間の追跡前後で見ると、症例数としてはやや不十分であるが、非投与群ではアルブミンクレアチニン比の有意な悪化、クレアチニン値の有意な悪化、神経障害に関するアンケート（便秘と下痢）の有意な悪化が見られたのに対し、投与群ではGOT（ $19.6 \pm 5.4 \rightarrow 169.1 \pm 46.2$ IU/l）、GPT（ $21.0 \pm 11.5 \rightarrow 25.6.1 \pm 15.2$ IU/l）の有意な悪化が見られたが、神経障害に関するアンケート（足がつる）の有意な改善を認めた。

結論=本年度の研究では登録患者数が継続的に増加した一方で経過観察も順調に進み、半年後の経過観察が終了した症例219例が蓄積され、統計的検討が為された。この結果登録の段階での無作為化が十分行われ、EBMレベルの高い研究が順調にスタートされていることを示している。6ヶ月の経過観察では牛車腎気丸非投与群では血糖値、脂質の悪化が見られたのに対し、投与群では中性脂肪のみの悪化が見られ、また、神経障害の自覚的・客観的改善が見られた。しかし、研究はまだ経過観察の途中にあり、当初予定した3年間の経過観察にはまだ2年余りを要する。今後も本研究は継続していく予定である。

研究要旨

本研究は、高齢糖尿病患者を対象として、合併症の進展防止もしくは予防という見地から牛車腎気丸の有効性を長期にわたり検討するために、多施設による無作為割付のコントロールスタディを行った。

平成14年3月31日現在、9施設から287例（投与群177例、非投与群110例）の登録があった。まだ若干の登録が継続しており目標の300例には達するものと思われる。そのうち23例が脱落した。内訳は転居等に伴うものが14名、エントリーの条件を満たしていないことが判明したものが3名、悪性腫瘍を併発し、研究継続が不可能になったものが2名、死亡が2名、副作用によるものが2名であった。このうち副作用は1例に皮疹を認め皮膚科的には薬剤との関係は確認されなかったが、研究を中止した。もう1例は下痢のため、2例とも薬剤中止により症状は速やかに消失した。

このうち現在までに患者情報、検査データ等が整い、解析が終了した者は219名（男性138例、女性81例）で年齢は男性 61.2 ± 7.6 歳、女性 60.3 ± 7.8 歳であり、割付人数は男性牛車腎気丸投与群82例、非投与群56例、女性牛車腎気丸投与例47例、非投与例34例であった。投与群・非投与群に分けてベースラインデータを比較したところ、無作為化が十分行われていることが確認された。6ヶ月間追跡できた187例では非投与群では血糖値、総コレステロール値、中性脂肪値の有意な悪化が見られた。投与群では中性脂肪値の有意な悪化が見られたものの、アキレス腱反射および神経障害に関するアンケート2項目（立ちくらみ、足がつる）の有意な改善が見られた。1年間の追跡例は58例（牛車腎気丸投与例27例、非投与例31例）で見ると、症例数としてはやや不十分であるが、非投与群ではアルブミンクレアチニン比の有意な悪化、クレアチニン値の有意な悪化、神経障害に関するアンケート（便秘と下痢）の有意な悪化が見られたのに対し、投与群ではGOT、GPTの有意な悪化が見られたが、神経障害に関するアンケート（足がつる）の有意な改善を認めた。

本研究は半年の経過観察がやっと統計解析できた段階にあるが、牛車腎気丸により血糖値、脂質を悪化させず、神経障害に関しては自覚的・他覚的所見の改善が見られた。研究テーマが糖尿病の合併症予防という長期観察の必要なものだけに時間がかかるが、EBMレベルの高い重要な研究であるので今後も研究は継続して行う予定である

分担研究者

1. 大前和幸
慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室教授
2. 島田朗
慶應義塾大学医学部内科学教室講師

ないし軽度合併症からの進展予防を目的とするため、慶應義塾大学病院および関連病院通院中の糖尿病患者のうち、

1. 年齢40-75歳の患者
2. HbA1cが $\geq 6.5\%$ 以上
3. 臨床症状を伴う脳血管障害、心筋梗塞、狭心症、壊疽の既往を有しない。
4. クレアチニン1.3以下
5. 眼底所見は単純性網膜症までの者を対象とした。

これらの条件を満たし、研究に対するインフォームドコンセントの取れた症例に対し、性別、年齢、糖尿病の罹病期間などの基礎情報をもとに、コントローラー（大前）が投与群と非投与群の無作為割付を行った。

A. 研究目的

高齢者糖尿病に対して漢方薬を投与することにより合併症の進展防止もしくは予防を図る。

B. 研究方法**【対象】**

本研究では合併症を有しない症例の合併症予防

登録予定人数は 300 例とし、牛車腎気丸投与群非投与群を 2:1 で割付けた。

牛車腎気丸投与群に対しては牛車腎気丸エキスを一日 7.5g 投与した。経過中、以下の項目を 6-12 ヶ月毎に検討した。

血糖、HbA1c、血清脂質、眼底、蛋白尿、尿中微量アルブミン、アキレス腱反射、神経障害評価アンケート

(倫理面への配慮)

本研究は、慶應義塾大学病院および関連病院の倫理委員会の承諾を得ている。エントリー候補者には試験の内容を十分に説明した上で、文書にて承諾を得た。

C. 研究結果

平成 12 年度は実際にエントリーを開始し、平成 14 年 3 月 31 日現在 慶應義塾大学病院、済生会中央病院はじめ 9 施設から 291 例のエントリーが終了し、うち牛車腎気丸服薬例は 180 例、非投与例が 111 例である。そのうち 20 例が滞居等に伴い脱落した。このうち現在までに患者情報、検査データ等が整い、解析が終了した者は 219 名(男性 138 例、女性 81 例)で年齢は男性 61.2 ± 7.6 歳、女性 60.3 ± 7.8 歳であり、割付人数は男性牛車腎気丸投与群 82 例、非投与群 56 例、女性牛車腎気丸投与例 47 例、非投与例 34 例であった。投与群・非投与群に分けてベースラインデータを比較したところ、無作為化が十分行われていることが確認された。現時点で 6 ヶ月間追跡できた 187 例では非投与群では血糖値の有意な悪化 ($158.4 \pm 47.8 \rightarrow 169.1 \pm 46.2$ mg/dl) 総コレステロール値の有意な悪化 ($205.3 \pm 35.7 \rightarrow 212.8 \pm 34.3$ mg/dl)、中性脂肪値の有意な悪化 ($106.4 \pm 51.0 \rightarrow 122.2 \pm 66.1$ mg/dl) が見られたのに対し、投与群では中性脂肪値の有意な悪化 ($204.7 \pm 32.9 \rightarrow 211.3 \pm 35.6$ mg/dl) が見られたものの、アキレス腱反射の有意な改善、神経障害に関するアンケート 2 項目(立ちくらみ、足がつる)の有意な改善が見られた。1 年間の追跡前後で見ると、症例数としてはやや不十分であるが、非投与群ではアルブミンクレアチニン比の有意な悪化、クレアチニン値の有意な悪化、神経障害に関するアンケート(便秘と下痢)の有意な悪化が見られたのに対し、投与群では GOT ($19.6 \pm 5.4 \rightarrow 169.1 \pm 46.2$ IU/l)、GPT ($21.0 \pm 11.5 \rightarrow 25.6.1 \pm 15.2$ IU/dl) の有意な悪化が見られたが、神経障害に関するアンケート(足がつる)の有意な改善を認めた。

D. 考察

現時点でも若干の登録が継続しており、最終結果が出ていないが、本年度は半年後の経過観察が終了した症例 219 例の統計的検討が為された。この結果登録の段階での無作為化が十分行われ、EBM レ

ベルの高い研究が順調にスタートされていることを示している。6 ヶ月の経過観察では牛車腎気丸非投与群では血糖値、脂質の悪化が見られたのに対し、投与群では中性脂肪のみの悪化が見られ、また、神経障害の自覚的・客観的改善が見られた。

E. 結論

糖尿病は年々増加しており、特に高齢者においては QOL を損ねるのみならず医療費の増大が問題となる。これからの医療現場では疾患予防にもっと重点がおかれるようになるであろう。本研究では糖尿病の合併症予防、という新しい分野において漢方薬(牛車腎気丸)がどの程度効果があるかを多施設による無作為割付研究で行っているもので、6 ヶ月の時点での解析で差が出始めており、今後研究を継続することにより最終結果をまとめたいと考えているが、予防効果が証明できればその医療費削減に貢献する効果は大きいものと期待する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Izumi Takei, Kazunori Miyamoto, Osamu Funae, Norimi Ohhashi, Syu Meguro, Mikiya Tokui, Takao Saruta: Secretion of GIP in Responders to Acarbose In Obese Type 2(NIDDM) Patients. The Journal of Diabetes and its Complications:15(5), 2001

Osamu Funae, Akira Shimada, Mikiya Tokui, Izumi Takei, Takao Saruta: Balance of GAD 65-Specific IL-10 Production and Polyclonal Th1-Type Response in Type 1 Diabetes. Autoimmunity 34, 45-52, 2001

Syu Meguro, Izumi Takei, Mituru Murata, Horoshi Hirose, Naoyuki Takei, Yasutaka Mituyoshi, Keiko, Ishii, Shuji Oguchi, Junko Shinohara, Eiko Takahashi, Kiyooki Watanabe, Takao Saruta: Cholesteryl ester transfer protein polymorphism associated with macroangiopathy in Japanese patient with type 2 diabetes. Atherosclerosis 156(1), 151-156, 2001

2. 学会発表

Shu Meguro, Hiroshi Nakashima, Kanae Hosoda, Naoyuki Takei, Osamu Funae, Izumi Takei, Kazuyuki Omae, Takao Saruta:Relation between Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and Diabetic Retinopathy. 61th American Diabetes Association, 2001

Ayano Hiroki, Itaru Kojima, Nada Zein, Hiroyasu Hatakeyama,IzumiTakei,KazuoUmezawa:Conophylline-Induced Insulin Production in Rat Pancreatic Acinar Carcinoma Cells. 61th American Diabetes Association, 2001

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）研究報告書
高齢者糖尿病の漢方薬による合併症予防の研究
分担研究者 鳥田朗 慶應義塾大学医学部内科学教室講師

研究要旨 糖尿病罹患患者数は年々増加の一途をたどっており、国民の 10 人に 1 人は糖尿病に罹患しているといわれている。糖尿病では、合併症の進展防止ならびに予防が重要であるが、高齢者では特に合併症の頻度が高く、大きな社会問題となっている。

漢方薬の牛車腎気丸は、高齢者の種々の疾患に頻用される薬剤、八味地黄丸を含む漢方薬で、長期に使用しても安全であることが、臨床的に証明されている。しかし、evidence based medicine(EBM)に基づいた糖尿病の合併症予防に対する漢方薬の有効性の評価はなされていない。

そこで、本研究では、高齢糖尿病患者を対象として、合併症の進展防止もしくは予防という見地から牛車腎気丸の有効性を長期にわたり検討するために、コントロールスタディを開始した。牛車腎気丸の評価には眼底検査、尿蛋白のチェックといった従来の検査に加え、我々がこれまで示してきた合併症に深く関与する種々の指標についても検討を加えている。現在までに、187 名を 6 ヶ月間、58 名を 1 年間追跡中であり、これまでの結果では、本剤による神経障害の自覚症状の改善を認めている。

A. 研究目的

高齢者糖尿病に対して漢方薬を投与することにより合併症の進展防止もしくは予防を図る。

B. 研究方法

【対象】慶應義塾大学内科および関連病院通院中の糖尿病患者のうち、40-75 歳の患者を対象とし、以下の条件に合う症例をリクルートしたところ、2002 年 3 月 22 日現在、219 名（男性 138 名、女性 81 名）を登録した。男性の平均年齢は、61.2 歳、女性は 60.3 歳である。割付人数は、男性の牛車腎気丸投与群 82 名、非投与群 56 名、女性の牛車腎気丸投与群 47 名、非投与群 34 名である。

1. 臨床症状を伴う脳血管障害、心筋梗塞、狭心症、壊疽の既往を有しない。
2. クレアチニン 1.3 以下
3. 眼底所見は単純性網膜症まで

【方法】

牛車腎気丸投与群ならびに非投与群は十分な外来通院糖尿病患者には研究の趣旨のインフォームドコンセントを取った上で、コントローラーの指示に従い、投与群に対しては牛車腎気丸エキスを一日 7.5g 投与中である。以下の項目を 6-12 ヶ月毎に検討中である。

血糖、HbA1c、血清脂質、糖化蛋白（カルボキシメチルリジン、クロスリン、ペントシジンなど）血中ホモシステイン、NO、眼底、蛋白尿、尿中微量アルブミン、アキレス腱反射、腹部 CT を用いた大動脈硬化度及び血管狭窄度の解析倫理面への配慮

本研究は、慶應義塾大学病院および関連病院の倫理委員会の承諾を得ており、エントリー候補者には試験の内容を十分に説明した上で、文書にて承諾を得ている。

C. 研究結果

本年度は、前年度に作成したプロトコール、判定基準に基づき、慶應義塾大学関連施設における多施設研究を開始した。昨年も論じたように、本研究においては、漢方薬投与群と非投与群で同等の血糖コントロールがなされることが重要と考えられ、各関連施設の研究担当医師の理解、協力が必要不可欠であり、本年度も昨年度同様、参加医師の間で糖尿病患者の血糖コントロールのための治療方針を均一化するため、年 2 回の勉強会を開催し、患者管理ならびに治療方針につき確認の上、研究を進行している。

また、各施設の担当医師と連絡を密にとり、「患者管理」の基礎となるデータベース作成、一括評価するための眼底写真の撮影法やその回収方法、

薬剤搬入方法などに関する手順についても詳細に確認している。

2002年3月22日現在219名（投与群129名、非投与群90名）を登録し、187名を6ヶ月間、58名を1年間追跡中である。これまでの解析結果では、6ヶ月間の牛車腎気丸の投与により、神経障害の自覚症状の改善を認めている。

D. 考察

1年間追跡できた症例数は58名とまだ少なく、統計学的な検討をするには、十分ではないが、6ヶ月間追跡した症例数は、187名に達している。半年間牛車腎気丸を投与した群では、血糖値の悪化や中性脂肪値の悪化が、非投与群に比して認められなかっただけでなく、神経障害に関わる自覚症状の項目（立ちくらみ、こむらがり）の有意な改善を認めており、牛車腎気丸による神経障害の自覚症状改善効果が確認された。

E. 結論

半年間の牛車腎気丸の投与により、神経障害の自覚症状の改善を認めているが、今後、さらに長期的に観察、追跡してゆく必要があると考えられる。

F. 研究発表

1. Shimada, A., Morimoto, J., Kodama, K., Suzuki, R., Oikawa, Y., Funae, O., Kasuga, A., Saruta, T., Narumi, S. Elevated serum IP-10 level observed in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24:510-515, 2001
type 1 diabetes. *Autoimmunity* 34, 45-52, 2001
2. Nishikai, K., Shimada, A., Iwanaga, S., Yamada, T., Yamada, S., Ishii, T., Maruyama, H., Saruta, T. Progression of cardiac dysfunction in a case of mitochondrial diabetes. *Diabetes Care* 960-961, 2001
and Reviews S29, 2001
3. Yamada S, Motohashi Y, Yanagawa T, Maruyama T, Kasuga A, Hirose H, Matsubara K, Shimada A, Saruta T: NeuroD/beta2 gene G->A polymorphism may affect onset pattern of type 1 diabetes in Japanese. *Diabetes Care* 24:1438-41, 2001

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究要旨

本年度の分担研究の目的は、一昨年度に作成した、stratified block random allocation 法により作成した漢方薬牛車腎気丸投与群・非投与群ランダム割付表に基づき、引き続き登録されてくる患者の割り付け、登録症例および脱落症例の管理をした。2002年3月22日現在、219名を登録した。男性138名、女性81名で、男性平均年齢61.2歳（標準偏差7.6、範囲28 - 82歳）、女性平均年齢60.3歳（標準偏差7.8、範囲38 - 76歳）であり、割付人数は、男性牛車腎気丸投与群82名、非投与群56名、女性牛車腎気丸投与群47名、非投与群34名であった。

現時点での6ヵ月間追跡できた187名、1年間追跡できた58名を対象に統計解析を行い、漢方薬牛車腎気丸投与による効果を評価した。長期的な影響を評価するにはまだ経過観察時間が十分ではないため研究を継続中であるが、半年間の漢方薬牛車腎気丸投与による効果については評価することができた。

A 研究目的

本年度の分担研究の目的は、一昨年度に作成した、stratified block random allocation 法により作成した漢方薬牛車腎気丸投与群・非投与群ランダム割付表に基づき、引き続き登録されてくる患者の割り付け、登録症例および脱落症例の管理をした。

現時点での6ヵ月間追跡できた187名、1年間追跡できた58名を対象に統計解析を行い、漢方薬牛車腎気丸投与による効果を評価した。

B 研究方法

収集されたデータに基づき、登録症例について基礎的な解析を行い、投与群・非投与群に分けてベースラインデータを比較することで無作為化の確認を行う。引き続き、6ヵ月間の追跡前後の比較を投与群・非投与群に分けて行った。同様に1年間の追跡前後の比較を投与群・非投与群に分けて行った。

C 研究結果

投与群・非投与群に分けてベースラインデータを比較したところ、無作為化が十分に行われていることが確認された。6ヵ月間の追跡前後で見ると、非投与群では血糖値の有意な悪化($158.4 \pm 47.8 \rightarrow 169.1 \pm 46.2$)、総コレステロール値の有意な悪化($205.3 \pm 35.7 \rightarrow 212.8 \pm 34.3$)、中性脂肪値の有意な悪化($106.4 \pm 51.0 \rightarrow 122.2 \pm$

66.1)が見られたのに対し、投与群では中性脂肪値の有意な悪化($204.7 \pm$

$32.9 \rightarrow 211.3 \pm 35.6$)が見られたものの、アキレス腱反射の有意な改善、神経障害に関わるアンケート2項目(立ちくらみ、足がつる)の有意な改善が見られた。

1年間の追跡前後で見ると、症例数としてはやや不十分ではあるが非投与群では尿中アルブミンクレアチニン比の有意な悪化($38.2 \pm 45.2 \rightarrow 70.4 \pm 82.2$)、クレアチニン値の有意な悪化($0.78 \pm 0.23 \rightarrow 1.51 \pm 3.74$)、神経障害に関わるアンケート(便秘と下痢)の有意な悪化、アキレス腱反射の有意な改善が見られたのに対し、投与群ではGOTの有意な悪化($19.6 \pm 5.4 \rightarrow 23.1 \pm 9.3$)、GPTの有意な悪化($21.0 \pm 11.5 \rightarrow 25.6 \pm 15.2$)、神経障害に関わるアンケート(足がつる)の有意な改善が見られた。ただし、上記アキレス腱反射の有意な改善は他の所見と比較し方向性が逆であり、検定の多重性の問題から偶然有意差が出た項目と考えられる。

D 考察

1年間追跡できた症例数は58名とまだ少なく、統計学的な検出力が十分ではないため、1年間の追跡前後で見ても結果の解釈は早計であるが、6ヵ月間追跡できた症例数は187名に達し、6ヵ月間の追跡前後で見ても結果は検出力の観点から十分信頼のおけるものであるといえる。

半年間の牛車腎気丸を投与した群では、投与しなかった群に見られた血糖値の悪化や中性脂肪値の悪化が見られなかっただけでなく、投与しなかった群に見られなかった神経障害に関わるアンケート 2 項目(立ちくらみ、足がつる)の有意な改善が見られた。

長期的な影響を評価するにはまだ観察期間が十分でないが、半年間というスパンで観察したときには神経障害の自覚症状の改善が牛車腎気丸を投与によりもたらされたといえる。

E 結論

半年間の牛車腎気丸投与による神経障害の自覚症状の改善が見られた。

今後長期的な影響を評価するにはまだ観察期間が十分でないため、本コホート集団をさらに追跡・観察する必要があると思われる。

F 研究発表

1. **Omae K**, Takebayashi T, Tanaka S, Sasaki K, Miyauchi H, Kabe I, Taneichi K, Shibaki H. Acute and recurrent hepatitis induced by 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123). *J Occup Health* 2000; 42: 235-238.
2. Nomiya T, **Omae K**, Ishizuka C, Yamauchi T, Kawasumi Y, Yamada K, Endoh H, Sakurai H. Dermal absorption of *N,N*-dimethylacetamide on human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 121-126.

G 知的所有権の取得状況

なし